



ჯანმრთელობის მეცნიერებათა სკოლა

ხელნაწერის უფლებით

თამარ ქემოკლიძე

ადგილობრივი საანესთეზიო პრეპარატების მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის განვითარების
რისკ-ფაქტორები

(სპეციალობა- 0904 - საზოგადოებრივი ჯანდაცვა)

დისერტაცია

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი-გიორგი კამკამიძე
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

თბილისი
2021

საავტორო უფლებები

სადოქტორო დისერტაცია თემაზე: „ადგილობრივი საანესთეზიო პრეპარატების მიმართ
ჰიპერმგრძნობელობის განვითარების რისკ-ფაქტორები“

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ავტორი-თამარ ქემოკლიძე

თამარ ქემოკლიძე © თბილისი, 2021 წლის 29 ივნისი

ანოტაცია

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების რისკის ფაქტორების შეფასების მიზნით ჩატარდა კვლევა. საკვლევი პირების შერჩევა მოხდა კლინიკა „ნეოლაბიდან“, რომელიც აღჭურვილია თანამედროვე სტანდარტების შესაბამისად და სადაც მკაცრად არის დაცული ხარისხის კონტროლის ყველა მოთხოვნა. კვლევაში ჩართული იყო 450 პირი, რომელთა ასაკი ვარირებდა 4-დან 79 წლამდე. კვლევა განხორციელდა 2 წლის მანძილზე პაციენტებში, რომელთაც დიაგნოსტიკის მიზნით მიმართეს კლინიკა „ნეოლაბს“. კვლევა ჩატარდა შემდეგი ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ: ლიდოკაინი, მეპივაკაინი, არტიკაინი. მათ მიმართ ალერგიის არსებობის განსაზღვრა პაციენტებს ესაჭიროებოდათ სხვადასხვა მანიპულაციების ჩატარების გამო, როგორცაა მაგალითად, ქირურგიული, ოფთალმოლოგიური და გინეკოლოგიური ჩარევები, სტომატოლოგიური მომსახურება, კოსმეტოლოგიური პროცედურები და სხვა მანიპულაციები, რომლებიც ტარდება ადგილობრივი ანესთეზიის გამოყენებით.

აღნიშნული კვლევის მიზანს წარმოადგენს ადამიანი ლეიკოციტური ანტიგენისა (Human Leukocyte Antigen) და კილერების იმუნოგლობულინის-მსგავსი რეცეპტორების (Killer cell Immunoglobulin-like Receptor) კომბინაციების შესწავლა, რომლებიც დაკავშირებულია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებულ ალერგიულ რეაქციებთან ეთნიკურად ჰომოგენურ პოპულაციაში. ასევე აღნიშნული კვლევის მიზანია გენეტიკური მარკერების შეთანასწორება ალერგიის გამომწვევ სხვა რისკ-ფაქტორებთან.

კვლევის ამოცანებს შეადგენს:

1. ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) /კილერების იმუნოგლობულინის მსგავსი რეცეპტორების (KIR) გენეტიკური კომბინაციების იდენტიფიკაცია, რომლებიც დაკავშირებულია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებულ ალერგიულ რეაქციებთან.
2. ინტრავენური სპეციფიკური იმუნოგლობულინი E-სა და კანის ალერგიული სინჯების შედეგების შედარება.
3. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ალერგიული რეაქციების რისკ-ფაქტორების დადგენა.

აღნიშნულ კვლევას გააჩნია შემთხვევა-კონტროლის დიზაინი, რომელიც აღწერს როგორც რაოდენობრივ, ასევე თვისებრივ ცვლილებებს. ამგვარად, იგი წარმოადგენს

ობსერვაციულ (დაკვირვებით, არა-ექსპერიმენტულ), ინდივიდზე დაფუძნებულ და ანალიტიკურ კვლევას. საკვლევ ჯგუფში გავერთიანეთ პირები, რომელთაც განესაზღვრათ ლოკალური საანესთეზიო საშუალების მიმართ ალერგიული რეაქცია. ასეთ 450 პირს დაურიგდა სპეციალური კითხვარი სხვადასხვა რისკ-ფაქტორების შეფასებისათვის (სქესი, ასაკი, ალერგიის ოჯახური ანამნეზი-ალერგია პაციენტის მშობლებსა და სისხლით ნათესავებში, კვებითი და მედიკამენტური ალერგია, ალერგია ლატექსზე, კოსმეტიკურ საშუალებებსა და გარემო ფაქტორებზე, ინფორმაცია წარსულში გადატანილ ალერგიულ შოკსა და არასურველ წამლისმიერ რეაქციებზე, ორსულობა, თანმხლები ქრონიკული და ინფექციური დაავადებები, ეკონომიკური მდგომარეობა). აღნიშნული პირები დაიყო ორ ჯგუფად: ინდივიდები, დადებითი რეაქციით კონკრეტული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ და ინდივიდები, უარყოფითი რეაქციით კონკრეტული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ. შემდგომ თითოეულ ჯგუფს ჩაუტარდა გენეტიკური გამოკვლევა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით (PCR) და მისი საშუალებით დადგინდა ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის/კილერების იმუნოგლობულინის მსგავსი რეცეპტორების გენების ალელების ასოციაცია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებით განპირობებულ ალერგიულ რეაქციებთან. თანმიმდევრობა სპეციფიკური პრაიმერი (sequence specific primer) იქნა გამოყენებული სპეციფიკური გენოტიპის განსაზღვრისათვის. ასევე გამოიყო ქვეჯგუფები, სადაც მოხდა კანის ალერგიული სინჯებით მიღებული შედეგების შედარება ინტრავენურ სპეციფიკურ იმუნოგლობულინ E მეთოდთან.

საკვლევი პირების სხვადასხვა ჯგუფებს შორის HLA/KIR კომბინაციების განსხვავებული სიხშირეების ანალიზი განხორციელდა χ^2 და t ტესტების მეშვეობით შესაბამისად ხარისხობრივი და რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის. მულტივარიაციული ანალიზი ჩატარდა გენეტიკურ ფაქტორებსა და ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებზე ალერგიას შორის ასოციაციის დასადგენად.

კვლევის განხორციელება დაიწყო შესაბამისი ეთიკური კომისიის დადებითი დასკვნის გაცემის საფუძველზე. კვლევა შეიცავს გარკვეულ დადებით ზემოქმედებას: ლოკალურ საანესთეზიო საშუალებებზე ალერგიის განვითარების მიზეზის დადგენა და მასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების შესწავლა ხელს შეუწყობს მედიკამენტური ალერგიის მძიმე შედეგების თავიდან აცილებას.

ჩატარდა კვლევით მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი. მიღებული შედეგებით დადგინდა, რომ ლოკალური საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიის განვითარების დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს: სხვადასხვა სახის ალერგიული დაავადებები პაციენტის მშობლებსა (დედა - შანსთა თანაფარდობა - Odds Ratio (OR): 2.1; 95 % სარწმუნოების ინტერვალი - Confidence Interval (CI): 1.26 – 3.59) და სისხლით ნათესავებში (Odds Ratio (OR): 1.8; 95 % Confidence Interval (CI): 1.059 – 3.17) , მედიკამენტური ალერგია (Odds Ratio (OR): 3.2; 95 % Confidence Interval (CI): 1.89 – 5.47), კვებითი ალერგია (Odds Ratio (OR): 2.1; 95 % Confidence Interval (CI): 1.24 – 3.66) , ასევე თანმხლები ინფექციური დაავადებები (Odds Ratio (OR): 2.5; 95 % Confidence Interval (CI): 1.26 – 4.96), და სპეციფიკური HLA/KIR პროფილები (HLA1C1 - Odds Ratio (OR): 1.8; 95 % Confidence Interval (CI): 1.11 – 3.11 ; KIR2DL2/2DL2 - Odds Ratio (OR): 2.7; 95 % Confidence Interval (CI): 1.2 – 6.05 ; KIR2DL3/2DL3 - Odds Ratio (OR): 2.2; 95 % Confidence Interval (CI): 1.19 – 4.43).

მიღებულმა შედეგებმა მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა იმუნოგენეტიკური ფაქტორების შესწავლაში, რომლებიც დაკავშირებულია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებულ ალერგიულ რეაქციებთან, რაც დაგეგმარება პრევენციული სტრატეგიების შემუშავებაში. შესწავლილი საკითხების გარკვევამ მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა ისეთი უმნიშვნელოვანესი პრობლემების გადაწყვეტის საქმეში, როგორიცაა მედიკამენტური ალერგიის თავიდან აცილება. ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენისა და კილერების იმუნოგლობულინის-მსგავსი რეცეპტორების ალელების ასოციაციების გამოყენება კლინიკურად მნიშვნელოვანია, როგორც: გამორიცხვის ტესტი და დამხმარე დიაგნოსტიკური ტესტი.

აღნიშნული კვლევა მნიშვნელოვანია, რადგან არ არსებობს ზუსტი მონაცემები ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებზე ალერგიასა და მის გამომწვევ რისკ-ფაქტორებს შორის, მან შესაძლებელია ასევე საფუძველი ჩაუყაროს სხვადასხვა პათოლოგიების იმუნოგენეტიკურ შესწავლას საქართველოში, აგრეთვე გენების გადანაწილება შესაძლოა გამოყენებულ იქნას პოპულაციის სპეციფიურობის დადგენაში

ავტობიოგრაფია:

დავიბადე 1989 წლის 2 თებერვალს ქ. თბილისში. ოჯახური მდგომარეობა: მყავს მეუღლე და 1 შვილი.

განათლება: 2017 წლიდან საქართველოს უნივერსიტეტის ჯანმრთელობის მეცნიერებათა სკოლის დოქტურანტურა; 2013-2016 წლები - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რეზიდენტურა - ალერგოლოგია-იმუნოლოგია; 2006-2012 წლები - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი.

შრომითი საქმიანობა: 2020 წლიდან შ.პ.ს. ავერსის კლინიკა, ექიმი ალერგოლოგი, 2020 წლიდან მოწვეული პედაგოგი, საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი, 2018 წლიდან ასისტენტი, ევროპის უნივერსიტეტი, 2016-2020 წლები - სამედიცინო კორპორაცია ევექსი, ექიმი ალერგოლოგი, 2017-2018 წლები - მოწვეული პედაგოგი, საქართველოს საერთაშორისო სასწავლო უნივერსიტეტი.

პროფესიული ტრენინგები და კონფერენციები: 2020 წლის სექტემბერი - European Respiratory Society Virtual Congress, 2016 წლის აპრილი -European Spirometry Driving Licence Part 1, Tbilisi, Georgia, 2015 წლის 6-10 ივნისი - EAACI Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Barcelona, Spain. 2014 წლის 19-21 ივნისი - IV International Congress of the Georgian Respiratory Association, Batumi, Georgia.

მიღებული ჯილდო: შოთა რუსთაველის სახელობის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მიერ გამოცხადებული დოქტურანტურის საგანმანათლებლო პროგრამების საგრანტო კონკურსში გამარჯვებული პროექტით - „საანესთეზიო პრეპარატების მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის იმუნოგენეტიკური ფაქტორები (2018 წ.).

სარჩევი:

შესავალი	12
1. ლიტერატურის მიმოხილვა	20
1.1 მედიკამენტური ალერგიის კლასიფიკაცია	22
1.2 მედიკამენტური ალერგიის განვითარების თეორიები.....	34
1.3 მედიკამენტური ალერგიის განვითარების პათოგენეზური მექანიზმი.....	35
1.4 მედიკამენტური ალერგიის განვითარების რისკ-ფაქტორები.....	40
1.5 მედიკამენტური ალერგიის კლინიკური სურათი და გამომწვევი მედიკამენტები:	40
1.6 მედიკამენტური ალერგიის დიაგნოსტიკა	45
1.7 მედიკამენტური ალერგიის დიფერენციული დიაგნოზი	51
1.8 მედიკამენტური ალერგიის მკურნალობა	52
1.9 მედიკამენტური ალერგიის განვითარების პრევენცია	54
1.10 ალერგიული რეაქციების განვითარება სხვადასხვა ჯგუფის მედიკამენტების მიმართ	55
2. კვლევის მასალა და მეთოდები	59
2. 1 კვლევის დიზაინი.....	60
2.2 საკვლევი პოპულაცია	61
3. კანის ალერგიული სინჯებით მიღებული შედეგები	65
3.1 ჰიპოთეზის სტატისტიკური ტესტირება.....	65
4. კვლევით მიღებული შედეგები	68
4. 1 რისკ-ფაქტორების დახასიათება	68
5. კვლევით მიღებული ძირითადი შედეგები	80
5.1 კანის ალერგიული სინჯების ჩატარების წესი	105
6. დისკუსია	107
დასკვნა.....	109
რეკომენდაციები	111
დისერტაციის თემასთან დაკავშირებული პუბლიკაციების ნუსხა.....	112
გამოყენებული ლიტერატურა	117

ნაშრომში მოყვანილი ცხრილების ჩამონათვალი:

ცხრილი № 1. არასასურველი წამლისმიერი რეაქციების კლასიფიკაცია

ცხრილი № 2. არაპროგნოზირებადი წამლისმიერი რეაქციების კლასიფიკაცია

ცხრილი № 3. მედიკამენტური ალერგიის კლასიფიკაცია

ცხრილი № 4. მედიკამენტური ალერგიის განვითარების ფაქტორები

ცხრილი № 5. მედიკამენტური ალერგიის განვითარების რისკ-ფაქტორები

ცხრილი № 6. ალერგიული რეაქციების გამომწვევი მედიკამენტები

ცხრილი № 7. ანამნეზის შეკრება მედიკამენტური ალერგიის დროს

ცხრილი № 8. კანის წამლისმიერი ალერგიის კლინიკური გამოვლინება

ცხრილი № 9. სპეციალური კითხვარი პაციენტთა შესაფასებლად

ცხრილი № 10. კვლევის შედეგების სტატისტიკური ანალიზი

ნაშრომში მოყვანილი გრაფიკული ნახატების ჩამონათვალი:

დიაგრამა №1. ალერგიული რეაქციის არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ სქესის მიხედვით

დიაგრამა №2. ალერგიული რეაქციის არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტის დედის ალერგოლოგიური ანამნეზის მიხედვით

დიაგრამა №3. ალერგიული რეაქციის არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტის მამის ალერგოლოგიური ანამნეზის მიხედვით

დიაგრამა №4. ალერგიული რეაქციის არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტის სისხლით ნათესავებში ალერგოლოგიური ანამნეზის მიხედვით

დიაგრამა №5. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში მედიკამენტური ალერგიით

დიაგრამა № 6. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ალერგიით ლატექსზე

დიაგრამა №7. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში კვებითი ალერგიით

დიაგრამა №8. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ალერგიით კოსმეტიკურ საშუალებებზე

დიაგრამა №9. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ალერგიით გარემო ფაქტორებზე

დიაგრამა №10. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ანამნეზში გადატანილი ალერგიული შოკით

დიაგრამა №11. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ანამნეზში მედიკამენტების მიმართ არასასურველი რეაქციებით

დიაგრამა №12. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ორსულ პაციენტებში

დიაგრამა №13. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ქრონიკული დაავადებებით

დიაგრამა №14. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ინფექციური დაავადებებით

დიაგრამა №15. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ეკონომიკური მდგომარეობის მიხედვით

დიაგრამა №16. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში HLA პროფილების მიხედვით

დიაგრამა №17. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში KIR პროფილების მიხედვით

ნაშრომში გამოყენებული ტერმინები და აბრევიატურები:

ადამიანი ლეიკოციტური ანტიგენის - Human Leukocyte Antigen – HLA

კილერების იმუნოგლობულინის-მსგავსი რეცეპტორების - Killer cell Immunoglobulin-like Receptor – KIR

თამნიმდევრობა სპეციფიკური პრაიმერი - Sequence Specific Primer - SSP

იმუნოგლობულინი E – IgE

ხი კვადრატი - χ^2

შანსთა თანაფარდობა - Odds Ratio – OR

95 % სარწმუნოების ინტერვალი - Confidence Interval – CI

მთავარი ჰისტოკომთავსების კომპლექსი - Major Histocompatibility Complex – MHC

მაკულოპაპულური ეგზანთემა - Maculo Papular Exanthema – MPE

ფიქსირებული წამლისმიერი დაზიანება - Fixed Drug Eruption – FDE

გენერალიზებული ბულოზური ფიქსირებული წამლისმიერი გამონაყარი - Generalized Bullous Fixed Drug Eruption – GBFDE

სიმეტრიული, წამალთან დაკავშირებული ინტერტრიგინოზული და მომხრელი

ზედაპირების ეგზანთემა - Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema – SDRIFE

მედიკამენტით გამოწვეული წითელი მგლურა - Drug Induced Lupus Erythematosus – DILE

სიცოცხლისათვის საშიში მძიმე კანისმხრივი გვერდითი რეაქციები - Severe Cutaneous Adverse Reactions – SCAR

წამლისმიერი რეაქციები ეოზინოფილიითა და სისტემური სიმპტომებით - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS

წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის სინდრომი - Drug Hypersensitivity Syndrome – DHS

სტივენს-ჯონსონის სინდრომი - Stevens Johnson Syndrome – SJS

ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზისი - Toxic Epidermal Necrolysis – TEN

მწვავე გენერალიზებული ეგზანთემური პუსტულოზი - Acute Generalized Exanthematous Pustulosis – AGEP

ბუნებრივი კილერი - Natural Killer – NK

ბუნებრივი ციტოტოქსიკური რეცეპტორები - Natural Cytotoxicity Receptors – NCR

მრავლობითი წამლისმიერი ჰიპერსენსიბილიზაციის სინდრომი - Multiple Drug Hypersensitivity Syndrome – MDHS

ინტერლეიკინი - Interleukin – IL

სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი - Tumour Necrosis Factor – TNF

T უჯრედის რეცეპტორი - T Cell Receptor - TCR

თიმუსისა და აქტივაციის მარეგულირებელი ქემოკინი - Thymus and Activation Regulated Chemokine – TARC

წამალ-სპეციფიკური IgE-ს განსაზღვრა - Specific IgE - sIgE

ბაზოფილების აქტივაციის ტესტი - Basophil Activation Test – BAT

რადიოალერგოსორბენტული ტესტი - Radioallergosorbent Test – RAST

ფერმენტ-დაკავშირებულ იმუნოსორბენტული ტესტი - Enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA

ფლუოროფერმენტული იმუნოტესტი - Fluorimetric Enzyme-linked Immuno Assay – FEIA

ლიმფოციტების ტრანსფორმაციის ტესტი - Lymphocyte Transformation Test – LTT

პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია - Polymerase Chain Reaction -PCR

შესავალი

თემის აქტუალობა: ნებისმიერ მედიკამენტს გააჩნია გვერდითი მოქმედება, რაც ცნობილია წამლის არასასურველი რეაქციების სახელწოდებით. წამლის გვერდითი ეფექტები ჯანდაცვის ერთი-ერთი ძირითადი პრობლემაა როგორც სტაციონარულ, ასევე ამბულატორიულ პაციენტებში. ამ სახის რეაქციები იყოფა ორ კლასად: A და B ტიპის რეაქციები. A ტიპის რეაქციები პროგნოზირებადია, დოზადამოკიდებულია და დაკავშირებულია წამლის ფარმაცოლოგიურ მოქმედებასთან. იგი შეადგენს წამლის გვერდითი რეაქციების 80%-ს. B ტიპის რეაქციები არაპროგნოზირებადია, დოზადამოუკიდებელია და არ არის დაკავშირებული წამლის ფარმაცოლოგიურ მოქმედებასთან. ამ ტიპის რეაქციებია: წამლისმიერი ინტოლერანტობა, იდიოსინკრაზია, ალერგია და ფსევდოალერგია. ინტოლერანტობა - წამლის დაბალი და/ან სუბთერაპიული დოზების მიღების შედეგად განვითარებული არასასურველი ფარმაცოლოგიური ეფექტი, რომელიც არ არის დაკავშირებული მედიკამენტის ბიოშელწევადობასა და ექსკრეციასთან; იდიოსინკრაზია - წამლის პათოლოგიური და უეცარი ეფექტი, რომელიც არ არის დაკავშირებული მედიკამენტის ფარმაცოლოგიურ მოქმედებასთან; ალერგია - სენსიბილიზირებულ ორგანიზმში სამკურნალწამლო საშუალების მიმართ განვითარებული იმუნური პასუხი; ფსევდოალერგია - გამოწვეულია მასტოციტებიდან და ბაზოფილებიდან მედიატორების პირდაპირი გამონთავისუფლებით და არ საჭიროებს სენსიბილიზაციას. A და B ტიპის რეაქციების განვითარებაში მნიშვნელობა ენიჭება გენეტიკურ წინასწარგანწყობასაც.

მედიკამენტური ალერგია მუდმივი ინტერესის საგანია, რაც გამოწვეულია მათი მძიმე მიმდინარეობით, საავადმყოფოსადმი ხშირი მიმართვიანობითა და მაღალი სიკვდილიანობის დონით. წამლისმიერი ალერგიული რეაქციები მოიცავს სიმპტომების ფართო დიაპაზონს და შესაძლოა გამოწვეული იყოს მრავალი სტრუქტურულად განსხვავებული ქიმიური ნაწილაკით. მათი განვითარების პათოფიზიოლოგიური მონაცემები არ არის კარგად შესწავლილი, თუმცა მიჩნეულია, რომ ისინი იმუნურად გაშუალებული რეაქციებია.

თანამედროვე კვლევებმა ცხადყო, რომ წამლისმიერ ალერგიულ რეაქციებს გააჩნია ძლიერი გენეტიკური მიდრეკილება. გელისა და კუმბსის კლასიფიკაციის მიხედვით, იმუნოლოგიური რეაქციები იყოფა ოთხ ტიპად: პირველი ტიპის რეაქციები არის დაუყოვნებელი ხასიათის და IgE ანტისხეულებით, მასტოციტებითა და/ან ბაზოფილებით

გამუალებული; მეორე ტიპის რეაქციები გამოწვეულია ანტისხეულების (ჩვეულებრივ IgG და IgM კლასის) მიერ უჯრედული დაზიანებით; მესამე ტიპის რეაქციები გამოწვეულია IgG კლასის იმუნური კომპლექსების ჩალაგებითა და კომპლემენტის აქტივაციით; მეოთხე ტიპის რეაქციები კი დაყოვნებული და T უჯრედებით გამოწვეულია. უკანასკნელი გამოკვლევები მიუთითებენ ე.წ. იმუნოჰისტოქმეთავსებადობის (HLA) და ნატურალური კილერების იმუნოგლობულინის-მსგავსი რეცეპტორების (KIR) როლზე მედიკამენტური ალერგიის განვითარებაში.

მთავარი ჰისტოქმეთავსების კომპლექსის გენები ასევე ცნობილია ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის სახელწოდებით. მეექვსე ქრომოსომაზე არსებული მთავარი ჰისტოქმეთავსების კომპლექსი (Major Histocompatibility Complex - MHC) რეგიონი შეიცავს მრავალ გენს, რომელსაც იმუნური ფუნქცია გააჩნია. კლასიკური მთავარი ჰისტოქმეთავსების კომპლექსის მოლეკულები წარმოადგენს მაღალი პოლიმორფული ზედაპირის მქონე გლიკოპროტეინებს, რომლის ფუნქციაა პეპტიდური ანტიგენის წარდგენა T უჯრედებისადმი. ახლახანს აღმოჩენილმა კილერების იმუნოგლობულინის მსგავსი რეცეპტორების (KIR) სისტემის მოულოდნელმა მრავალფეროვნებამ განაპირობა მისი როლის მიება დაავადებების განვითარებაში. მისი პოლიმორფიზმი და HLA-სთან შეკავშირების უნარი მიგვითითებს მის მნიშვნელობაზე მრავალი დაავადების პათოფიზიოლოგიაში. ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის ალელები არა მარტო გვიცავს ზოგიერთი დაავადებისგან, არამედ ასოცირებულია გარკვეული დაავადებების მომატებულ რისკთან, როგორცაა მაგალითად, წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობა. ზოგიერთი მედიკამენტის შემთხვევაში დადგენილია ალერგიის განვითარების რისკ-ფაქტორები და ასეთი რეაქციები ხშირად ასოცირებულია ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის სპეციფიკურ ალელებთან. ამასთანავე, გარემო პირობები, აუტოიმუნური დარღვევები და ვირუსული ინფექციები გარვეულ როლს თამაშობს წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის განვითარებაში.

თანდაყოლილი იმუნიტეტის ასევე მნიშვნელოვანი კომპონენტია ე.წ. ბუნებრივი კილერი (Natural Killer - NK) უჯრედები, რომლებიც მონაწილეობენ ადრეულ იმუნურ რეაქციაში ვირუსებით ინფიცირებული ან ტრანსფორმირებული უჯრედების მიმართ ციტოკინების წარმოქმნის ან პირდაპირი ციტოტოქსიურობის მეშვეობით. NK უჯრედები ფუნქციურად ჰეტეროგენული უჯრედებია, რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვავდება ზედაპირული ინჰიბიტორული და აქტივატორული რეცეპტორებით. არსებობს რეცეპტორების სამი ძირითადი ოჯახი: KIR, C ტიპის ლექტინი და ბუნებრივი ციტოტოქსიკური რეცეპტორები (Natural Cytotoxicity Receptors - NCR). ადამიანის KIR გენის ოჯახი პოლიგენურია და

პოლიმორფული. თუმცა არსებობს სულ მცირედ 14 ახლოს განლაგებული ფუნქციური KIR გენის უბნები და ორი ფსევდოგენი (2DP1 და 3DP1), რომლებიც ლოკალიზებულია 19q ქრომოსომაზე. HLA-C-თვის (lys80) ინჰიბიტორული რეცეპტორი არის KIR2DL1, ხოლო HLA-C-თვის (asn80) ინჰიბიტორული რეცეპტორებია KIR2DL2 და KIR2DL3. როგორც HLA-A, ასევე HLA-B ალელებს გააჩნია დამატებითი ეპიტოპები უმეტესწილად KIR3DL2 და KIR3DL1 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებისთვის. აქტივაციური KIR რეცეპტორების უმრავლესობისთვის ლიგანდი დღემდე არ არის დადგენილი. KIR ჰაპლოტიპების ცვლილება უმეტესწილად უკავშირდება აქტივაციური KIR-ების არსებობას ან არასებობას, მაშინ როდესაც ინჰიბიტორული KIR წარმოდგენილია ჰაპლოტიპების უმეტესობაში.

მრავალი სხვადასხვა ჩატარებული კვლევით დადგენილ იქნა HLA (ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი)/KIR (ნატურალური კილერების იმუნოგლობულინის მსგავსი რეცეპტორები) პროფილების ასოციაცია სხვადასხვა დაავადებების განვითარებასთან, როგორც ინფექციურის, როგორცაა ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი, ვირუსული C ჰეპატიტი, ადამიანის პაპილომა ვირუსი, ციტომეგალოვირუსი, ვირუსული B ჰეპატიტი, და ასევე არაინფექციურის.

დაუყოვნებელი ტიპის წამლისმიერი რეაქციების განვითარებაში გენეტიკური წინასწარგანწყობა დადგენილია ბეტა-ლაქტამური ჯგუფის ანტიბიოტიკების, ასპირინისა და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების შემთხვევებში.

უნდა აღინიშნოს, რომ MHCI ასოციაციების გამოკვლევებით აღმოჩენილია წამლისმიერი ალერგიის მნიშვნელოვანი ბიომარკერები. ესენია HLA-B 1502 - კარბამაზეპინის შემთხვევაში, HLA-B 5701 - აბაკავირის, HLA-B 5801 - ალოპურინოლის, ხოლო DPB1*0301 ალელი - ასპირინული ასთმის შემთხვევაში. დღესდღეობით აღნიშნულ ბიომარკერებს გააჩნია პროგნოზული მნიშვნელობა წამლისმიერი ალერგიის განვითარების მხრივ მკურნალობის დაწყებამდე.

დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციები ძირითადად ვითარდება წამლის მოქმედებიდან რამდენიმე წუთის ან საათის შემდეგ. კლინიკური გამოვლინებები მოიცავს ქავილს, ურტიკარიას, ანგიოშეშუპებას, რინიტს, კონიუნქტივიტს, გასტროინტესტინურ სიმპტომებს, ბრონქოსპაზმსა და/ან ანაფილაქსიას. საერთო პოპულაციაში ანაფილაქსიის სიხშირეა 1:1000. წამლის განპირობებული ანაფილაქსიის ინსიდენსი მერყეობს 0.04-3.1 პროცენტს შორის, სიკვდილიანობის დონე კი 0.65 %-ის ფარგლებშია.

დაყოვნებული ტიპის რეაქციები წამლის მოქმედებიდან ძირითადად რამდენიმე დღის ან კვირის შემდეგ ვითარდება. კლინიკური გამოვლინებები შესაძლოა იყოს მსუბუქი ხასიოთის

მაკულოპაპულური ეგზანთემა (Maculo Papular Exanthem - MPE), კონტაქტური დერმატიტი, ქრონიკული ალერგიული რინიტი, ქრონიკული ასთმა, ნეფრიტი, ჰეპატიტი, ვასკულიტი, სისტემური ფოტოალერგიული რეაქცია, ინექციის ადგილის რეაქცია, ფიქსირებული წამლისმიერი დაზიანება (Fixed Drug Eruption - FDE), გენერალიზებული ბულოზური ფიქსირებული წამლისმიერი გამონაყარი (Generalized Bullous Fixed Drug Eruption - GBFDE), სიმეტრიული, წამალთან დაკავშირებული ინტერტრიგინოზული და მომხრელი ზედაპირების ეგზანთემა (Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema - SDRIFE), შრატისმიერი დაავადების მსგავსი გამოვლინებები, მედიკამენტით გამოწვეული წითელი მგლურა (Drug Induced Lupus Erythematosus - DILE), სიცოცხლისათვის საშიში მძიმე კანისმხრივი გვერდითი რეაქციები (Severe Cutaneous Adverse Reactions - SCAR). SCAR მოიცავს წამლისმიერი რეაქციებს ეოზინოფილიითა და სისტემური სიმპტომებით (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS)/წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის სინდრომი (Drug Hypersensitivity Syndrom - DHS), სტივენს-ჯონსონის სინდრომი (Stevens Johnson Syndrome - SJS), ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზისი (Toxic Epidermal Necrolysis - TEN), მწვავე გენერალიზებული ეგზანთემური პუსტულოზი (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis - AGEP).

მედიკამენტური არასასურველი რეაქციების თავიდან აცილება ეკონომიკური თვალსაზრისითაც ძალიან მნიშვნელოვანია. ფარმაკოგენეტიკური ტესტების მეშვეობით ხდება მძიმე წამლისმიერი რეაქციების თავიდან აცილება. მაგალითად, გენეტიკური ტესტირება კარბამაზეპინით მკურნალობის დაწყებამდე. წინააღმდეგ შემთხვევაში გაცილებით ძვირადღირებული წამლების გამოწერა ხდება აუცილებელი. ამგვარად, ჯანდაცვის სისტემა თავიდან იცილებს არასაჭირო და ზედმეტი თანხების გადახდას და მკურნალობაც ხდება შედარებით ზუსტი.

კვლევის დიზაინი: კვლევას გააჩნია შემთხვევა-კონტროლის დიზაინი. იგი აღწერს როგორც რაოდენობრივ, ასევე თვისებრივ ცვლილებებს. ამგვარად, აღნიშნული კვლევა წარმოადგენს ეპიდემიოლოგიურ, ობსერვაციულ, ინდივიდზე დაფუძნებულ და ანალიტიკურ კვლევას.

კვლევის მიზანი: კვლევის მიზანს შეადგენს სხვადასხვა რისკ-ფაქტორების შესწავლა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარებაზე ეთნიკურად ჰომოგენურ მოსახლეობაში.

აღნიშნული კვლევის ამოცანებს შეადგენს:

1. HLA/KIR გენეტიკური კომბინაციების იდენტიფიკაცია, რომლებიც დაკავშირებულია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებულ ალერგიულ რეაქციებთან.
2. ინტრავენური სპეციფიკური IgE-სა და კანის ალერგიული სინჯების შედეგების შედარება.
3. ლოკალური საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ალერგიული რეაქციების რისკ-ფაქტორების დადგენა.

კვლევის ობიექტს წარმოადგენენ ის ინდივიდები, რომელთაც დიაგნოსტიკის მიზნით მიმართეს კლინიკა „ნეოლაბს“. მათ მიმართ ალერგიის არსებობის განსაზღვრა პაციენტებს ესაჭიროებოდათ სხვადასხვა მანიპულაციების ჩატარების გამო, როგორცაა მაგალითად, ქირურგიული, გინეკოლოგიური და ოფთალმოლოგიური ჩარევები, სტომატოლოგიური მომსახურება, კოსმეტოლოგიური პროცედურები და სხვა მანიპულაციები, რომლებიც ტარდება ადგილობრივი ანესთეზიის გამოყენებით.

სამეცნიერო სიახლე: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიის განვითარების მიზეზის დადგენა და მასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების შესწავლა ხელს შეუწყობს მედიკამენტური ალერგიის მძიმე შედეგების თავიდან აცილებას. კერძოდ, აღნიშნული კვლევით:

პირველად განხორციელდა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების სტატისტიკურად სარწმუნო რისკ-ფაქტორების დადგენა.

პირველად დადგინდა გენეტიკური კავშირი, კერძოდ HLA/KIR პროფილების ასოციაცია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებით განპირობებულ ალერგიულ რეაქციებთან.

კვლევის შედეგების თეორიული სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება:

1. მოხდა დიაგნოსტიკური ტესტების - კანის სინჯებისა და სპეციფიკური IgE-ს მიმართ ინტრავენური გამოკვლევის დადებითი და უარყოფითი მხარეების შეფასება.

2. გაანალიზდა ადგილობრივი საანესთეზიო პრეპარატების მიმართ განვითარებული გვერდითი რეაქციები და ჩამოყალიბდა მათი დიფერენციული დიაგნოსტიკის საკითხები, რაც მნიშვნელოვანი და აუცილებელია აღნიშნული მდგომარეობების მართვის თვალსაზრისით.
3. განისაზღვრა ადგილობრივი ანესთეტიკების მიმართ განვითარებული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების ტიპები და ამ დროს ალერგიის განვითარების ძირითადი განმაპირობებელი ფაქტორები.
4. მიღებულმა შედეგებმა თავისი წვლილი შეიტანა იმ იმუნოგენეტიკური ფაქტორების შესწავლაში, რომლებიც დაკავშირებულია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებულ ალერგიულ რეაქციებთან, რაც დაგეხმარება პრევენციული და სამკურნალო სტრატეგიების შემუშავებაში.
5. კვლევა ხელს შეუწყობს სხვა პათოლოგიების განვითარების იმუნოგენეტიკური საფუძვლების შესწავლას საქართველოში.
6. ნაშრომში დადგენილი იმუნოგენეტიკური ნაირსახეობები შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქართული პოპულაციის სპეციფიური გენეტიკური პროფილების დახასიათებაში.

დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები:

ნულოვანი ჰიპოთეზა: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარება არ არის დამოკიდებული სხვადასხვა დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორებზე.

ალტერნატიული ჰიპოთეზა: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარება დამოკიდებულია სხვადასხვა დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორების არსებობაზე.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ:

1. სხვადასხვა სახის ალერგიული დაავადებების არსებობა პაციენტების დედის ანამნეზში 2-ჯერ ზრდის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარების ალბათობას.

2. სხვადასხვა სახის ალერგიული დაავადებების არსებობა პაციენტების სისხლით ნათესავებში 1.8-ჯერ ზრდის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარების ალბათობას.

3. პაციენტების ანამნეზში მედიკამენტური ალერგიის არსებობა 3-ჯერ ზრდის

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარების ალბათობას.

4. პაციენტების ანამნეზში კვებითი ალერგიის არსებობა 2-ჯერ ზრდის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარების ალბათობას.

5. პაციენტებში თანმხლები ინფექციური დაავადებების არსებობა 2.5-ჯერ ზრდის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარების ალბათობას.

6. სპეციფიკური HLAC1C1 გენეტიკური პროფილი 1.8-ჯერ ზრდის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარების ალბათობას.

7. სპეციფიკური KIR2DL2/2DL2 გენეტიკური პროფილი 2.7-ჯერ ზრდის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარების ალბათობას.

8. სპეციფიკური KIR2DL3/2DL3 გენეტიკური პროფილი 2.2-ჯერ ზრდის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარების ალბათობას.

ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა: დისერტაცია შედგება შესავალის, ექვსი თავის, მათ შორის კვლევით მიღებული ძირითადი შედეგების, დასკვნების, პრაქტიკული რეკომენდაციების, გამოყენებული ლიტერატურის, დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული სამეცნიერო შრომების სიისა და დანართი CD-საგან. დისერტაცია დაწერილია 135 გვერდზე, APA-ს მოთხოვნების დაცვით. გამოყენებული ლიტერატურის სია შეიცავს 238 წყაროს. დანართ CD-ზე ჩაწერილია სადოქტორო დისერტაციისა და მისი ავტორეფერატის (ქართულ და ინგლისურ ენებზე) ელექტრონული ვერსიები, ცვლადების ჩამონათვალი, მონაცემთა ელექტრონული ბაზა, SPSS-ით დამუშავებული მასალები, დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული სამეცნიერო შრომები.

აპრობაცია: სადისერტაციო ნაშრომის ფრაგმენტები მოხსენებულია საქართველოს უნივერსიტეტის ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლის მეოთხე სტუდენტთა კონფერენციაზე „მედეა“ (თბილისი, საქართველო, 21.06.2019); ევროპის მეცნიერებათა და კვლევითი აკადემიის მეათე საერთაშორისო კონფერენციაზე (ბონი, გერმანია, ნოემბერი, 2019); ალერგოლოგიისა და

იმუნოლოგიის მეთორმეტე საერთაშორისო კონფერენციაზე (რომი, იტალია, 21-22 ოქტომბერი 2019); საქართველოს უნივერსიტეტის საზოგადოებრივი ჯანმრთელობისა და კეთილდღეობის საერთაშორისო ონლაინ კონფერენციაზე (თბილისი, საქართველო, 26-30 აპრილი. 2021). ასევე აღნიშნული კვლევის საბოლოო შედეგები მოხსენებული იქნება დერმატოლოგიისა და ალერგიული დაავადებების მესამე საერთაშორისო კონფერენციაზე (10 ივლისი, 2021).

პუბლიკაციები: გამოქვეყნებული სამეცნიერო ნაშრომების საერთო რაოდენობა სულ - 4, მათ შორის 3 ნაშრომში ასახულია დისერტაციის ძირითადი შედეგები.

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

შესავალი: ნებისმიერ მედიკამენტს გააჩნია გვერდითი მოქმედება, რაც ცნობილია წამლის არასასურველი რეაქციების სახელწოდებით. წამლის გვერდითი ეფექტები ჯანდაცვის ერთი-ერთი ძირითადი პრობლემაა როგორც სტაციონარულ, ასევე ამბულატორიულ პაციენტებში (Tanno/ტანო, Torres/ტორესი, Castells/კასტელსი, Demoly/დემოლი, 2018). ამ სახის რეაქციები იყოფა ორ კლასად: A და B ტიპის რეაქციები. A ტიპის რეაქციები პროგნოზირებადია, დოზადამოკიდებულია და დაკავშირებულია წამლის ფარმაცოლოგიურ მოქმედებასთან. იგი შეადგენს წამლის გვერდითი რეაქციების 80%-ს. B ტიპის რეაქციები არაპროგნოზირებადია, დოზადამოუკიდებელია და არ არის დაკავშირებული წამლის ფარმაცოლოგიურ მოქმედებასთან. (ცხრილი №1).

ცხრილი №1. არასასურველი წამლისმიერი რეაქციების კლასიფიკაცია

A ტიპი: პროგნოზირებადი	B ტიპი: არაპროგნოზირებადი
წამლის ზედოზირება	ალერგია
წამლის გვერდითი მოქმედება	ფსევდოალერგია
მეორადი წამლის ეფექტები	აუტანლობა
წამლისმიერი ურთიერთქმედება	იდიოსინკრაზია

წყარო: (ტანო, 2018)

B ტიპის რეაქციები: წამლისმიერი ინტოლერანტობა, იდიოსინკრაზია, ალერგია და ფსევდოალერგია. ინტოლერანტობა - წამლის დაბალი და/ან სუბთერაპიული დოზების მიღების შედეგად განვითარებული არასასურველი ფარმაცოლოგიური ეფექტი, რომელიც არ არის დაკავშირებული მედიკამენტის ბიოშელწევადობასა და ექსკრეციასთან. იდიოსინკრაზია - წამლის პათოლოგიური და უეცარი ეფექტი, რომელიც არ არის დაკავშირებული მედიკამენტის ფარმაცოლოგიურ მოქმედებასთან. ალერგია - სენსიბილიზირებულ ორგანიზმში სამკურნალწამლო საშუალების მიმართ განვითარებული იმუნური პასუხი. ფსევდოალერგია - გამოწვეულია მასტოციტებიდან და ბაზოფილებიდან მედიატორების პირდაპირი გამონთავისუფლებით და არ საჭიროებს სენსიბილიზაციას (ცხრილი №2). A და B ტიპის რეაქციების განვითარებაში მნიშვნელობა ენიჭება გენეტიკურ წინასწარგანწყობასაც.

ცხრილი №2. არაპროგნოზირებადი წამლისმიერი რეაქციების კლასიფიკაცია

კლასიფიკაცია	მაგალითი
აუტანლობა	აცეტილსალიცილის მჟავით განპირობებული შუილი ყურებში
იდიოსინკრაზია	პრიმაქინით გამოწვეული ჰემოლიზური ანემია გლუკოზა-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას დეფიციტის დროს
ალერგია	I ტიპი: ანაფილაქსია II ტიპი: თრომბოციტოპენია, ანემია III ტიპი: შრატისმიერი დაავადება, ვასკულიტი IV ტიპი: მედიკამენტური ეგზანთემა, კონტაქტური დერმატიტი, DRESS, AGEP
ფსევდოალერგია	ოპიატებით გამოწვეული ურტიკარია

წყარო: (ტანო, 2018)

მედიკამენტური ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები მუდმივი ინტერესის საგანია, რაც გამოწვეულია მათი მძიმე მიმდინარეობით, საავადმყოფოსადმი ხშირი მიმართვიანობითა და მაღალი სიკვდილიანობის დონით. მას გააჩნია მრავალი პათოგენეზური მექანიზმი და კლინიკური გამოხატულება. მედიკამენტურ ალერგიას ხშირად მრავალი გამოკვლევა ესაჭიროება, რაც ზოგჯერ დაგვიანებული მკურნალობის მიზეზი ხდება. მედიკამენტური ალერგია ცხოვრების ხარისხზეც ახდენს გავლენას, კერძოდ იგი მოქმედებს მოსახლეობის ავადობისა და სიკვდილიანობის დონეზე. ანამნეზის დეტალური შეკრება და სათანადო კლინიკური გამოკვლევები ხშირად საჭიროა სწორი დიაგნოზის დასადგენად. მაგალითად, პაციენტებს ბრონქული ასთმით უმჯობესია ჩაუტარდეთ კანის სინჯები, ვიდრე პროვოკაციული გამოკვლევები; წამლისმიერი ტოლერანტობის გამომუშავება მკურნალობის დამხმარე მეთოდს წარმოადგენს; მედიკამენტებს შორის ჯვარედინი რეაქციების არსებობა უნდა იქნას გათვალისწინებული ალტერნატიული წამლის დანიშვნისას და ა.შ. მედიკამენტური ალერგიის მკურნალობა ძირითადად მოიცავს ორალურ ანტიჰისტამინებსა და ადგილობრივ კორტიკოსტეროიდებს, მძიმე ფორმების შემთხვევაში კი ადრენალინთან ერთად სისტემურ კორტიკოსტეროიდებს (ანაფილაქსიის შემთხვევაში). ყველაზე მნიშვნელოვანი მედიკამენტური ალერგიის დროს არის გამომწვევი წამლის შეწყვეტა. წამლისმიერი ტოლერანტობის ჩამოყალიბება მხოლოდ დროებითი ღონისძიებაა მაშინ, როდესაც სხვა ალტერნატივა არ არსებობს.

მედიკამენტური ალერგია ან წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები აღინიშნება მათი პრევენციის ან სამკურნალო მიზნით დანიშვნისას. წამლისმიერ ალერგიას საფუძვლად უდევს იმუნოლოგიური მექანიზმი (წამალ-სპეციფიკური ანტისხეულების ან T უჯრედების წარმოქმნა). მისი სიხშირე მერყეობს 15-25 %-ს შორის, მათგან 7-13 % წარმოადგენს სერიოზულ რეაქციას.

1.1 მედიკამენტური ალერგიის კლასიფიკაცია: გელისა და კუმბსის კლასიფიკაციის მიხედვით, იმუნოლოგიური რეაქციები იყოფა ოთხ ტიპად: პირველი ტიპის რეაქციები არის დაუყოვნებელი ხასიათის და IgE ანტისხეულებით, მასტოციტებითა და/ან ბაზოფილებით გაშუალებული; მეორე ტიპის რეაქციები გამოწვეულია ანტისხეულების (ჩვეულებრივ IgG კლასის) მიერ უჯრედული დაზიანებით; მესამე ტიპის რეაქციები გამოწვეულია IgG და IgM კლასის იმუნური კომპლექსების ჩალაგებითა და კომპლემენტის აქტივაციით; მეოთხე ტიპის რეაქციები კი დაყოვნებული და T უჯრედებით გაშუალებულია (Pichler/პიჩლერი, 2003, გვ: 683-693) (ცხრილი №3).

ცხრილი №3. მედიკამენტური ალერგიის კლასიფიკაცია

რეაქციის ტიპი	იმუნური პასუხი	პათოფიზიოლოგია	კლინიკური სიმპტომები	რეაქციის განვითარების ტიპური დრო
I	IgE	მასტოციტებისა და ბაზოფილების დეგრანულაცია	ანაფილაქსიური შოკი, ანგიონევროზული შეშუპება, ურტიკარია, ბრონქოსპაზმი	წამლის უკანასკნელი მიღებიდან 1-6 საათის შემდეგ
II	IgG და კომპლემენტი	დამოკიდებულია IgG-სა და კომპლემენტზე	ციტოპენია	გამომწვევი წამლის დაწყებიდან 5-15 დღის შემდეგ
III	IgM ან IgG და კომპლემენტი ან FcR	ციტოტოქსიკურობა და იმუნური კომპლექსების დაგროვება	შრატისმიერი დაავადება, ურტიკარია	7-8 დღე
			ვასკულიტი	გამომწვევი წამლის დაწყებიდან 7-21 დღის შემდეგ
IVa	Th1 (IFN- γ)	მონოციტური	ეგზემა	გამომწვევი

		ანთება		წამლის დაწყებიდან 1- 21 დღის შემდეგ
IVb	Th2 (IL-4 და IL-5)	ეოზინოფილური ანთება	მაკულოპაპულურ ი ეგზანთემა	გამომწვევი წამლის დაწყებიდან 1- დან რამდენიმე დღის შემდეგ
			DRESS	გამომწვევი წამლის დაწყებიდან 2- 6 კვირის შემდეგ
IVc	ციტოტოქსიკურ ი T უჯრედები (პერფორინი, გრანზიმი B, FasL)	T უჯრედებით (CD4 ან CD8) გაშუალებული კერატინოციტების სიკვდილი	მაკულოპაპულურ ი ეგზანთემა	გამომწვევი წამლის დაწყებიდან 1- 2 დღის შემდეგ ფიქსირებული წამლისმიერი დაზიანებისას
			SJS/TEN, პუსტულური ეგზანთემა	გამომწვევი წამლის დაწყებიდან 4- 28 დღის შემდეგ
IVd	T უჯრედები (IL- 8/CXCL8)	ნეიტროფილური ანთება	AGEP	ტიპიურად გამომწვევი წამლის დაწყებიდან 1- 2 დღის შემდეგ (თუმცა შესაძლებელია უფრო გვიანი გამოვლინებაც)

წყარო: (Pichler/პიჩლერი, 2003, გვ: 683-693)

წამლისმიერი ალერგიული რეაქციები განვითარების დროის მიხედვით იყოფა:
დაუყოვნებელი (ძირითადად ვითარდება წამლის მიღებიდან 1-6 საათში) და დაყოვნებული
(ვითარდება წამლის მიღებიდან რამდენიმე დღის შემდეგაც კი) ალერგიული რეაქციები
(Montanez/მონტანეზი, 2017, გვ: 614).

დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციები ძირითადად ვითარდება წამლის უკანასკნელი
მიღებიდან რამდენიმე წუთის ან 1-6 საათის შემდეგ. მისი კლინიკური გამოვლინებებია:

ქავილი, ურტიკარია, ანგიოშემუშება, რინიტი, კონიუნქტივიტი, გასტროინტესტინური სიმპტომები (დებიინება, გულისრევა, დიარეა, ტკივილი მუცლის არეში), ბრონქოსპაზი, ანაფილაქსია და ანაფილაქსიური შოკი (Schnyder/სწნიდერი, 2009, გვ: 268-272). პირველი ტიპის რეაქციებისათვის აუცილებელია სპეციფიკური IgE ანტისხეულების არსებობა ან ჰაპტენური კომპლექსის წარმოქმნა. მის კლასიკურ მაგალითს წარმოადგენს ბეტა-ლაქტამური ჯგუფის ანტიბიოტიკების მიმართ განვითარებული ალერგია (Martin-Serrano/მარტინ სერარო et al. 2016) სპეციფიკური IgE ანტისხეულები წარმოიქმნება წამლისმიერ ანტიგენთან 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, როგორიცაა ჰისტამინი, ლეიკოტრიენები, პროსტაგლანდინები, ჰეპარინი და სხვა ციტოკინები (Johansson/ჯოჰანსონი, 2004, გვ: 832-836).

დაყოვნებული ტიპის რეაქციები ძირითადად მოიცავს მეოთხე ტიპის რეაქციებს, რომლებიც T უჯრედებით გაშუალებული დაყოვნებული ტიპის რეაქციებია. ასეთი რეაქციები ძირითადად წამლის მოქმედებიდან რამდენიმე დღის ან კვირის შემდეგ ვითარდება. კლინიკური გამოვლინებები შესაძლოა იყოს მსუბუქი ხასიითის მაკულოპაპულური ეგზანთემა (Maculo Papular Exanthem - MPE), კონტაქტური დერმატიტი, ქრონიკული ალერგიული რინიტი, ქრონიკული ასთმა, ნეფრიტი, ჰეპატიტი, ვასკულიტი, სისტემური ფოტოალერგიული რეაქცია, ინექციის ადგილის რეაქცია, ფიქსირებული წამლისმიერი დაზიანება (Fixed Drug Eruption - FDE), გენერალიზებული ბულოზური ფიქსირებული წამლისმიერი გამონაყარი (Generalized Bullous Fixed Drug Eruption - GBFDE), სიმეტრიული, წამალთან დაკავშირებული ინტერტრიგინოზული და მომხრელი ზედაპირების ეგზანთემა (Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema - SDRIFE), შრატისმიერი დაავადების მსგავსი გამოვლინებები, მედიკამენტით გამოწვეული წითელი მგლურა (Drug Induced Lupus Erythematosus - DILE), სიცოცხლისათვის საშიში მძიმე კანისმხრივი გვერდითი რეაქციები (Severe Cutaneous Adverse Reactions - SCAR). SCAR მოიცავს წამლისმიერი რეაქციებს ეოზინოფილიითა და სისტემური სიმპტომებით (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS)/წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის სინდრომი (Drug Hypersensitivity Syndrom - DHS), სტივენს-ჯონსონის სინდრომი (Stevens Johnson

Syndrome - SJS), ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზისი (Toxic Epidermal Necrolysis - TEN), მწვავე გენერალიზებული ეგზანთემური პუსტულოზი (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis - AGEP). ასეთი რეაქციების შემთხვევაში კანთან ერთად შესაძლებელია დაზიანებული იყოს შინაგანი ორგანოებიც (Mockenhaupt/მოკენჰაუპტი, 2012, გვ: 1-17).

მაკულოპაპულური ეგზანთემა (MPE) ყველაზე ხშირი მედიკამენტური ზემოქმედების რეაქციაა. ძირითადად ვითარდება წამლის მიღებიდან 4-14 დღეში, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა სიმპტომები მედიკამენტის მიღებიდან რამდენიმე საათშიც კი გამოვლინდეს. ასევე იგი შესაძლებელია განვითარდეს წამლის მიღების შეწყვეტიდან რამდენიმე დღის შემდეგაც კი. მაკულოპაპულური ეგზანთემა ხასიათდება დიფუზური ერითემატოზული მაკულებისა და პაპულების არსებობით, რომელიც არ მოიცავს სისტემურ რეაქციებს და თვითღმირებადია. იგი ყველაზე ხშირად ვლინდება სხეულსა და კიდურებზე სიმეტრიულად. ზოგჯერ შესაძლოა მიიღოს გენერალიზებული ფორმა და გამონაყარი გაერთიანდეს. აქერცვლა ძირითადად ვლინდება მოგვიანებით, გამონაყარის ალაგების პერიოდში. ლორწოვანი გარსები ძირითადად ინტაქტურია და პაციენტებს აწუხებს ქავილის შეგრძნება. ცხელება და სისტემური გამოვლინებები გვხვდება იშვიათად და მსუბუქი ფორმით. სწორედ ამგვარი მიმდინარეობის და კლინიკური ნიშნების გამო მაკულოპაპულური ეგზანთემის დიაგნოსტიკა შესაძლებელია შედარებით მარტივად (Wong/ვონგი, 2005, გვ:335-342).

DRESS სინდრომი ხასიათდება კანისმხრივი რეაქციებით (ექსფოლიაციური დერმატიტი და გენერალიზებული მაკულოპაპულური ეგზანთემა), ცხელებით, ლიმფოციტოზით, ეოზინოფილით, ლიმპადენოპათიითა და სისტემური რეაქციებით (მაგალითად, ღვიძლისა და თირკმლის დაზიანება) (Vittorio/ვიტორიო, 1995, გვ: 2285-2290). ამ ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის სინდრომს წარსულში მოიხსენიებდნენ გამომწვევი წამლის მიხედვით - „ანტიკონვულსური ჰიპერმგრძნობელობის სინდრომი“, „ალოპურინოლის ჰიპერმგრძნობელობის სინდრომი“, „სულფონის სინდრომი“(Arellano/არელანო, 1993, გვ: 337-343). ტერმინი „DRESS“ პირველად გამოიყენა ბოქუეტმა 1996 წელს აღნიშნული მდგომარეობის უკეთ განსაზღვრისათვის (Bocquet/ბოქუეტი, 1996, გვ: 250-257). აღნიშნული სინდრომი ხშირად ლაქოვან-პაპულური გამონაყრით იწყება, მაგრამ მოიცავს შინაგან ორგანოებსაც. ტიპური გამოვლინებაა სახის ცენტრალური ნაწილის ერითემული შეშუპება (ჩო, იანგი, ჩუ, 2017). ეგზანთემა ძირითადად ვითარდება წამლის მიღებიდან 2-12 კვირის შემდეგ, როდესაც ხდება მედიკამენტის უწყვეტი მიღება ((ჩო, იანგი, ჩუ, 2018). სიკვდილიანობა ძირითადად დაკავშირებულია ღვიძლის უკმარისობასთან. გახანგრძლივებული და მძიმე მიმდინარეობა

დამახასიათებელია გამომწვევი მედიკამენტის მიღების შეწყვეტის შემდეგაც კი. ეს უკანასკნელი კი ძირითადად განპირობებულია ჰერპესის ვირუსების რეაქტივაციასთან (ადამიანის ჰერპესის ვირუსი 6/7, ებშტეინ-ბარის ვირუსი, ციტომეგალოვირუსი). DRESS სინდრომს ძირითადად იწვევს ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები (კარბამაზეპინი, ფენობარბიტალი), მინოციკლინი, დაფსონი და ალოპურინოლი.

SJS და TEN სინდრომები ძირითადად გამოწვეულია სხვადასხვა ჯგუფის მედიკამენტებით, როგორცაა მაგალითად, ალოპურინოლი, სულფანილამიდები, ანტიეპილეფსიური და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (ოუსალაპი, მაიორგა, ბლანკა, 2016). იგი ხასიათდება სწრაფად პროგრესირებადი პურპურული მაკულების ბლისტერული ეგზანთემით, რომელსაც მოჰყვება ლორწოვანის დაზიანება და კანის განშრევა. ამ დროს გამონაყარი ფართოდაა გავრცელებული და ძირითადად ლოკალიზებულია სხეულზე. საწყის ეტაპზე კანი შესაძლოა იყოს მტკივნეულიც კი, გამონაყარი კი ძირითადად ვითარდება პირველ 12 საათში კანსა და ლორწოვან გარსებზე. პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ ცხელება. 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. აღნიშნული სინდრომების დროს სიკვდილიანობის დონე საკმაოდ მაღალია და დამოკიდებულია პაციენტის ასაკსა და კანის აშრეების დონეზე (9 % SJS-ის შემთხვევაში, 29 % SJS- TEN გადაფარვის სინდრომის შემთხვევაში და 48 % TEN-ის შემთხვევაში). ასევე პროგნოზულად მნიშვნელოვანია გამომწვევი წამლის მოხნის დრო. ლატენტური პერიოდი კი ძირითადად მოიცავს 4 დღიდან 4 კვირამდე პერიოდს. (Bastuji-Garin/ბასტუჯი-გარინი, 1993, გვ: 92-96).

AGEP ხასიათდება ერთიმეულ ფუძეზე მცირე არაფოლიკულოური პუსტულების უეცარი გასკდომითა და სისტემური რეაქციებით, როგორცაა ცხელება და ნეიტროფილია (Sidoroff/სიდოროფი, 2007, გვ: 989-996). პროცესი ძირითადად ლოკალიზებულია სხეულსა და ინტერტრიგინოზულ არეებში. ძირითად შემთხვევებში შინაგანი ორგანოები არ ზიანდება. გამონაყრის ალაგება ხშირად დაკავშირებულია გავრცელებულ აქერცვლასთან. სიკვდილიანობა შეადგენს 4 პროცენტს (ძირითადად ასაკოვან პაციენტებში). აღნიშნული სინდრომის ძირითადად გამომწვევი მედიკამენტებია: ამინოპენიცილინები, ცეფალოსპორინები, მაკროლიდები, ტერბინაფინი, დილთიაზემი. რეაქცია ძირითადად ვითარდება წამლის მიღებიდან 1-2 დღეში.

ვასკულიტიდან ყველაზე ხშირია წამლით გამოწვეული ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტი, რომელიც ხასიათდება პურპურით, პეტეჩიებითა და ბუშტებით, რასაც ზოგიერთ

შემთხვევაში მოჰყვება ნეკროზი. თუ ვასკულიტს თან ახლავს ცხელება, სახსრების ტკივილი, შარდში ცილის ან სისხლის არსებობა და ლიმფადენოპათია, შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს შრატისმიერ დაავადებას.

კლასიკური შრატისმიერი დაავადება გამოწვეულია სხვადასხვა პროტეინებით, როგორცაა მაგალითად კურდღლის ანტითიმოციტური გლობულინი. იგი ძირითადად მოზრდილებში ვითარდება. რაც შეეხება შრატისმიერი დაავადების მსგავს გამოვლინებას, იგი უფრო ხშირია ბავშვებში და გვხვდება ინფექციების შემდგომ პერიოდში, ასევე გარკვეული ვაქცინებისა და წამლების მიღების შედეგად, როგორცაა მაგალითად, პენიცილინი, ცეფაკლორი.

DILE ახასიათებს უეცარი ცხელება, სისუსტე, მიალგია, ართრიტი, რომელიც შესაძლოა განვითარდეს წამლის მიღებიდან რამდენიმე კვირის შემდეგ. შემთხვევათა 25 პროცენტში ადგილი აქვს კანისმიერ სიმპტომებსაც.

შრატისმიერი დაავადება და DILE ძირითადად თვითლიმიტირებადია. გამომწვევი წამლის მიღების შეწყვეტიდან რამდენიმე კვირაში სიმპტომები ლაგდება DRESS სინდრომისგან განსხვავებით, როდესაც სიმპტომები რამდენიმე კვირის ან თვეების მანძილზეც კი ვრცელდება წამლის მიღების შეწყვეტის მიუხედავად.

სიმეტრიული, წამალთან დაკავშირებული ინტერტრიგინოზული და მომხრელი ზედაპირების ეგზანთემა წარმოადგენს მაკულოპაპულური ეგზანთემის ერთ-ერთ ფორმას, რომელიც ძირითადად გავრცელებულია მომხრელ ზედაპირებსა და ინტერტრიგინოზულ არეებზე. ამ დროს აღინიშნება მკვეთრად მოხაზული ჰიპერემია პერიგენიტალურ და პერიანალურ მიდამოებში, ასევე ილღიებსა და ინტერტრიგინოზულ ნაკეცებში. აღნიშნული სინდრომი უფრო ხშირია, მამაკაცებში, ვირე ქალებში. ძირითად შემთხვევებში ზოგადი სიმპტომები არ აღინიშნება. ზოგიერთ შემთხვევაში ადგილი აქვს პოსტეგზანთემურ აქერცვლას. SDRIFE-ს ძირითად გამომწვევ წამალს წარმოადგენს ამინოპენიცილინები.

წამლისმიერი ფიქსირებული გამონაყარი ძირითადად ვლინდება ჰიპერემიული, შეშუპებული ბალთის სახით. წამლის განმეორებითი მიღებისას დაზიანება ყოველთვის ერთი და იგივე ადგილას ჩნდება. გამონაყარის ალაგების შემდეგ კი რჩება ნარჩენი ჰიპერპიგმენტაცია.

GBFDE აღინიშნება იმ შემთხვევებში, როდესაც წამლისმიერი გამონაყარი გავრცელებულია მთელს სხეულზე. ამ დროს პაციენტებს ზოგადი სიმპტომები არ

აღინიშნებათ, გამონაყარი შემოფარგლულია და ლორწოვანი გარსები იშვიათად ზიანდება.

სისტემური ფოტოალერგიული და ფოტოტოქსიკური რეაქციები ვითარდება მასენსიტიზირებული წამლის მიღების შემდეგ. ამ შემთხვევებში სინათლე იწვევს იმუნურ ან ფოტოტოქსიკურ პასუხს. ფოტოალერგიული რეაქციების შემთხვევაში იმუნური სისტემა ურთიერთქმედებს ფოტოჰაპტენთან. ფოტოტოქსიკური რეაქციები კი განპირობებულია წამლისმიერი ეპიდერმული ფოტო-ოქსიდაციური სტრესით. ფოტოალერგია იწვევს ეგზემას, რომელიც ძირითადად მზისგან დაუცველ ადგილებზე ვითარდება, თუმცა შესაძლოა დაფარულ ადგილებზეც გავრცელდეს. ფოტოტოქსიკური რეაქციები კი კანის დამწვრობის მსგავს დაზიანებას იწვევს, შესაბამისად აღინიშნება შემოსაზღვრული ჰიპერემია ბუშტებითა და ჰიპერპიგმენტაციით. ფოტოალერგია შეიძლება დაიწყოს რამდენიმე დღიდან 3 წლამდე, რადგან იგი დამოკიდებულია ინდივიდებზე მაპროვოცირებელი სინათლის ზემოქმედებაზე. ფოტოალერგიული რეაქციების შემთხვევებში გამონაყარი ხშირად ძლიერდება წამლის მიღების შეწყვეტიდან რამდენიმე დღის განმავლობაში. ფოტოტოქსიკური რეაქციები კი მაპროვოცირებელი ფაქტორების მოქმედების შეწყვეტისთანავე ქრება.

ინექციის ადგილას განვითარებული კანის ალერგიული რეაქცია არის ტიპური დაყოვნებული ჰიპერემიული ლაქები ან ბალები, რომელსაც ახასიათებს ქავილი. წამლის მიღების გაგრძელების შემთხვევებში შესაძლოა განვითარდეს მაკულო-პაპულური ეგზეანთემა, სერიოზულ შემთხვევებში ნეკროზი და დაწყლულებაც კი.

მრავლობითი წამლისმიერი ჰიპერსენსიბილიზაციის სინდრომი (Multiple Drug Hypersensitivity Syndrome – MDHS) ხასიათდება დაყოვნებული ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების განვითარებით ორი ან მეტი სტრუქტურულად განსხვავებული წამლის მიმართ. თავდაპირველი რეაქცია მოიცავს ძლიერ ეგზეანთემას ან DRESS სინდრომს და დაკავშირებულია T უჯრედების მასიურ აქტივაციასთან. სისხლში აღინიშნება ლიმფობლასტების დიდი რაოდენობა კვირების ან თვეების განმავლობაში. შემდგომი არა-ჯვარედინად მორეაგირე წამლის ზემოქმედებისას ვითარდება სპეციფიკური T უჯრედების სენსიბილიზაციის მეორადი ტალღა, რომლის კლინიკური სიმპტომები შესაძლოა იყოს ეგზეანთემა, ერითროდერმა, DRESS, SJS, TEN, ჰეპატიტი, აგრანულოციტოზი. ტალღებს შორის ინტერვალი შესაძლოა იყოს წლებიც კი. ძირითადად იგი ვითარდება მედიკამენტების მაღალი დოზებით მიღებისას, მაგალითად,

ტრიმეტოპრიმ-სულფამეტოქსაზოლით ან ჰიპერაცილინ/ტაზიბაქტამით მკურნალობისას (ფიჩლერი, სრინოულპრასერტი, იუნი, ჰაუსმენი, 2017).

ამგვარად, მედიკამენტოზური ჰიპერმგრძნობელობის ძირითადი ფორმები მოიცავს T უჯრედებით განპირობებულ იმუნურ პასუხს სპეციფიკური წამლისმიერი ანტიგენების საწინააღმდეგოდ, რომელიც განსხვავებულ კლინიკურ გამოვლინებებს იწვევს. T უჯრედის რეცეპტორი, CD4+ და CD8+ T უჯრედები მონაწილეობს სხვადასხვა დაყოვნებული ტიპის რეაქციებში (Lerch/ლერჩი, 2004, გვ: 411-419). წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის მოლეკულური 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).

წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გენეტიკური ფაქტორები. დაუყოვნებელი ტიპის წამლისმიერი რეაქციების განვითარებაში გენეტიკური წინასწარგანწყობა დადგენილია ბეტა-ლაქტამური ჯგუფის ანტიბიოტიკების, ასპირინისა და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების შემთხვევებში (Apter/აპტერი, 2008, გვ: 152-158). HLA კლასის II გენები (HLA-DRA და HLA-DRA/HLA-DRB5 ინტერრეგიონი) დაკავშირებულია ბეტა-ლაქტამების მიმართ დაუყოვნებელი რეაქციების განვითარებასთან (Gueant/გუენანტი, 2015, გვ: 253-259). ასევე აღნიშნული რეაქციების განვითარებაში მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს პროანთებითი ციტოკინების გენეტიკურ ვარიაციებს (ინტერლეიკინ- Interleukin -(IL)-4, IL13, IL10, IL18, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი - Tumour Necrosis Factor -TNF, ინტერფერონ-GRI, ციტოკინების რეცეპტორებს (IL4R)) (Romano/რომანო, 2006, გვ: 713-719). HLA-DRB1 13:02 და HLA-DRB1 06:09 ასოცირებულია ასპირინით გამოწვეულ ურტიკარია/ანგიოშემეშვებასთან (Kim/კიმი, 2006, გვ: 266-270). HLA-B44 და HLA-Cw5 დაკავშირებულია ასპირინითა და სხვა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით გამოწვეულ ქრონიკულ იდიოპათიურ ურტიკარიასთან (Pacor/პაკორი, 2006). ასპირინის მიმართ განვითარებული დაუყოვნებელი ტიპის ალერგიული რეაქციების განვითარებაში მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ასევე ციტოკინებს (მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი B1, TNF, IL18), მედიატორების პროდუქციასა და გამონთავისუფლებას (Palikhe/პალიხე, 2008, გვ: 250-257). ასევე აღნიშნული რეაქციები დაკავშირებულია არაქიდონის მჟავას მეტაბოლიზმთან ასოცირებულ გენებთან (ALOX5, ALOX5AP, ALOX15, TBXAS1, PTGDR, CYSLTR1) (Oussalah/ოუსალაჰი, 2016, გვ: 443-462).

უკანასკნელი პერიოდის მანძილზე HLA გენებთან დაკავშირებული წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების რიცხვმა იმატა, მათ შორისაა ფიქსირებული წამლისმიერი რეაქცია, დაყოვნებული ტიპის გამონაყარი, წითელი მგლურა, მედიკამენტური ღვიძლის დაზიანება, DRESS/DHS, SJS, TEN სინდრომები (Qiao/ქიაო, 2005, გვ: 1053-1059). ასეთი ტიპის რეაქციები ხასიათდება წამალ- და რასა- სპეციფიკურობით (Yang/იანგი, 2005, გვ: 803-809). სპეციფიკური HLA მოლეკულები ხასიათდება სპეციფიკური წამლისმიერი ანტიგენებისადმი მაღალი აფინიტეტით და წარუდგენს მათ სპეციფიკურ T უჯრედის რეცეპტორებს, რაც იწვევს T უჯრედების აქტივაციასა და არასასურველ იმუნურ პასუხს (Ming/მინგი, 2011, გვ: 388-398).

არომატული ჯგუფის ანტიკონვულსური პრეპარატები, როგორიცაა კარბამაზეპინი, ფენიტონი, ოქსკარბამეპინი, ლამოტრიჯინი, ხშირად იწვევს SCAR რეაქციებს (ჯენინი, ჩენი, ჰუნგი, 2014; ოზეკი, მუშიროდა, იოვანგი, 2011). დადგენილია გენეტიკური ასოციაცია HLA-B 15:02 და კარბამაზეპინით განპირობებულ SJS/TEN სინდრომს შორის ჩინელებში 2004 წელს (Chung/ჩუნგი, 2004, გვ: 486). HLA-B 15:02 ალელი ასევე წარმოადგენს SJS/TEN სინდრომის განვითარების რისკის ფაქტორს, რომელიც გამოწვეულია სხვა არომატული ტიპის ანტიეპილეფსიური წამლებით (Hung/ჰუნგი, 2010, გვ: 349-356), როგორიცაა ფენიტონი (Man/მანი, 2007, გვ: 1015-1018), ოქსკარბამეპინი (Chen/ჩენი, 2017, გვ: 78-86) და ლამოტრიჯინი (Shi/ში, 2011, გვ: 42-46). HLA ალელებსა და კარბამაზეპინით განპირობებულ SCAR რეაქციებს გააჩნია ფენოტიპური და ეთნიკური სპეციფიკურობა (ჰუნგი, 2006, გვ: 297-306; კიმი, ლი, სონგი, 2011). ასევე დადგენილია CYP2C9*3 გენსა და ფენიტონით გამოწვეულ SCAR რეაქციებს შორის კავშირი ტაივანში, იაპონიასა და მალაიზიაში (ჩუნგი, 2014, გვ: 525-534; მაკკორმაკი, ალფირევიკი, ბურგეოსი, 2014).

ალოპურინოლი წარმოადგენს პირველი რიგის პრეპარატს პოდაგრული ართრიტისა და ურატული ნეფროპათიის შემთხვევებში (ჰუნგი, 2005, გვ: 4134-4139; კანგი, ჯი, კიმი, 2011)). 2005 წელს დადგინდა, რომ HLA-B 58:01 წარმოადგენს გენეტიკურ რისკ-მარკერს ალოპურინოლით გამოწვეულ ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციებში ჩინელ მოსახლეობაში (Lonjou/ლონჯოუ, 2008, გვ: 99-107). ამგვარი კორელაცია შემდგომში დამტკიცებულ იქნა სხვა აზიელ და ევროპელ პოპულაციებშიც (Kaniwa/კანივა, 2008, გვ: 1617-1622). აღნიშნული გენის დოზირება და სიძლიერე დაკავშირებულია ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების გამოხატულების დონესთან (Ng/ენჯი, 2016, გვ: 1373-1381).

რეტროვირუსის საწინააღმდეგო წამლები, როგორიცაა აბაკავირი და ნევირაპინი, ასევე იწვევს ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციებს. 2002 წელს პირველად აღმოჩნდა კავშირი აბაკავირით გამოწვეულ ჰიპერმგრძნობელობით რეაქციასა და HLA-B 57:01 ალელს შორის.

ნევირაპინით გამოწვეული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები კი დაკავშირებულია HLA-DRB1* 01:01 ალელთან დასავლეთ ავსტრალიის მოსახლეობაში (Shepherd/შეფერდი, 2005, გვ: 123-1320), HLA-B* 35:05 - ტაილანდში (Chantarangsu/ჩანტარანგსუ, 2009, გვ: 139-146), HLA-Cw8 - იაპონიაში (Gatanaga/გატანაგა, 2007, გვ: 264-265). ასევე აღწერილია სულფონამიდით განპირობებული ალერგიული რეაქციები (Schnyder/სჩნიდერი, 2013, გვ: 256-257), პენიცილინით გამოწვეული SCAR (Lin/ლინი, 2014, გვ: 1377-1385), HLA-B* 13:01 და დაფსონით განპირობებული ალერგიული რეაქციები ჩინელებში (Zhang/ზანგი, 2013, გვ: 1620-1628), HLA-B 57:01 და ფლუკლოქსაცილინით გამოწვეული ღვიძლის დაზიანება (Monshi/მონში, 2013, გვ: 727-739), HLA-A*02:01 და HLA-DQB1*06:02 და ამოქსიცილინ-კლავულანით გამოწვეული ჰეპატიტი (Lucena/ლუცენა, 2011, გვ: 338-347), ასევე HLA-B*59:01 და მეთაზოლამიდით განპირობებული SJS/TEN კორელეზსა და იაპონელებში (Kim/კიმი, 2010, გვ: 879-884), HLA-B*73:01 და ოქსიკამებით გამოწვეული SJS/TEN ევროპელებში (Tassaneeyakul/ტასანეაკული, 2009, გვ: 704-709), ABCB11, C-24T, UGT2B7*2, IL-4 C-590-A და დილოფენაკით განპირობებული ღვიძლის დაზიანება ევროპელებში (Daly/დელი, 2007, გვ: 272-281).

თანდაყოლილი იმუნიტეტის მნიშვნელოვანი კომპონენტია ე.წ. ბუნებრივი კილერი (NK) უჯრედები, რომლებიც მონაწილეობენ ადრეულ იმუნურ რეაქციაში ვირუსებით ინფიცირებული ან ტრანსფორმირებული უჯრედების მიმართ ციტოკინების წარმოქმნის ან პირდაპირი ციტოტოქსიურობის მეშვეობით (დელი, 2012, გვ: 116-126). NK უჯრედები ფუნქციურად ჰეტეროგენული უჯრედებია, რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვავდებიან ზედაპირული ინჰიბიტორული და აქტივატორული რეცეპტორებით. არსებობს რეცეპტორების სამი ძირითადი ოჯახი: KIR, C-type lectin და ბუნებრივი ციტოტოქსიკური რეცეპტორები - Natural Cytotoxicity Receptors - NCR. ადამიანის KIR გენის ოჯახი პოლიგენურია და პოლიმორფული. თუმცა არსებობს სულ მცირედ 14 ახლოს განლაგებული ფუნქციური KIR გენის უბნები და ორი ფსევდოგენი (2DP1 და 3DP1), რომლებიც ლოკალიზებულია 19q ქრომოსომაზე. HLA-C-თვის (lys80) ინჰიბიტორული რეცეპტორი არის KIR2DL1, ხოლო HLA-C-თვის (asn80) ინჰიბიტორული რეცეპტორებია KIR2DL2 და KIR2DL3. როგორც HLA-A, ასევე HLA-B ალელებს გააჩნია დამატებითი ეპიტოპები უმეტესწილად KIR3DL2 და KIR3DL1 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებისთვის. აქტივაციური KIR რეცეპტორების უმრავლესობისთვის ლიგანდი დღემდე არ არის დადგენილი. KIR ჰაპლოტიპების ცვლილება უმეტესწილად უკავშირდება აქტივაციური KIR-ების არსებობას ან არასებობას, მაშინ როდესაც ინჰიბიტორული KIR წარმოდგენილია ჰაპლოტიპების უმეტესობაში. რამდენიმე კვლევით ნაჩვენებია იყო HLA/KIR პროფილების ასოციაცია

სხვადასხვა დაავადების განვითარებასთან, როგორც ინფექციურის, როგორცაა ადამიანის იმუნდეფიციტის ვირუსი, ვირუსული C ჰეპატიტი, ადამიანის პაპილომავირუსი, ციტომეგალოვირუსი, ვირუსული B ჰეპატიტი და ასევე არაინფექციურის.

HLA და KIR წარმოადგენს ყველაზე მრავალფეროვან და პოლიმორფულ გენეტიკურ სისტემებს ადამიანის გენომში. ორივე მოლეკულა ასოცირებულია იმუნურ პასუხთან. თანამედროვე კვლევებმა აჩვენა, რომ HLA წარმოადგენს წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის განვითარების მედიატორს. HLA გენები გამოირჩევა მაღალი პოლიმორფიზმით და მათი ფუნქციაა ანტიგენის წარდგენა T უჯრედებისადმი. წამლისმიერი ალერგიის განვითარების ცნობილ რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს რასა და გენეტიკა. სპეციფიკური HLA პოლიმორფიზმის სიხშირე მაღალია გარკვეულ პოპულაციაში, რადგან მათ აღნიშნული HLA გენების პოლიმორფიზმი გადაეცემათ მემკვიდრულად. ამ ფაქტით აიხსნება ერთი კონკრეტული წამლით გამოწვეული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების მაღალი დონე გარკვეულ პოპულაციაში. მაგალითად, ჩინელებში მაღალია HLA-B*1502 ალელის სიხშირე, რომელიც იწვევს კარბამაზეპინით განპირობებულ სტივენს-ჯონსონის სინდრომსა და ტოქსიკურ ეპიდერმულ ნეკროლიზის. ამით აიხსნება ამგვარი რეაქციების მაღალი დონე ამ გარკვეულ ეთნიკურ ჯგუფში. ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების საფუძვლიანად შესწავლისათვის საჭიროა ამგვარი რეაქციების ბიომარკერების აღმოჩენა და ყველა იმ ფაქტორის გამოვლენა, რომელიც მონაწილეობას ღებულობს წამლისმიერი ალერგიის გამოვლენაში, რათა მოხდეს მისი პრევენცია პრეკლინიკურად ანუ სიმპტომების წარმოშობამდე. ფაქტორები, როგორცაა გენეტიკა, ასაკი, სქესი, ვირუსული ინფექციები მიჩნეულია, რომ ასევე მონაწილეობს ჰიპერმგრძნობელობის განვითარებაში.

HLA გენების მიზანია დაიკავშიროს და წარუდგინოს როგორც საკუთარი, ასევე პათოგენური წარმოშობის პეპტიდები იმუნურ უჯრედებს (T ლიმფოციტებს). ამ პროცესის მედიატორებს წარმოადგენს MHC მოლეკულების ორი ტიპი: MHCI კლასი და MHCII კლასი. MHCI კლასის მოლეკულები წამოდგენილია ბირთვიან უჯრედებზე, ხოლო MHCII კლასის მოლეკულები - მხოლოდ სპეციფიკურ ანტიგენ წარმდგენ უჯრედებზე. MHCI კლასის მოლეკულები პეპტიდებს წარუდგენს ციტოტოქსიკურ ან კილერულ (CD8+) უჯრედებს, ხოლო MHCII კი - ჰელპერ ან მარეგულირებელ (CD4+) უჯრედებს. MHCI კლასის მოლეკულები კოდირებულია HLA-A, HLA-B და HLA-C ლოკუსებით, MHCII კლასის მოლეკულები კი - HLA-DR, HLA-DQ და HLA-DP ლოკუსებით. HLA გენები მიეკუთვნება ე.წ „იმუნური პასუხის“ გენებს, რადგან მათ გააჩნიათ გადამწყვეტი როლი სპეციფიკური იმუნიტეტის რეგულაციაში. HLA გენები იმდენად პოლიმორფულია, რომ

ერთ ლოკუსს შეუძლია 1000-ზე მეტი ალელის წარმოქმნა. HLA ალოტიპების ვარიაცია მერყეობს 1-დან 30-მდე. MHC I ასოციაციები ყველაზე მეტადაა შესწავლილი. მათ შედარებით მჭიდრო კავშირი აქვთ წამლისმიერ ჰიპერმგრძნობელობით რეაქციებთან, ვიდრე MHC II ასოციაციებს. MHC I ასოციაციებიდან წამლისმიერი ალერგიის განვითარებაში მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავთ ანტიბიოტიკებსა და ანტიკონვულსანტებს. აღწერილია ალოპურინოლის, აბაკავირის, კარბამაზეპინის მიერ გამოწვეული წამლისმიერი ალერგიის შემთხვევები (Simons / სიმონსი, Arduoso / არდუსო, Bilò / ბილო, 2011; Jares / ჯარეზ, Baena-Cagnani / ბენა-ჩაგნანი, Sánchez-Borges / სანჩეს-ბორგეს, 2015). წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები, რომლებიც გაშუალებულია MHC I ალელების პოლიმორფიზმით, მცირე გამონაკლისების გარდა, გამოხატულია კანის დაზიანებით, როგორცაა სტივენს-ჯონსონის სინდრომი, ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზისი და მაკულო-პაპულური დაზიანება. SJS და TEN ხშირად ერთდროულად მიმდინარეობს და იწვევს სიკვდილს (Lee / ლი, Sun / სუნ, 2017). კანისმხრივი რეაქციების შემდეგ, MHC I ასოციაციების მომდევნო სამიზნეს წარმოადგენს ღვიძლი. მაგალითად, HLA-B*5701 ალელით განპირობებული ფლუკლოქსაცილინით გამოწვეული ჰეპატოტოქსიკურობა (Garvey / გარვი, 2016). MHC I ასოციაციების პრევალენსი განაწილებულია მსოფლიოს სხვადასხვა ეთნიკურ პოპულაციებს შორის, თუმცა ხშირად გვხვდება აზიელ მოსახლეობაში, რაც განაპირობებს აზიელების მაღალ რისკს SJS/TEN განვითარებაში სხვა ეთნიკურ ჯგუფებთან შედარებით. MHC II ასოციაციები დაკავშირებულია მრავალ იმუნური სისტემით გაშუალებულ დაავადებასთან, როგორებიცაა სისტემური წითელი მგლურა, ასთმა, ანაფილაქტოიდური რეაქციები და ჰეპატოტოქსიკურობა, განსხვავებით MHC I ასოციაციებისაგან, რომლებიც ძირითადად იწვევს კანის პათოლოგიებს (Iammatteo / იამატეო , Keskin / კესკინი, Jerschow / ჯერშოუ, 2017). ძირითად შემთხვევებში MHC II ასოციაციები გამოწვეულია არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები არის მედიკამენტები, რომელთაც გააჩნია ანთების საწინააღმდეგო, ანალგეზიური და სიცხის დამწვევი ეფექტი. მათ შორის ყველაზე ხშირად გამოყენებადია ასპირინი, იბუპროფენი და ნაპროქსენი. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები მონაწილეობს ასთმის, SJS/TEN-ისა და ანაფილაქტოიდური რეაქციების განვითარებაში. წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის კომბინირებული ასოციაცია კი მოიცავს მრავალ ალელს, როგორც MHC I, ისე MHC II გენებიდან. ისინი კომბინირებულად იწვევს წამლისმიერი ალერგიის ერთ გამოვლინებას (ფენოტიპს).

ასევე მნიშვნელოვანია, რომ ვირუსული ინფექციები კანისმიერი ალერგიული რეაქციების ძირითად მიზეზს წარმოადგენს. ვირუსები ურთიერთქმედებს მედიკამენტებთან და ორგანიზმის იმუნურ სისტემასთან, რის შედეგადაც იწვევს ისეთი ალერგიული რეაქციების განვითარებას, როგორიცაა მაგალითად ეგზანთემა, რომელიც ვითარდება ერთდროულად ამპიცილინის მიღებისა და ებშტეინ-ბარის ვირუსით ინფიცირებისას. DRESS/DHS სინდრომის განვითარება ზოგიერთ შემთხვევაში დაკავშირებულია ადამიანის ჰერპესის ვირუსი-6-ის რეაქტივაციასთან (Yoshikawa / იოშიკავა, Fujita / ფუჯიტა, Yagami / იაგამი, 2006; Shiohara / შიოჰარა, Kano / კანო, 2007), ასევე ებშტეინ-ბარის ვირუსთან, ციტომეგალოვირუსთან და სხვა ტიპის ჰერპესვირუსებთან, რომელიც შესაძლებელია მედიკამენტის მიღების შეწყვეტიდან დღეების ან კვირების მანძილზეც კი გაგრძელდეს. ამ შემთხვევაში იმუნურ სისტემასთან ურთიერთქმედება მიმდინარეობს სხვადასხვა მექანიზმებით: წამლის მეტაბოლიზმი, მისი წარდგენა T უჯრედებისადმი დენდრიტული უჯრედებითა და ეფექტორული პასუხით (ციტოკინებისა და ქემოკინების პროდუქციით). ასევე ალერგიული რეაქციები შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ისეთი პათოგენებით, როგორიცაა Mycoplasma Pneumonia და კოქსაკვირუსი A6 (Chung / ჩუნგი, Shih / შიპი, Chang / ჩანგი, 2013 ; White / ვაითი, ჩუნგი, ჰუნგი, Mallal / მალალი, Phillips / ფილიპსი, 2015).

1.2 მედიკამენტური ალერგიის განვითარების თეორიები: წამლები წარმოადგენს უცხო ანტიგენებს და უერთდება HLA/პეპტიდი/T უჯრედის რეცეპტორის კომპლექსს, რაც იწვევს იმუნურ და ჰიპერმგრძნობელობით რეაქციებს. წამლის წარდგენის მექანიზმების მიხედვით გამოიყოფა ოთხი ჰიპოთეზა: 1. ჰაპტენის თეორია; 2. ფარმაკოლოგიური ურთიერთქმედება იმუნურ რეცეპტორებთან (p-i თეორია) ; 3. შეცვლილი პეპტიდური ნაკრების მოდელი; 4. შეცვლილი T უჯრედის რეცეპტორი - T Cell Receptor - TCR ნაკრების მოდელი (Padovan / პადოვანი, Bauer / ბაუერი, Tongio / ტონგიო, Kalbacher / კალბახერი, Weltzien / ველშტეინო 1997; Wei / ვეი, ჩუნგი, ჰუნგი, ჩენი, ჰუნგი 2012; Yun / იუნი, Marcaida / მარკაიდა, Eriksson / ერიკსონი 2014; Illing / ილინგი, Vivian / ვივიანი, Dudek / დუდეკი 2012; Ostrov / ოსტროვი Grant / გრანტი, Pompeu / პომპეუ, 2012).

ჰაპტენური თეორიის მიხედვით გამომწვევი წამალი ან რეაქტიული მეტაბოლიტი არის საკმაოდ მცირე ზომის, ამიტომ იგი კოვალენტური ბმით უკავშირდება ენდოგენურ პეპტიდებს, რომ წარმოქმნას ანტიგენური ჰაპტენ-გადამტანი კომპლექსი. იგი წარუდგება HLA მოლეკულას, შეიცნობა TCR-ის მიერ, რასაც მოჰყვება წამალ სპეციფიკური უჯრედული ან ჰუმორული იმუნური პასუხი. ჰაპტენური თეორიის მაგალითია პენიცილინით გამოწვეული

ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები (Watkins / ვატკინსი , პილერი 2013; Williams / ვილიამსი, Sharma / შარმა 2015).

მეორე თეორიის მიხედვით, წამალს შეუძლია პირდაპირ, შექცევადად და არაკოვალენტურად დაუკავშირდეს HLA და/ან TCR პროტეინს. მაგალითად, კარბამაზეპინი პირდაპირ ურთიერთქმედებს HLA-B*15:02 პროტეინთან (MacGlashan / მაკგლშანი 2010).

მესამე თეორიის მიხედვით, გამომწვევი მედიკამენტი იკავებს HLA პროტეინის პეპტიდთან დამაკავშირებელ ღარს. აბაკავირით განპირობებული ჰიპერმგრძნობელობა მიეკუთვნება ამგვარ მოდელს (მაკგლშანი 2013; Vadas / ვადასი, Gold / გოლდი, Perelman / პერელმანი 2008). აბაკავირი უკავშირდება HLA-B*57:01 ალელის F უბანს და ცვლის ანტიგენ-დამაკავშირებელი ნაპრალის ფორმასა და ქიმიურ სტრუქტურას, ამგვარად ცვლის ენდოგენური პეპტიდების ნაკრებს და იწვევს პოლიკლონური T უჯრედების აქტივაციასა და აუტოიმუნური რეაქციების მსგავს გამოვლინებებს (იუნი, ჩაი, ლი, ფილერი, 2016).

შეცვლილი TCR ნაკრების მოდელის (მეოთხე თეორია) თანახმად, ზოგიერთი მედიკამენტი, მაგალითად, სულფამეთოქსაზოლი, პირდაპირ ურთიერთქმედებს TCR რეცეპტორთან და არა HLA მოლეკულების პეპტიდებთან. წამლისმიერი ანტიგენები უკავშირდება სპეციფიკურ TCR-ს, ცვლის მის კონფიგურაციას, რის შედეგადაც იგი უკავშირდება HLA პეპტიდების კომპლექსს იმუნური რეაქციების გამოსაწვევად (Vassallo / ვასალო 2004). ამ მოდელის მიხედვით, TCR ძირითად მოლეკულად ითვლება. აღსანიშნავია, რომ ვირუსებიც იღებს მონაწილეობას HLA/წამალი/TCR ურთიერთქმედებასა და ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების განვითარებაში.

1.3 მედიკამენტური ალერგიის განვითარების პათოგენეზური მექანიზმი:

დაუყოვნებელი ტიპის ალერგიული რეაქციების პათოგენეზი მოიცავს IgE-გაშუალებულ და არა-IgE-გაშუალებულ რეაქციებს. IgE-განპირობებული რეაქციები გაშუალებულია წამალ-სპეციფიკური IgE ჰაპტენ-გადამტანი კომპლექსის მეშვეობით. თავდაპირველად წამლისმიერი სენსიბილიზაციისას, წამალ-სპეციფიკური IgE წარმოიქმნება აქტივირებული B უჯრედების ტრანსფორმირების შედეგად და ურთიერთქმედებს T უჯრედებთან. ალერგიული რეაქციის დროს წამლისმიერი ალერგენები უკავშირდება მასტოციტებს ან ბაზოფილებს FC რეცეპტორებით, რაც იწვევს დეგრანულაციასა და სხვადასხვა მედიატორების გამონთავისუფლებას, როგორიცაა ჰისტამინი, ლეიკოტრიენები, პროსტაგლანდინები და ციტოკინები. დეგრანულაცია შესაძლოა იყოს ორი ფორმით: ნაწილობრივი და ანაფილაქტოიდური დეგრანულაცია (Steenholdt / სტინჰოლტი et al. 2012).

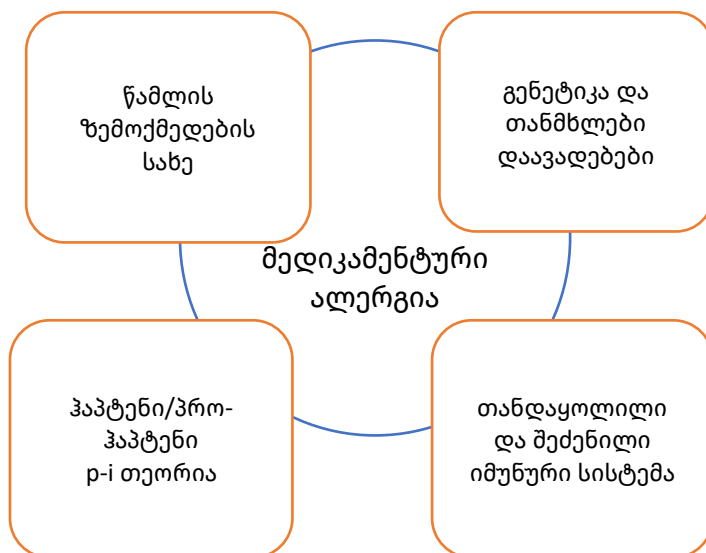
არა-IgE-გაშუალებული რეაქციები განპირობებულია IgG ანტისხეულებით ან კომპლემენტის აქტივაციით (Munoz-Cano / სმუნოზ-კანო, Picado / პიკადო, Valero / ვალერო, Bartra / ბართრა 2016; Finkelman / ფინკელმანი, Khodoun ხოდოუნი, Strait / სტრაიტი 2016). ადამიანებში ჩატარებული კვლევების შედეგად, დადგენილია, რომ თრომბოციტების აქტივაციის ფაქტორი წარმოადგენს ძირითად მედიატორს ამგვარი ტიპის ანაფილაქსიის მიმდინარეობაში. ამასთანავე, ბიოლოგიური აგენტები იმუნოგლობულინ A და ინფლიქსიმაბთან ერთად იწვევს ანაფილაქსიას სპეციფიკური იმუნოგლობულინ G მაღალი დონით არსებობისას (როდესაც სპეციფიკური IgE არ აღინიშნება) (Baert / ბაერტი, Noman / ნომანი, Vermeire / ვერმეირი 2003). ასევე კომპლემენტის აქტივაცია შესაძლოა მიმდინარეობდეს იმუნოგლობულინ E და იმუნოგლობულინ G ანტისხეულების გარეშე. ასეთი მდგომარეობა გვხვდება ჰემოდალიზის პაციენტებში (Szebeni / ზებენი 2014). კომპლემენტის მექანიზმის აქტივაცია განაპირობებს C3a, C5a, C5b-9 გამონთავისუფლებას, რომელიც თავის მხრივ ააქტიურებს მასტოციტებს, ბაზოფილებსა და სხვა სპეციფიკური რეცეპტორების მქონე უჯრედებს, რასაც მოჰყვება დეგრანულაცია და მედიატორთა გამონთავისუფლება.

არაიმუნოლოგიური ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების დროს ხდება მასტოციტების დეგრანულაციის პირდაპირი აქტივაცია იმუნური სისტემის აქტივაციის გარეშე. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები, ასპირინის ჩათვლით, იწვევს ანაფილაქტოიდურ რეაქციას ციკლოოქსიგენაზის ინჰიბირებით, პროსტაგლანდინის პროდუქციის შემცირებითა და ცისტეინილ ლეიკოტრიენების რაოდენობის გაზრდით (Brockow / ბროკოუ, Garvey / გარვეი, Aberer / აბერერი 2013). ამავე გზით მიმდინარეობს აგფ-ინჰიბიტორებით გამოწვეული ალერგიული რეაქციები. ვანკომიცინი ხასიათდება მასტოციტების და/ან ბაზოფილების პირდაპირი აქტივაციით, რასაც მოჰყვება ჰისტამინის გამონთავისუფლება (Veien / ვეიენ et al. 2000). ოპიატები (მაგალითად, მეპერიდინი, კოდეინი და მორფინი) ასევე იწვევს ჰისტამინის გამონთავისუფლებას მასტოციტების პირდაპირი დეგრანულაციის გზით (Blunk / ბლუნკი 2004). დადგენილია, რომ არაიმუნოლოგიური ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები შესაძლოა გაშუალებული იყოს MRGPRX2 რეცეპტორის არსებობით (იკატიბანტის, ნეიროკუნთოვანი მაბლოკირებელი ნივთიერებების, ქინოლონების შემთხვევაში) (Subramanian / სუბრამანიანი, Gupta / გუფთა, Ali / ალი 2016). აღნიშნული რეცეპტორი მონაწილეობას იღებს წამლისმიერ ფსევდოალერგიულ რეაქციებში და შესაძლოა გამოყენებულ იქნას პრეკლინიკურ სკრინინგულ მოდელებში (McNeil / მაკნეილი, Pundir / პუნდირი, Meeker / მიკერი 2015). აქვე

უნდა აღინიშნოს, რომ განვითარების მექანიზმის მიუხედავად, როგორც იმუნოლოგიური, ასევე არაიმუნოლოგიური ანაფილაქსიის კლინიკური სიმპტომები მსგავსია და ხშირად ერთმანეთისგან განურჩეველი.

დაყოვნებული ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების პათომექანიზმი მოიცავს სპეციფიკური T ლიმფოციტების ან ნატურალური კილერების (NK) აქტივაციას, რაც იწვევს კანის დაზიანებას ან ეპიდერმულ ნეკროზს. ამასთანავე, სხვადასხვა ციტოკინები/ქემოკინები მონაწილეობს წამლიმიერი ჰიპერმგრძნობელობის იმუნურ რეაქციებში. ისინი ექსპრესირებულია დაზიანებული კანის არეებში ან პაციენტის პლაზმაში. ეს ანთებითი მედიატორები იწვევს T ლიმფოციტებისა და სხვა ლეიკოციტების პროლიფერაციას, რეგულაციას ან აქტივაციას, რაც ასახავს რეაქციების კლინიკურ მიმდინარეობას (ცხრილი №4).

ცხრილი №4. მედიკამენტური ალერგიის განვითარების ფაქტორები



წყარო: (მაკნელი, 2015).

Fas ლიგანდი მიეკუთვნება სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ოჯახს (TNF). Fas და FasL ურთიერთკავშირი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს იმუნური სისტემის რეგულაციაში და მონაწილეობს ეპიდერმული უჯრედების აპოპტოზში წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის დროს. Fas და FasL ურთიერთქმედება, რომელიც ექსპრესირებულია კერატინოციტებზე, იწვევს ეპიდერმული უჯრედების გავრცელებულ ნეკროზს SJS/TEN სინდრომის მქონე პაციენტებში (Viard / ვიარდი Wehrli / ვერჰლი , Bullani / ბულანი 1998).

ცილა პერფორინი და B გრანზიმი ასევე მნიშვნელოვან როლს თამაშობს კერატინოციტების ნეკროზში (Nassif / ნაზიფი , Bensussan / ბენსუსანი , Dorothee / დოროთე, 2002). გრანზიმები და სერინ-პროტეაზები თავისუფლდება ციტოპლაზმური გრანულებიდან და იწვევს სამიზნე უჯრედების პროგრამირებულ სიკვდილს. აქტივაციისას წამალ სპეციფიკური ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტები და NK უჯრედები გამოიმუშავებს პერფორინს, რომელიც ხელს უწყობს B გრანზიმის შეღწევას სამიზნე უჯრედებში შემდგომი კასკადური კასკადის წარმოქმნითა და აპოპტოზის განვითარებით (Voskoboinik / ვოსკობინიკი, Whisstock / ვისტოკი, Trapani / ტრაპანი, 2015). პერფორინისა და B გრანზიმის მომატებული დონე მიუთითებს წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის მაღალ დონეზე (Posadas / პოსადასი, Padial / პადიალი, Torres / ტორესი, 2002).

გრანულიზინი წარმოადგენს ციტოლიზურ ცილას, რომელიც გამოიმუშავდება ციტოტოქსიკური და NK უჯრედების მიერ. იგი უჯრედული მემბრანის ზედაპირზე წარმოქმნის ნასვრეტებს და ამგვარად ანგრევს სამიზნე უჯრედს. 2008 წელს ჩანგის მონაცემებით, 15 კდალტონი გრანულიზინი წარმოადგენდა მთავარ მედიტორს დისემინირებული კერატინოციტების აპოპტოზში SJS/TEN სინდრომის მქონე პაციენტებში (Chung / ჩუნგი, Hung / ჰუნგი, Yang / იანგი, 2008). შემდგომი გამოკვლევებით დადგინდა, რომ გრანულიზინი ექსპრესირებულია წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის მქონე პაციენტებში (FDE, DRESS/DHS, SJS/TEN) MPE შემთხვევების გარდა (Abe / აბა, Yoshioka / იოშიკა, Murata / მურატა, Fujita / ფუჯიტა, Shimizu / შიმიზუ, 2009; Weinborn / ვეინბორნი, et al. 2016; SC / სკ , Mockenhaupt / მოკენჰაუპტი, Wolkenstein / ვოლკენშტეინი 2017).

TNF-α წარმოადგენს მთავარ პროანთებით ციტოკინს და გამოიმუშავდება მაკროფაგების, T ლიმფოციტების, NK უჯრედების, ნეიტროფილების, მასტოციტებისა და ეოზინოფილების მიერ. იგი არეგულირებს იმუნურ პასუხს უჯრედული აპოპტოზის ჩართვით, აქტივაციითა და ანთებითი პროცესებით (Liu / ლიუ, 2017). TNF-α დიდი რაოდენობით გვხვდება კანისმიერი ნეკროზის დროს SCAR პაციენტებში (Paquet / პაკეტი, Nikkels / ნიკელსი , Arrese / არესი, Vanderkelen / ვანდერკელენ, Pierard / პიერარი, 1994; Paul / პაულ, Wolkenstein / ვოლკენშტეინი, Adle / ადლი, 1996). IFN-γ გადამწყვეტ როლს თამაშობს ვირუსული და ბაქტერიული ინფექციების საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხში და ძირითადად გამოიმუშავდება CD4+ T, CD8+ ციტოტოქსიკური, NK უჯრედების მიერ. IFN-γ რაოდენობა გაზრდილია პაციენტების კანის ქსოვილებსა და პლაზმაში მულტიფორმული ერითემის, DRESS/DHS, SJS/TEN სინდრომების დროს (Nassif / ნასაფი, Moslehi / მოსლეხი, Le Gouvello / ლე გუველო, 2004; Caproni / კაპრონი, Torchia / ტორჩია , Schincaglia / შინკალია, 2006). AGEP

იმუნური მექანიზმი ბოლომდე არაა შესწავლილი, თუმცა ამ დროს აღნიშნება IL-8 პროდუქციის მომატება კანის დაზიანების მქონე პაციენტებში (Halevy /ჰალევი, 2009; Schaerli /შაერლი, Britschgi /ბრიტჩგი, Keller /კელერი, 2004; ბრიტჩგი, Pichler /პიჩლერი, 2002). ასევე ამ დროს აღმოჩენილია IL36RN გენის მუტაცია (Navarini /ნავარინი, Valeyrie-Allanore /ვალერი-ალანორე, Setta-Kaffetzi /ზეტა-კაფეტი, 2013; Song /სონგ, Kim /კიმ, Park /პარკ, Jang /ჯანგი, Lee /ლი, 2016). DRESS/DHS სინდრომი კი ხასიათდება ლეიკოციტოზით, ატიპიური ლიმფოციტებით ან ეოზინოფილით (Walsh /ვალში, Creamer /კრამერ, 2011). აღნიშნული სინდრომის პოტენციურ ბიომარკერად აღმოჩენილია თიმუსისა და აქტივაციის მარეგულირებელი ქემოკინი - Thymus and Activation Regulated Chemokine – TARC (Komatsu-Fujii /კომატსუ-ფუჯი, Chinuki /ჩინუკი, Niihara /ნიჰარა, 2017; Ogawa /ოგავა, Morito /მორიტო, Hasegawa /ჰასეგავა, 2013). მისი დონე გაცილებით მაღალია მწვავე პერიოდში და დაკავშირებულია კანის დაზიანებასთან. IL-15 კი წარმოადგენს ციტოკინს, რომელიც იწვევს NK უჯრედებისა და სხვა ლეიკოციტების პროლიფერაციას და დაკავშირებულია SJS/TEN სინდრომის სიძლიერესა და სიკვდილიანობის დონესთან. ასევე წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის იმუნურ რეგულაციაში მონაწილეობას იღებს IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18 (Tapia /თაპია, Padial /პადიალი, Sanchez-Sabate /სანჩეს-საბატე, 2004; Correia /კორეია, Delgado /დელგადო, Barbosa /ბარბოსა, Campilho /კამპილო, Fleming-Torrinha /ფლემინგ-ტორინია, 2002; Paquet /პაკეტი, et al. 2000).

SJS/TEN სინდრომი ხასიათდება ეპიდერმისის ღრმა ნეკროზით. ციტოტოქსიკური T უჯრედები და ბუნებრივი კილერი უჯრედები გამოიმუშავენ ციტოტოქსიკურ მოლეკულებს, განსაკუთრებით გრანულიზინს, რომელიც იწვევს კერატინოციტების გავრცელებულ სიკვდილს. შრატში გრანულიზინის დონე ასახავს კლინიკურ სიმძიმესა და სიკვდილიანობას (Chung /ჩუნგი, Chang /ჩანგ, Stocker /სტოკერი, 2015). T მარეგულირებელი უჯრედები ამ დროს გვხვდება ნორმალური სიხშირით, თუმცა მათი ფუნქცია დარღვეულია (Takahashi /ტაკაჰაში, et al. 2009). DRESS/DHS სინდრომის იმუნოლოგიური ცვლილებები მოიცავს ატიპიურ ლიმფოციტოზს ან ეოზინოფილიას (Shiohara /შიოჰარა, Inaoka /ინაოკა, Kano /კანო, 2006). მის საწყის ეტაპზე ეოზინოფილია აღმოჩენილია პაციენტთა 60-95 პროცენტში (Kardaun /კარდაუნი, Sekula /სეკულა, Valeyrie-Allanore /ვალერი-ალანორე, 2013). ასევე მწვავე ფორმის დროს მომატებულია T ჰელპერების დონე, რაც დაკავშირებულია კლინიკურ სიმპტომებთან, როგორცაა გამოჩენილი კანზე. (Shiohara /შიოჰარა, Kurata /კურატა, Mizukawa /მიზუკავა, Kano /კანო, 2010). პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს T მარეგულირებელი უჯრედებიც და მათი დონეც იმატებს მწვავე ფაზის დროს.

1.4 მედიკამენტური ალერგიის განვითარების რისკ-ფაქტორები: წამლისმიერი

ალერგიის რისკის ფაქტორები შესაძლებელია დამოკიდებული იყოს პაციენტსა და უშუალოდ მედიკამენტზე. პაციენტის მხრივ რისკის ფაქტორებს წარმოადგენს: ასაკი, სქესი, გენეტიკური პოლიმორფიზმი, გარკვეული ვირუსული ინფექციები. მედიკამენტების მხრივ რისკის ფაქტორებს წარმოადგენს: წამლის მიღების სიხშირე, შეყვანის გზა, მოლეკულური წონა. წამლისმიერი ალერგია ძირითადად გვხვდება ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის ადამიანებში, უფრო ხშირად ქალბატონებში, ვიდრე მამაკაცებში. ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი და ებშტეინ-ბარის ვირუსი ასევე დაკავშირებულია წამლისმიერი ალერგიის განვითარებასთან. ადგილობრივად, კუნთში და ინტრავენურად მედიკამენტის შეყვანა ასევე ხშირადაა დაკავშირებული მედიკამენტური ალერგიის განვითარებასთან, მათგან ინტრავენური შეყვანის გზა ასოცირებულია უფრო მძიმე მიმდინარეობის რეაქციებთან. მაღალი დოზებით და/ან ხშირი წამლის გამოყენებაც წამლისმიერი ალერგიის რისკთან ასოცირდება, ასევე მაღალი მოლეკულური წონის (მაგალითად, ინსულინი) წამლები და მედიკამენტები, რომლებიც წარმოქმნის ჰაპტენებს (უერთდება პროტეინებს იმუნური პასუხის გამოსაწვევად), როგორიცაა მაგალითად, პენიცილინი, უფრო ხშირად იწვევს მედიკამენტური ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციებს (ცხრილი № 5).

ცხრილი №5. მედიკამენტური ალერგიის განვითარების რისკ-ფაქტორები

პაციენტთან დაკავშირებული რისკ-ფაქტორები:	წამალთან დაკავშირებული რისკ-ფაქტორები:
ასაკი	მაღალი მოლეკულური წონისა და ჰაპტენის მაფორმირებელი წამლები
სქესი	შეყვანის გზა
გენეტიკური პოლიმორფიზმი	დოზა
ვირუსული ინფექციები	
არასასურველი წამლისმიერი რეაქცია ანამნეზში	

წყარო: (იუნ, 2016).

1.5 მედიკამენტური ალერგიის კლინიკური სურათი და გამომწვევი მედიკამენტები:

დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციები მოიცავს როგორც ურტიკარიასა და ანგიოშემუპებას, ასევე სიცოცხლისათვის საშიშ რეაქციებს, როგორიცაა ბრონქოსპაზმი და ანაფილაქსია (სოულს-პინტო, ფონსესკა, გომესი, 2017). ანაფილაქსია წარმოადგენს სიცოცხლისათვის საშიშ სისტემურ ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციას, რომელიც გაშუალებულია მასტოციტებითა და ბაზოფილებით IgE, არა- IgE და არაიმუნოლოგიური მექანიზმების საშუალებით.

მოზრდილებში ანაფილაქსიის ძირითადი გამომწვევია მედიკამენტები, ხოლო ბავშვებსა და მოზარდებში - საკვები ნივთიერებები (Simons / სიმონსი, Arduoso / არდუსო , Bilò / ბილო, 2011). წამლით განპირობებული ანაფილაქსიის ინსიდენსი მერყეობს 0.04-3.1 პროცენტს შორის, სიკვდილიანობის დონე კი 0.65 %-ის ფარგლებშია. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები და ბეტა-ლექტამური ანტიბიოტიკები წარმოადგენს ძირითად გამომწვევებს. პერიოპერაციული ანაფილაქსია კი განპირობებულია სხვადასხვა ნეიროკუნთოვანი მახლოკირებელი ნივთიერებებით (მაგალითად, პროპოფოლი, ეთომიდატი, მიდაზოლამი, კეტამინი) და ასევე ანტიბიოტიკებით. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (პირაზოლონის გარდა) იშვიათად წარმოადგენს IgE მექანიზმით განპირობებული ანაფილაქსიის მიზეზს, თუმცა ასეთი ტიპის ანაფილაქსია დაკავშირებულია არაქიდონის მჟავას მეტაბოლიზმთან (Blanca-Lopez / ბლანკა-ლოპესი, Perez-Alzate / პეზერ-ალზატე, Andreu / ანდრეუ, 2016; Canto / კანტო, Andreu / ანდრეუ, Fernandez / ფერნანდესი, Blanca / ბლანკა, 2009). არა-IgE განპირობებული იმუნოლოგიური რეაქციები გაშუალებულია იმუნოგლობულინ G ანტისხეულებით, ასევე კომპლემენტის სისტემის აქტივაციით, თუმცა კლინიკურად მათი განსხვავება IgE განპირობებული რეაქციებისგან შეუძლებელია. არა-IgE განპირობებული იმუნოლოგიური ანაფილაქსია მოიცავს ბიოლოგიურ, ლიპიდურ ნივთიერებებს, დექსტრანს (ჰოეტზენეკერი, ნაგელი, მეჰრა, 2016). . არაიმუნოლოგიური ანაფილაქსია, რომელიც ადრე ფსევდოალერგიულ რეაქციად მოიხსენიებოდა, მოიცავს მასტოციტების დეგრანულაციის პირდაპირ სტიმულაციას (ვაჰედი, დავანი, 2016). ასეთ რეაქციებს ძირითადად განაპირობებს ასპირინი, ოპიატები, ვანკომიცინი, ქინოლონი, ნეიროკუნთოვანი მახლოკირებელი აგენტები. რადიოკონტრასტული ნივთიერებების მიერ ანაფილაქსიის გამოწვევის მექანიზმი ბოლომდე არაა შესწავლილი და სავარაუდოდ რამდენიმე მექანიზმია ჩართული, როგორც IgE-გაშუალებული, ასევე ჰისტამინის გამონთავისუფლების პირდაპირი სტიმულაცია ან კომპლემენტის სისტემის აქტივაცია (Laroche / ლაროჟე , Namour / ნამოური , Lefrancois / ლეფრანკოსი, 1999; Farnam / ფარნამი , ჩანგ, Teuber / ტუბერი, Gershwin / გერშვინი, 2012).

DRESS/DHS სინდრომი განსხვავებული მიმდინარეობითა და ლაბორატორიული მახასიათებლებით გამოირჩევა. აღნიშნული მდგომარეობის განსაზღვრული კოდიც კი არ არსებობს (Kardaun / კარდაუნი, Sidoroff / სიდოროფი, Valeyrie-Allanore / ვალერი-ალანორე, 2007). ანტიკონვულსანტებით განპირობებული DRESS/DHS რეაქციების ინსიდენსი მერყეობს 1:1000- 1:10 000-ს შორის (Sullivan / სულივანი, Shear / შეარი, 2001). იგი გვხვდება ბავშვთა ასაკშიც, თუმცა უფრო ხშირია მოზრდილებში. ხშირ გამომწვევებს წარმოადგენს

ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები და ალოპურინოლი. სიმპტომები თავს იჩენს წამლის მიღებიდან 2-6 კვირის შემდეგ. ამ დროს მრავალი ორგანოთა სისტემა შეიძლება დაზიანდეს, მათ შორის ყველაზე ხშირია ღვიძლის დაზიანება პაციენტთა 51-84 პროცენტში (Wei / ვეი, Chung-Yee Hui / ჩანგ-იე ჰუი, ჩანგ, 2011; Roujeau / რუჟო, Stern / სტერნ, 1994). ხშირია ასევე თირკმლის დაზიანებები პაციენტთა 10-57 პროცენტში. ფილტვის დაზიანებას კი მესამე ადგილი უჭირავს და ვლინდება როგორც არასპეციფიკური სიმპტომებით, ასევე ინტერსტიციული პნევმონიით, პლევრიტიითა და მწვავე რესპირაციული დისტრეს სინდრომით (Kano / კანო, Ishida / იშიდა, Hirahara / ჰირაჰარა, Shiohara / შიოჰარა, 2010; Matsuno / მაცუნო, 2012). გულ-სისხლძარღვთა სისტემა ჩართულია პაციენტთა 4-27 პროცენტში (Thongsri / ტონგსრი, Chularojanamontri / ჩულაროჯანამონტრი, Pichler / პიჩლერ, 2017). ასეთი გართულება ძირითადად ფატალურად სრულდება, განსაკუთრებით მწვავე ნეკროზული ეიოზინოფილური მიოკარდიტის შემთხვევაში (Bourgeois / ბურგეოის, Cafardi / კაფარდი, Groysman / გროისმანი, Hughey / ჰუგეი, 2012). აღნიშნულ რეაქციებში სხვა სისტემებიდან შესაძლოა ჩართული იყოს კუჭ-ნაწლავის სისტემა, პანკრეასი, ცენტრალური ნერვული სისტემა, ფარისებრი ჯირკვალი, ასევე შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს სისხლძარღვში კოაგულაციასა და ჰემოფაგოციტურ სინდრომს (Cacoub / კაკოუბი, Musette / მუსეტი, Descamps / დესკამპსი, 2011; Ben m'rad / ბენ მრედი, Leclerc-Mercier / ლეკრელ-მერსიე, Blanche / ბლანში, 2009). DRESS/DHS დროს საერთო სიკვდილიანობის დონე 10 პროცენტის ფარგლებშია. იგი განპირობებულია სისტემური პრობლემების ჩართვის დონით. ტაქიკარდია, ლეიკოციტოზი, ტაქიპნოე, კოაგულოპათია, სისხლდენა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან და სისტემური ანთებითი პასუხი ასოცირებულია აღნიშნული სინდრომის არასასურველ გამოსავალთან.

მრავალი ეპიდემიოლოგიური კვლევა ჩატარებული ევროპაში უკანასკნელი 30 წლის მანძილზე SCAR რეაქციების მიმართულებით (Roujeau / რუჟო, et al. 1990; Schop / შოპ, 1991). SJS/TEN სინდრომის ინსიდენსი გერმანელებში მერყეობს - 0.93-1.89, ფრანგებში - 1.2, იტალიელებში - 1.4, დიდ ბრიტანეთში - 5.76, ჩინელებში - 8.0 და ამერიკელებში 12.7 შემთხვევა მილიონ ინდივიდზე ერთ წელიწადში (Hsu / ჰსუ, Brieva / ბრიევა, N. B. Silverberg / ნ.ბ. სილვერბერგ, J. I. Silverberg / ჯ.ი. სილვერბერგ 2016; Frey / ფრეი, Jossi / ჯოსი, Bodmer / ბოდმერ, 2017; Diphooorn / დიპჰორნ, Cazzaniga / კაზანიგა, Gamba / გამბა, 2016). აღნიშნული სხვაობა შესაძლოა განპირობებული იყოს განსხვავებული პოპულაციებით, გენეტიკური სახესხვაობით, სხვადასხვა დიაგნოსტიკური და მეთოდოლოგიური კრიტერიუმებით. SJS/TEN გვხვდება სხვადასხვა ასაკის მქონე ინდივიდთა ჯგუფებში, თუმცა სიხშირე ბავშვებში

უფრო ნაკლებია, ვიდრე მოზრდილებში (ჰსუ, ბრიევა, ნ.ბ. სილვერბერგ, ჯ.ი. სილვერბერგ, 2017). SJS/TEN ინსიდენსის რასობრივი სხვაობა პირველად დადგინდა ფართო პოპულაციების კვლევებზე დაყრდნობით, რომლის მიხედვითაც აღმოჩნდა, რომ იგი უფრო ხშირია არათეთრკანიან ეთნიკურ რასებში, განსაკუთრებით აზიელებსა და ფერადკანიანებში. ფარმაკოლოგიური კვლევების შედეგად დადგინდა პრევალენტთან დაკავშირებული გენეტიკური ასოციაცია აზიელებში HLA-B 15:02 და HLA-B 58:01 ალელებთან (Ferrell / ფერელი, McLeod / მაკლოდი, 2008; Phillips / ფილიპს, Chung / ჩუნგი, Mockenhaupt / მოკენჰაუპტი, Roujeau / რუჟო, Mallal / მალალი, 2011). აღნიშნული მაგალითი გარკვეულწილად ხსნის წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის ფენომენს სპეციფიკურ ეთნიკურ ჯგუფებში.

SJS/TEN სინდრომის განვითარება უმეტესწილად განპირობებულია მედიკამენტებით, თუმცა Mycoplasma pneumonia, ვირუსული ინფექციები და კოლაგენის სისხლძარღვოვანი დაავადებები ასევე წარმოადგენს მის გამომწვევს იშვიათ შემთხვევებში (Auquier-Dunant / აუკიერ-დუნანტი, Mockenhaupt / მოკენჰაუპტი, Naldi / ნალდი, 2002; Yildirim Cetin / ილდირიმ-ცეტინი, 2013; Olson / ოლსონ, Watkins / ვატკინს, Demirjian / დემირჯიანი, 2015). შემთხვევა-კონტროლის კვლევით აღმოჩენილ იქნა მაღალი რისკის მქონე პრეპარატები, მათ შორისაა სულფონამიდები, არომატული ჯგუფის კონველსანტები, ალოპურინოლი, ოქსიკამის ჯგუფის არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები, ნევირაპინი (Mockenhaupt / მოკენჰაუპტი, Viboud / ვიბუდი, Dunant / დუნანტი, 2008). აღნიშნული სინდრომის გამომწვევებს ასევე წარმოადგენს სიმსივნის საწინააღმდეგო მედიკამენტები (Rosen / როსენ, Balagula / ბალაგულა, Raisch / რაიში, 2014). პროტონული ტუმბოს იჰიბიტორები კი იწვევს როგორც პირველი ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციებს, ასევე სიცოცხლისათვის საშიში მეოთხე ტიპის ალერგიული რეაქციების განვითარებას (Lin / ლინ, Wang / ვანგ, Hui / ჰუი, 2017). აღნიშნული ძირითადად ვითარდება წამლის მიღებიდან 8 კვირის განმავლობაში.

SJS/TEN სინდრომის მქონე პაციენტთა სიკვდილიანობის დონე მაღალია, დაახლოებით 10 პროცენტს შეადგენს SJS დროს, 30 პროცენტს - SJS/TEN გადაფარვის სინდრომის დროს, 50 % კი - TEN შემთხვევაში (Roujeau / რუჟო, Kelly / კელი, Naldi / ნალდი, 1995). TEN სინდრომის დროს სიკვდილიანობის დონე რჩება მაღალი, თუმცა უკანასკნელი დეკადების მანძილზე შეიმჩნევა მდგომარეობის გაუმჯობესების შემთხვევებიც (Sekula / სეკულა, Dunant / დუნანტი, Mockenhaupt / მოკენჰაუპტი, 2013; ლოჩარენკული, ლოპლუმლერტი, ლიმოტაი, 2008).

AGEP სინდრომის წლიური ინსიდენსი შეადგენს 1-5 შემთხვევას მილიონ ინდივიდზე (Sidoroff / სიდოროფი, Halevy / ჰალევი, Bavinck / ბავინცკი, Vaillant / ვაილანტი , Roujeau / რუჟო, 2001). ევროპაში ჩატარებულ იქნა კოჰორტული კვლევა, რომელიც მოიცავდა 96 შემთხვევას. პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 56 წელი (4-91 წლის). გამომწვევი წამლების ჩამონათვალი იყო ფართო, თუმცა მაღალი რისკის პრეპარატებიდან გამოიყო ამინოპენიცილინის ჯგუფი, პრისტინამიცინი, ქინოლონები, ტერბინაფინი, დილთიაზემი, ანტიმალარიული და ჩინური მცენარეული პრეპარატები (Saissi / საისი , Beau-Salinas / ბო-სალინასი, Jonville-Bera / ჯონვილი-ბერა, Lorette / ლორეტი, Autret-Leca / აუტრეტ-ლექა , 2003). სიკვდილიანობის დონე ამ შემთხვევაში დაახლოებით 4 პროცენტს შეადგენს (ცხრილი №6).

ცხრილი № 6. ალერგიული რეაქციების გამომწვევი მედიკამენტები

ალერგიული რეაქცია	ხშირი გამომწვევი
ურტიკარია/ანგიოშეშუპება, ანაფილაქსია	ანტიბიოტიკები, აგფ ინჰიბიტორები, ანტიკონვულსანტები, მიორელაქსანტები, რადიოკონტრასტული ნივთიერებები, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები, საანესთეზიო საშუალებები, ნარკოტიკები, მონოკლონური ანტისხეულები
SJS/TEN	ალოპურინოლი, სულფანილამიდები, ნევირაპინი, კორტიკოსტეროიდები, ანტიკონვულსანტები, ოქსიკამები, ფენიტონი, კარბამაზეპინი, ლამოტრიჯინი, ბარბიტურატები, ფსიქოტროპული ნივთიერებები, პანტოპრაზოლი, ტრამადოლი, მონოკლონური ანტისხეულები
AGEP	ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკები, მაკროლიდები, დილთიაზემი, ტერბინაფინი, (ჰიდროქსი) ქლოროქინი

ვასკულიტი	ანტიბიოტიკები, სულფანილამიდები, შარდმდენები, ჰიდრალაზინი, პენიცილამინი, პროპილთიოურაცილი, მონოკლონური ანტისხეულები
DRESS	ანტიკონვულსანტები, ალოპურინოლი, სულფანილამიდები, მინოციკლინი, მონოკლონური ანტისხეულები
SDRIFE	ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკები
MPE	პენიცილინი, ცეფალოსპორინები, ანტიკონვულსანტები, ალოპურინოლი, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები
FDE	სულფანილამიდები, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები, ტეტრაციკლინი, აცეტილსალიცილის მჟავა, ქიმიოთერაპიული აგენტები, ანტიკონვულსანტები
სისტემური ფოტოალერგიული რეაქცია	პრომეთაზინი, ქლორპრომაზინი, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები

წყარო: (სიდოროვი, 2007)

1.6 მედიკამენტური ალერგიის დიაგნოსტიკა: ანამნეზის დეტალური შეკრება და კლინიკური ნიშნების შეფასება მედიკამენტური ალერგიის დიაგნოსტიკის მთავარ საფუძველს წარმოადგენს. დიაგნოსტიკური ტესტები მოიცავს: კანის სინჯები, პროვოკაციული ტესტები, წამლისმიერი ტოლერანტობის ჩამოყალიბება საჭიროების შემთხვევაში. დეტალური ანამნეზის შეკრება ითვალისწინებს პაციენტის მიერ მიღებული ყველა წამლის აღრიცხვას გამოწერის თარიღის, დოზირებისა და მიღების წესის ჩათვლით (დორმანი, სეტი, ხანი, 2018). ასევე აუცილებელია ყურადღება მიექცეს კლინიკური სიმპტომების განვითარების დროს, წარსულში მსგავსი მოვლენების არსებობას. სათანადო ფიზიკური გასინჯვა ხელს უწყობს სწორად დიაგნოსტიკას (ცხრილი № 7).

ცხრილი №7. ანამნეზის შეკრება მედიკამენტური ალერგიის დროს

ანამნეზის შეკრების მნიშვნელოვანი კომპონენტები
რეაქციის განვითარების დრო
კანისმიერი სიმპტომების სახე
სხვა (თანმხლები) მედიკამენტების გამოყენება
იმავე მედიკამენტის გამოყენება ანამნეზში

რისკ-ფაქტორების არსებობა (პაციენტთან და წამალთან დაკავშირებული)
წარსულში მსგავსი რეაქციის არსებობა
წარსულში მსგავსი რეაქციის განვითარების დრო
წყარო: (დორმანი, 2018)

წამლისმიერი ალერგიის დროს ძირითადად ზიანდება კანი და ლორწოვანი გარსები, მათგან ყველაზე ხშირია გენერალიზებული ეგზანთემა (მაკულოპაპულური გამონაყარი), რომელიც წამლის დაწყებიდან რამდენიმე დღიდან 3 კვირის მანძილზე ვითარდება (ტორესი, რომანო, ცელიკი, 2017). ძირითადად პროცესი იწყება ტორსზე, კიდურებზე შემდგომი გავრცელებით. ძირითად შემთხვევებში ვითარდება ურტიკარია-ანგიონევრუზული შემუპება, რომელიც შეიძლება იყოს როგორც IgE, ასევე არა-IgE გაშუალებული მექანიზმებით განპირობებული. მძიმე მიმდინარეობის მედიკამენტურ ალერგიას წარმოადგენს SJS და TEN სინდრომები. SJS თავდაპირველად იწყება მაკულოპაპულური გამონაყრით, რომელსაც შემდგომ მოსდევს ვეზიკულების წარმოქმნა, ლორწოვანი გარსების ეროზია, კონიუნქტივიტი, ცხელება, ყელის ტკივილი, საერთო სისუსტე (ფინო, კოუტინო, გამეირო, 2017). TEN წარმოადგენს იშვიათ გართულებას ისევე, როგორც SJS. თუმცა TEN შემთხვევაში ეპიდერმისის უფრო დიდი ფართობია დაზიანებული, რასაც მოჰყვება კანის აშრეება. ხშირ შემთხვევაში მისი გამომწვევი მედიკამენტებია სულფანილამიდები. მედიკამენტური ალერგიის დროს აუცილებელია დიფერენციული დიაგნოსტიკის ჩატარება სხვა რეაქციების გამორიცხვის მიზნით, როგორიცაა კარცინოიდული სინდრომი, მწერის ნაკბენით გამოწვეული ალერგიული რეაქციები, მასტოციტოზი, კვებითი ალერგია, ასთმა, კავასაკის დაავადება, ფსორიაზი და სხვა (ცხრილი №8).

ცხრილი №8. კანის წამლისმიერი ალერგიის კლინიკური გამოვლინება

გამოვლინება	გამონაყარი	გავრცელება	სიმპტომები	დიაგნოსტიკა
ურტიკარია	ურტიკა	ერთეული ან ფართოდ გავრცელებული ურტიკები	თანმხლები ანგიოშემუპება, საყურადღებოა ანაფილაქსიის რისკი	კლინიკური
ანგიოშემუპება	ღრმა შემუპება	ძირითადად სახე (ქუთუთოები), ნაკლებად ხშირად კიდურები და გენიტალიუმში ხშირად ასიმეტრიული	თანმხლები ურტიკარია, საყურადღებოა ანაფილაქსიის განვითარება, ხორხის, ხორხსარქველის ჩართვა, ზედა სასუნთქი გზების	კლინიკური

			დახშობა	
SJS/TEN კანის აშრევება SJS<10 %, გადაფარვა 10%-30%, TEN>30%	მუქი წითელი ლაქები და ბრტყელი ატიპიური სამიზნისმაგვარი გამონაყარი ზედაპირზე ბუშტებით	იზოლირებული გამონაყარი/გამონაყარის გაერთიანება	პროდრომული ცხელება, ზედა სასუნთქი ტრაქტის სიმპტომატიკა, ლორწოვანი გარსის ჩართულობა, ჩვეულებრივ გამოხატულია ზოგადი სიმპტომატიკა	კლინიკური, ჰისტოლოგიკური (სუბეპიდერმალური ბუშტები, მთლიანი ზედაპირის ნეკროზი) უარყოფითი იმუნოფლოუორენცია
GBFDE	ერთემატოზული მკვეთრად შემოფარგლული ლაქები/ბალები ბუშტებით	ფართოდ გავრცელებული გამონაყარი დაუზიანებელი კანის დიდი ფართობით	შესაძლოა ჩართული იყოს ლორწოვანი გარსები, სისტემური სიმპტომები არ არის	კლინიკური (არაა ლორწოვანი გარსები ჩართული, პათოლოგიური თავს კარგად უკმარისობა)
AGEP	პუსტულები შემუშებულ ერთემაზე	ტიპიურად იწყება სახეზე ან ინტერტრიგინოზულ არეებზე, ვრცელდება რამდენიმე საათში	ცხელება, ლეიკოციტოზი, ნეიტროფილია, შესაძლოა განვითარდეს თირკმლის გარდამავალი უკმარისობა	კლინიკური, ბაქტერიოლოგიკური (სტერილური პუსტულები)
ვასკულიტი	პურპურული პაპულები	თავდაპირველად ქვედა კიდურები	შესაძლოა სისტემური ორგანოების ჩართვა, ჰემორაგიული და/ან ნეკროზული დაზიანება	კლინიკური (ჰისტოლოგიკური) (ლეიკოციტოზი)
DRESS	ლაქები, პაპულები, პატარა ზედაპირული პუსტულები, ან ბუშტუკები, ეგზემის მსგავსი, სამიზნისმაგვარი გამონაყარი, პურპურა	სახე, სხეულის ზედა ნაწილი, კიდურები, ფართოდ გავრცელებული	ცხელება, ეოზინოფილია, ლიმფადენოპათია, ჰეპატიტი, მიოკარდიტი, ინტერსტიციალური პნევმონია და ნეფრიტი, თირეოიდიტი და ართრიტი	კლინიკური, უჯრედების დიფერენციალური რაოდენობის და ორგანოების დაზიანება, დარღვევა, ლიმფადენიტი
SDRIFE	მკვეთრად შემოხაზული ერთემა	მომხრელი და ინტერტრიგინოზული არეები	ჩვეულებრივ არაა სიმეტრიული განაწილება	კლინიკური

MPE	ლაქები, პაპულები	სხეული > კიდურები	შესაძლოა თან ახლდეს დაბალი ტემპერატურა, ქავილი და ეოზინოფილია	კლინიკური, ანალიზი (სისინიშნების ნაკჩართულობი
FDE	ერთემატოზული ლაქები, ბალთები	ცალკეული გამონაყარი	წამლის ხელახალი მიღებით რეციდივი იმავე ადგილებზე	კლინიკური
სისტემური ფოტოალერგიული რეაქცია	დერმატიტი	მზისგან დაუცველი ადგილები, შესაძლოა გავრცელდეს	მზეზე ექსპოზიციისთანავე არ ჩნდება (დაგვიანებითი)	კლინიკური, ტესტი
ინექციის ადგილის რეაქცია	ერთემატოზული ბალთა	წამლის ინექციის ადგილი	არ ახასიათებს სისტემური სიმპტომატიკა. უკიდურეს შემთხვევებში შესაძლოა გავრცელდეს მაკულოპაპულური ერთეულით	კლინიკური

წყარო: (ფინო, 2017)

მწვავე IgE გაშუალებული რეაქციების დროს მნიშვნელოვანია ინტრავენურად ჰისტამინისა და ტრიპტაზის დონის განსაზღვრა (განსაკუთრებით ანაფილაქსიის შემთხვევაში), თუმცა უარყოფითი შედეგები მწვავე ალერგიულ პროცესს არ გამორიცხავს. მწვავე ეპიზოდის დროს ხდება ტრიპტაზის 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. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ პლაზმაში ჰისტამინის დონე დროებით არის მაღალი, ამიტომ მისი განსაზღვრა უმჯობესია ეპიზოდის დაწყებიდან ერთი საათის განმავლობაში (Simons / სიმონსი, Arduoso / არდუსო, Bilo / ბილო, 2012; Lin / ლინი, Schwartz / შვარცი, Curry / კური, 2000).

IgE-გაშუალებული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების დროს გამოიწვევი წამლის აღმოსაჩენად ხშირად გამოიყენება წამალ-სპეციფიკური IgE-ს განსაზღვრა (Specific IgE - sIgE) და ბაზოფილების აქტივაციის ტესტი (Basophil Activation Test - BAT). ეს გამოკვლევები მოიცავს: რადიოალერგოსორბენტულ ტესტს (Radioallergosorbent test - RAST), ფერმენტ-დაკავშირებულ იმუნოსორბენტულ ტესტს (Enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA), ფლუოროფერმენტულ იმუნოტესტს (Fluorimetric enzyme-linked immunoassay - FEIA) (Gomez /

გომეზი, Torres / ტორესი, Mayorga / მეიორგა, Blanca / ბლანკა, 2012). FEIA გამოკვლევა იყენებს ImmunoCAP-FEIA სისტემას (Blanca / ბლანკა, Mayorga / მეიორგა, Torres / ტორესი, 2001; Dona / დონა, ტორესი, Montanez / მონტანესი, Fernandez / ფერნანდესი, 2017; Mayorga / მაიორგა, Dona / დონა, Perez-Inestrosa / პერეზ-ინესტროსა, Fernandez / ფერნანდესი, ტორესი, 2017). წამლისმიერი სტიმულაციის შემდეგ ფლოუციტომეტრია განსაზღვრავს ბაზოფილების აქტივაციის ან დეგრანულაციის მარკერების დონეს. ასევე გაზომილია CD63 და CD203c (Leysen / ლეისენი, Sabato / საბატო, Verweij / ვერვეი, 2011). ბაზოფილების აქტივაციის ტესტის შედეგები აპირინით გამოწვეული ჰიპერმგრძნობელობის დროს არასაკმარისია, რადგან იგი მოიცავს როგორც IgE-გაშუალებულ, ასევე არაიმუნოლოგიურ რეაქციებს (McGowan / მაკგოუნი, Saini / საინი, 2013). თუმცა აღნიშნული ტესტი მნიშვნელოვანია ბეტა-ლექტამური ჯგუფის ანტიბიოტიკების, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებისა და მიორელაქსანტების მიმართ ალერგიის შემთხვევებში. მედიტორების გამონთავისუფლების ტესტი ზომავს ჰისტამინის ან ლეიკოტრიენების დონეს, თუმცა აღნიშნული კვლევის მგრძნობელობისა და სპეციფიკურობის დონე დაბალია დიაგნოზის დასადგენად (De Week / დე ვიკი, Sanz / სანზი, Gamboa / გამბოა, 2009).

კლინიკურ პრაქტიკაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის ბიომარკერების აღმოჩენას ადრეული დიაგნოზის დასადგენად და გართულებების თავიდან ასაცილებლად. აღმოჩნდა, რომ გრანულიზინი წარმოადგენს ძირითად ციტოტოქსიკურ 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. DHS სინდრომის პაციენტებში აღინიშნება შრატის გრანულიზინის გახანგრძლივებულად მომატებული დონე, რაც ადრეული დიაგნოზის დასმისა და პროგნოზირების საშუალებას იძლევა (Saito / საიტო, et al. 2012). 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/DHS 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/DHS სინდრომისას. AGEP შემთხვევაში სპეციფიკური მარკერი ჯერჯერობით არ არის დადგენილი (Feldmeyer / ფელდმეიერი, Heidemeyer / ჰაიდემეიერი, Yawalkar / იავალკარი, 2016).

წამლისმიერი ალერგიის დიაგნოზის დადგენის ოქროს სტანდარტად მიჩნეულია პროვოკაციული ტესტი. თუმცა, პრაქტიკულად მისი გამოყენება შესაძლოა სიცოცხლისათვის საშიში რეაქციებით დასრულდეს. ამიტომ გამოძვევი წამლის დადგენის სტანდარტული მეთოდი არ არის ჯერ კიდევ შემუშავებული. თუმცა, უნდა აღნიშნოს, რომ HLA გენოტიპირება შესაძლოა დაგვეხმაროს ალერგიის გამოძვევი წამლის დადგენაში რისკ-ჯგუფის პოპულაციაში სპეციფიკური HLA ალელების გამოვლენით (SC / სკ, Hung / ჰუნგი, Fan / ფენ, Dao / დაო, Chung / ჩუნგი, 2016) . ასევე გამოიყენება ზოგიერთი in vitro ტესტიც, თუმცა მათი სენსიტიურობა და სპეციფიკურობა არ არის დადგენილი (Elzagallaai / ელზაგალაი, Rieder / რიდერი, 2015; Rive / რივე, Bourke / ბოურკი, Phillips / ფილიფსი, 2013). ამჟამად გამოყენებადი ტესტებია: ლიმფოციტების ტრანსფორმაციის ტესტი (Lymphocyte Transformation Test -LTT), ფერმენტ-დაკავშირებული იმუნოტესტი (ELISpot), ფერმენტ-დაკავშირებული იმუნოსორბენტული კვლევა (ELISA) (Porebski / პორებსკი, 2017; Pichler / პიჩლერი, Tilch / თილჩი, 2004). LTT ტესტის მგრძნობელობა განსხვავებულია განსხვავებულ კვლევებში სხვადასხვა წამლებისა და კლინიკური ფენოტიპების გამო (Nagao-Dias / ნაგაო-დიასი, Teixeira / ტეიხერია, Coelho / კოელჰო, 2009; Kano / კანო, Hirahara / ჰირაჰარა, Mitsuyama / მიცუიამა, Takahashi / ტაკაჰაში, Shiohara / შიოჰარა, 2007). მნიშვნელოვანია LTT ტესტის გამოყენება DRESS/DHS და AGEP სინდრომების დროს, ხოლო - ნაკლებად SJS/TEN შემთხვევებში. სხვადასხვა მოდიფიკაციების საშუალებით შესაძლებელია აღნიშნული გამოკვლევების სენსიტიურობის გაზრდა (Srinoulprasert / სინოულპრესეტ, Pichler / ფიჩლერ, 2014; Kato / კატო, Kawase / კავასი, Azukizawa / აზუკიზავა, 2017; Valeyrie-Allanore / ვალერი- ალანორე, Mockenhaupt / მოკენჰაუფტ, Sekula / სეკულა, 2014). ELISA ტესტის მიერ გრანულიოზინის აღმოჩენის სპეციფიკურობა მაღალია (86 %) SJS/TEN სინდრომის დროს (Chung / ჩუნგი, Pan / პენ, Chu / ჩუ, 2015). შემდგომში კვლევების ჩატარება აუცილებელია მათი მგრძნობელობისა და სპეციფიკურობის დასადგენად.

აპლიკაციური ანუ ე.წ. პეტჩ-ტესტის დროს ალერგენს (შესაბამისი კონცენტრაციით) ათავსებენ პაციენტის ზურგზე 48 საათის განმავლობაში და შემდეგ ახდენენ რეაქციის შეფასებას. გამოკვლევის ეს მეთოდი ძირითადად გამოიყენება მეოთხე ტიპის ალერგიული რეაქციების დროს, თუმცა არაა ინფორმატიული SJS/TEN შემთხვევებში. In vivo კონტაქტური ტესტი წარმოადგენს დაბალი რისკის გამოკვლევას დაყოვნებული ჰიპერმგრძნობელობის

შემთხვევებში (Barbaud / ბარბაუდი, Collet / კოლეტი, Milpied / ამელპედი, 2013). მისი მნიშვნელობა დაკავშირებულია ფენოტიპსა და მედიკამენტზე. მგრძნობელობა ძირითადად 70 %-ზე ნაკლებია, თუმცა შედარებით მაღალია AGEP სინდომის და ფიქსირებული წამლისმიერი დაზიანების მქონე პაციენტებში (Lin / ლინ, Chang / ჩანგი, Hui / ჰუი, 2013). კანის სინჯები, რომელიც მოიცავს პრიკ-ტესტირებასა და კანშიგა ტესტს, ასევე გამოიყენება მედიკამენტური ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების გამოსაღწევად, როგორც IgE-გამუშალებული რეაქციებისას, ასევე დაყოვნებული ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის დროს, ევროპული და ამერიკული გაიდლაინების მიხედვით (Torres / ტორეს, Romano / რომანო, Celik / ცელიკი, 2017; Brockow / ბროკოუ, et al. 2002). ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებისა და მიორელაქსანტების შემთხვევებში კანის სინჯების უარყოფითი შედეგები გაცილებით ხშირია, თუმცა კანის სინჯები ძალიან სენსიტიურია პენიცილინის, ინსულინისა და მონოკლონური ანტისხეულების შემთხვევებში. კანის სინჯები არ არის მიზანშეწონილი SCAR პაციენტებში, რადგან გარკვეულ რისკებთან ასოცირდება (Duong / დუონგ, Valeyrie-Allanore / ვალერი-ალანორე, Wolkenstein / ვოკლენშტეინ, Chosidow / ქოსიდოვი, 2017). კანის სინჯები მნიშვნელოვან გამორიცხვის ტესტს მიეკუთვნება, თუმცა იგი არ წარმოადგენს 100 %-იან გამოკვლევას. ზოგიერთი მედიკამენტის შემთხვევაში შესაძლებელია სპეციფიკური IgE-ს გამოკვლევა ინტრავენურად, თუმცა იგი უფრო ძვირადღირებული და ნაკლებად სენსიტიური მეთოდია კანის სინჯთან შედარებით.

1.7 მედიკამენტური ალერგიის დიფერენციული დიაგნოზი: წამლისმიერი ალერგიის დროს დიფერენციული დიაგნოზი მრავალ დაავადებასთან უნდა გატარდეს, თუმცა ყველაზე მნიშვნელოვანია წამლისმიერი ეგზანთემის დიფერენციული დიაგნოზის გატარება ინფექციურ ეგზანთემასთან. ეგზანთემის ყველაზე გავრცელებული მიზეზია ვირუსული ინფექცია, განსაკუთრებით ბავშვთა ასაკში. ესენია: წითელა, ქუნთუშა, წითურა, ინფექციური ერითემა და სხვა. ასევე ეგზანთემები, რომლებიც სხვადასხვა ბაქტერიებითაა გამოწვეული. ვინაიდან წამალი ხშირად ინიშნება ვირუსული ან ბაქტერიული ინფექციის შემთხვევებში, წამლისმიერი ეგზანთემისგან ინფექციური ეგზანთემის დიფერენცია კიდევ უფრო მეტ სირთულეს წარმოადგენს. მაგალითად, დადგენილია, რომ ანტიბიოტიკით მკურნალობის ფონზე განვითარებული ეგზანთემების დიდი უმრავლესობა ვირუსული ინფექციების შედეგია. ასეთ შემთხვევებში მნიშვნელოვანია ეგზანთემების განვითარების ქრონოლოგია წამლის მიღების დროსთან მიმართებაში. დიაგნოსტიკაში ამ დროს მნიშვნელობა ენიჭება სეროლოგიასა და პოლიმერაზულ ჯაჭვურ რეაქციას. იმ შემთხვევებში კი, როდესაც ვერ ხერხდება ზუსტი დიაგნოზის დადგენა, აუცილებელია შეწყდეს წამლის მიღება. ასევე

მნიშვნელოვანია წამლისმიერი ურტიკარიის დროს დიფერენციული დიაგნოზის ჩატარება სპონტანურ მწვავე ურტიკარიასთან. ამ დროსაც მნიშვნელოვანია სიმპტომების განვითარების ქრონოლოგია. ეგზანთემების დიფერენციული დიაგნოზი მოიცავს ასევე ვარდისფერს პიტირიაზს, ფსორიაზს, ეგზემას და სხვა. თუმცა მათგან დიფერენცირება იმ სპეციფიკური სიმპტომებით არის შესაძლებელი, რომლებიც აღნიშნული დაავადებებისთვისაა დამახასიათებელი (პანი, დაო, ჰუნგი, ჩუნგი, 2017).

1.8 მედიკამენტური ალერგიის მკურნალობა: წამლისმიერი ალერგიის მკურნალობაში გამდაწყვეტი ადგილი უჭირავს გამომწვევი მედიკამენტის მიღების შეწყვეტას. მედიკამენტის შეცვლის შემთხვევაში უნდა იქნას გამოყენებული ალტერნატიული წამალი, რომელიც ქიმიური სტრუქტურით განსხვავებულია, ასევე ყურადღება უნდა მიექცეს მედიკამენტებს შორის ჯვარედინი რეაქციების არსებობის შესაძლებლობას. დამატებითი თერაპია მოიცავს ადგილობრივ კორტიკოსტეროიდებსა და ორალურ ანტიჰისტამინებს, რომელიც აუმჯობესებს კანისმხრივ სიმპტომებს. ანაფილაქსია წარმოადგენს დაუყოვნებელ რეაქციას და ეპინეფრინი არის მისი განვითარების საწინააღმდეგოდ გამოსაყენებელი პირველი რიგის პრეპარატი საშიში გართულებების თავიდან ასაცილებლად (Alrasbi / ალრასბი, Sheikh / შეიხი, 2007). ანაფილაქსიის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა იქნას გამოყენებული ადრენალინი ბარდაყის ლატერალურ ზედაპირზე ინტრამუსკულარულად ყველა ასაკის პაციენტში სიკვდილიანობის თავიდან ასაცილებლად (Sheikh / შეიხი, Shehata / შეჰატა, Brown / ბროუნი, Simons / სიმონსი, 2009; Kawano / კავანო, 2017). გლუკაგონი კი ნაჩვენებია პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ბეტა-ბლოკერებს (Thomas / ტომასი, Crawford / კრავფორდი, 2005). წარსულში ითვლებოდა, რომ კორტიკოსტეროიდების გამოყენება ამცირებდა რეაქციების ბიფაზურ მიმდინარეობას, თუმცა ლიტერატურული მიმოხილვებისა და რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევების შედეგად მათი ეფექტურობა ვერ დამტკიცდა (Choo / ჩო, Simons /სიმონსი , Sheikh /შეიხი , 2012). არ იქნა შემცირებული ბიფაზური რეაქციების სიხშირე კორტიკოსტეროიდებით ნამკურნალებ პაციენტებში. (Michelson /მიქელსონი , Monuteaux /მონუტეუსი , Neuman /ნეუმანი , 2015). დამატებითი თერაპია, რომელიც მოიცავს კორტიკოსტეროიდებს, ანტიჰისტამინებსა და ბრონქოდილატატორებს, გვეხმარება სიმპტომების შემსუბუქებაში, თუმცა ვერ ანაცვლებს ეპინეფრინის დროულ გამოყენებას(შეიხი, ტენ ბროეკ ბროუნი,. 2007; ლიბერმანი, ნიკლასი, რანდოლფი, 2015).

დაყოვნებული ტიპის წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის 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 (Dodiuk-Gad/დოდიუკ-გადი, 2014; ლი, დუნანტი, სეკულა, 2012; Law/ლავი, Leung/ლეუნგი. 2015).

ინტრავენური იმუნოგლობულინი გამოიყენება SJS/TEN სინდრომისას მძიმე შემთხვევებში ან პედიატრიულ პაციენტებში (ჰუანგი, ლი, ჩენი, 2012). მეტა-ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ ინტრავენური იმუნოგლობულინის მაღალი დოზები არ ასრულებს მნიშვნელოვან როლს მკურნალობის თვალსაზრისით (ჰუანგი, ჩიენი, ჩენი, ლი, 2016). მისი გამოყენებისას უკეთესი გამოსავალი შეინიშნება პედიატრიულ პაციენტებში, თუმცა საგულისხმოა, რომ ამ ასაკში სიკვდილიანობის დონე გაცილებით დაბალია (Tristani-Firouzi/ტრისტანი-ფიროუზი, Petersen/პეტერსენი, Saffle/საფლე, Morris/მორისი, Zone/ზონე, 2002) ასევე ითვლება, რომ ციკლოსპორინის გამოყენება ამცირებს სიკვდილიანობის დონეს მოზრდილებში (ვალერიე-ალანორე, ვოლკენშტენი, ბროჩარდი, 2010) . თუმცა ერთი კოჰორტული კვლევის შედეგად საწინააღმდეგო ფაქტია დაფიქსირებული (ლი, ფუკ-ჩონგი, კოჰი, თირუმურთი, პანგი 2017). 7 კვლევის მეტა-ანალიზმა კი მისი დადებითი ზეგავლენა აჩვენა SJS/TEN სინდრომის დროს (ჩენი, ჩე-იანი, ლი, ჰუანგი, 2017) . ციკლოსპორინმა აჩვენა უკეთესი შედეგი, ვიდრე ინტრავენურმა იმუნოგლობულინმა (ვოჯტკიევიჩი et al, 2008). ასევე მნიშვნელოვანია anti-TNF- α ბიოლოგიური აგენტების გამოყენება TEN სინდრომის დროს (პარადისი და სხვანი, 2014; ფიშერი, ფიედლერი, მარსჩი, ვოჰლრაბი, 2002; ჰუნგერი, ჰუნზიკერი, ბუეტიკერი, ბრატენი, იავალკარი, 2005; კრეფტი და სხვანი, 2010; ზარატე-კორეა და სხვანი, 2013).

ლიტერატურული მიმოხილვის შედეგად დაფიქსირდა, რომ გლუკოკორტიკოსტეროიდებსა და ციკლოსპორინს გააჩნია უფრო დადებითი ეფექტი, ვიდრე ინტრავენურ იმუნოგლობულინს, პლაზმაფერეზს, თალიდომიდს, ციკლოფოსფამიდს, ჰემოპერფუზიონს, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ინჰიბიტორებს, გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელ ფაქტორებს (ზიმერმანი, სეკულა, ვენჰოფი, 2017). IL-15 ითვლება SJS/TEN სინდრომის მთავარ ციტოკინად, ამიტომ მისი ბლოკერების გამოყენება სამომავლოდ საკმაოდ პერსპექტიულად ითვლება (სტერნი, დივიტო, 2017). მომავალში არსებობს რანდომიზებული

კონტროლირებული კვლევების ჩატარების საჭიროება მკურნალობის ალგორითმის დასადგენად.

DRESS/DHS სინდრომის მკურნალობაში გამოიყენება სისტემური კორტიკოსტეროიდები, თუმცა მათი გამოყენება დაკავშირებულია ოპორტუნისტული ინფექციების განვითარების მომატებულ რისკთან (ჩო, იანგი, ჩუ, 2017). ციტომეგალოვირუსი და ადამიანის ჰერპესვირუსი-6 გვხვდება პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ სისტემურ კორტიკოსტეროიდებს, ხოლო ებშტეინ-ბარის ვირუსი გვხვდება პაციენტებში, რომლებიც არ იღებდნენ სისტემურ კორტიკოსტეროიდებს (იშიდა, კანო, მიზუკავა, შიოჰარა, 2014). ანტივირუსული მედიკამენტი, როგორიცაა განციკლოვირი, მიიღება სტეროიდებთან და ინტრავენურ იმუნოგლობულინთან ერთად ვირუსული რეაქტივაციის მძიმე ფორმების დროს (დესკმაპსი, ბენი, სასოლასი, 2010). ზოგიერთმა კვლევამ ამ დროს ინტრავენური იმუნოგლობულინის ეფექტურობაც აჩვენა (ჰუსაინი, რედი, შვარტსი, 2013). პლაზმაფერეზი და სხვა იმუნოსუპრესიული წამლები, როგორიცაა ციკლოფოსფამიდი, ციკლოსპორინი, ინტერფერონი, მურომონაბ-CD3, მიკოფენოლატ მოფეტილი, რიტუქსიმაბი, ასევე შესაძლოა იქნას გამოყენებული. მიზანშეწონილია ციკლოსპორინისა და სისტემური კორტიკოსტეროიდების გამოყენება (კირხოფი, ვონგი, დუტზი, 2016), ასევე ტოპიკური სტეროიდების გამოყენებასაც გააჩნია დადებითი გავლენა AGEP სინდრომის დროს (ინგენ-ჰოუს-ორო, ჰოტზი, ვალერიე-ალანორე, 2015). სისტემური სტეროიდების მოკლე კურსი გამოიყენება მძიმე და რეფრაქტერულ შემთხვევებში.

1.9 მედიკამენტური ალერგიის განვითარების პრევენცია: მედიკამენტური

ალერგიის პრევენცია წარმოადგენს წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების მართვის მნიშვნელოვან ნაწილს. პაციენტებმა მედიკამენტური ალერგიით აუცილებლად უნდა გამოიყენონ სპეციალური სამაჯური, რომელზეც მითითებულია გამომწვევი წამლის დასახელება (განსაკუთრებით მძიმე ალერგიული რეაქციების შემთხვევებში). ასევე მნიშვნელოვანია წამლისმიერი დესენსიბილიზაციის ჩატარება, როდესაც ხდება ორგანიზმის შეგუება (ტოლერანტობა) ამა თუ იმ ალერგენის მიმართ მზარდი დოზებით შეყვანისას (იწყება განზავებული სახით წამლის მიღება თერაპიული დოზის მიღწევამდე). თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ მკურნალობის ეს მეთოდი საკმაოდ სახიფათოა და მისი ჩატარება მხოლოდ სპეციალიზირებულ დაწესებულებაშია შესაძლებელი.

წამლისმიერი არასასურველი რეაქციების თავიდან აცილება ეკონომიკური თვალსაზრისითაც ძალიან მნიშვნელოვანია. ფარმაკოგენეტიკური ტესტების მეშვეობით ხდება მძიმე წამლისმიერი რეაქციების თავიდან აცილება. მაგალითად, გენეტიკური

ტესტირება კარბამაზეპინით მკურნალობის დაწყებამდე. წინააღმდეგ შემთხვევაში გაცილებით ძვირადღირებული წამლების გამოწერა ხდება აუცილებელი. ამგვარად, ჯანდაცვის სისტემა თავიდან იცილებს არასაჭირო და ზედმეტი თანხების გადახდას და მკურნალობაც ხდება შედარებით ზუსტი.

1.10 ალერგიული რეაქციების განვითარება სხვადასხვა ჯგუფის მედიკამენტების მიმართ:

აცეტილსალიცილის მჟავა და ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები: ამ ჯგუფის პრეპარატებს შეუძლია გამოიწვიოს ურტიკარია, ანგიოშემუშება, ანაფილაქსია (პალიხე, კიმი, იანგი, 2008). ამ მედიკამენტების მიმართ განვითარებული ალერგია წარმოადგენს წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების 21-25 %-ს და მოიცავს იმუნოლოგიურ და არაიმუნოლოგიურ რეაქციებს (Kidon/კიდონი et.al 2018). კლინიკური სიმპტომებისა და წარმოშობის მექანიზმის მიხედვით არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტების მიმართ ალერგიული რეაქციები იყოფა 2 ჯგუფად და 5 ქვეჯგუფად (იანგი და სხვანი, 2007; კორნეიო-გარცია, ჯაგემანი, ბლანცა-ლოპეზი, 2012). პირველ ჯგუფში (რომელიც შეადგენს შემთხვევათა დაახლოებით 75 %-ს) გამოიწვევი მექანიზმია ციკლოოქსიგენაზა-1-ის ინჰიბირება. მეორე ჯგუფი კი მოიცავს რეაქციებს, რომელთაც გააჩნიათ იმუნოლოგიური მექანიზმი (ბლუმენტალი, ლაი, ჰუაგი, 2017). სელექტიური ციკლოოქსიგენაზა-2 ინჰიბიტორები პრაქტიკულად არ იწვევს ალერგიულ რეაქციებს და შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ალერგია აცეტილსალიცილის მჟავასა და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების მიმართ (რებელო-გომესი, გერალდესი, გასპარი, 2016).

სულფანილამიდები და სულფონამიდები - ვინაიდან სულფონამიდები (თიაზიდური შარდმდენები, ანტიკონვულსანტები, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები) სულფანილამიდური ანტიბიოტიკებისგან განსხვავებული ქიმიური სტრუქტურით ხასიათდება, მათ შორის ჯვარედინი რეაქციების არსებობის ალბათობა მცირეა. გამონაკლისს წარმოადგენს სულფასალაზინი, რომლის ნაწლავური დეგრადაციის შედეგადაც მიიღება სულფაპირიდინი. ამ უკანასკნელს კი სულფამეტოქსაზოლის მსგავსი სტრუქტურა გააჩნია. ამ ჯგუფის პრეპარატები ძირითადად იწვევს კანისმხრივ ალერგიულ რეაქციებს, იშვიათად კი - IgE დამოკიდებულ რეაქციებს. მათი გამოყენება ხშირად ასოცირებულია დაყოვნებული ტიპის მაკულოპაპულურ დაზიანებასთან, SJS და TEN განვითარებასთან. სულფამეტოქსაზოლი რიგ შემთხვევებში მოქმედებს, როგორც პრო-ჰაპტენი და იწვევს მაკულოპაპულურ

დაზიანებას. ასევე მნიშვნელოვანია, რომ პაციენტები ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით წარმოდგენენ მაღალი რისკის ჯგუფს სულფონამიდებით მკურნალობისას კანისმიერი სიმპტომების განვითარების მხრივ. ტრიმეტოპრიმ-სულფამეტოქსაზოლი წარმოდგენს არჩევის პრეპარატს აივ-ინფექციების დროს. ამიტომ მის მიმართ ალერგიის შემთხვევაშიც კი მკურნალობა აღნიშნული მედიკამენტით შესაძლებელია გაგრძელდეს წამლისმიერი ტოლერანტობის ჩამოყალიბების გზით საჭიროების შემთხვევაში.

ბეტა-ლაქტამური ჯგუფის ანტიბიოტიკები - პენიცილინი წარმოდგენს ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ ალერგენს, რომლის მიმართ ალერგია გვხვდება პაციენტთა დაახლოებით 10 %-ში. პრევენციის მიზნით გამოიყენება კანის სინჯის ჩატარება (ბურსზტეინი, რომანო, გუენტ-როდრიგესი, 2013). პაციენტთა დაახლოებით 90 %-ს აღენიშნება უარყოფითი კანის სინჯი და შესაბამისად შეუძლია ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკებისა და ცეფალოსპორინების გამოყენება (ჰარადიანი, ფარმი, ბენ-შოშანი, 2016). პენიცილინის მიმართ ალერგიის მქონე პაციენტებში შეიძლება გამოყენებულ იქნას მონობაქტამები (გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც ალერგია არის ცეფტაზიდის მიმართ) (ზაგურსკი, პიჩიჩერო, 2018). პენიცილინსა და პირველი თაობის ცეფალოსპორინებს შორის ჯვარედინი რეაქციები უფრო ძლიერია, ვიდრე მეორე და მესამე თაობის ცეფალოსპორინების შემთხვევაში (აბრამსი, ვაკემანი, გერსტნერი, 2016). ბეტა-ლაქტამური ჯგუფის ანტიბიოტიკებიდან ყველაზე ხშირად ალერგიულ რეაქციებს იწვევს ბენზილპენიცილინი, ამოქსიცილინი (ჩენი, ტარვერი, ალვარეზი, 2017). იგი შესაძლებელია გამოიხატოს მრავალი კლინიკური ნიშნით განსხვავებული იმუნოლოგიური მექანიზმების გამო. ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკები ჰაპტენური კომპლექსის წამოქმნით იწვევს ალერგიული რეაქციების განვითარებას (ვილესი, ადამსი, ჩიუ, 2017). ცეფალოსპორინების ჯგუფის პრეპარატები ხშირად იწვევს მაკულოპაპულურ გამონაყარსა და ცხელებას, შედარებით ნაკლებად ურტიკარიასა და ანაფილაქსიას (ლე საუქსი, რობინსონი, 2016). თუ კანის სინჯი მის მიმართ დადებითია და არ შეიძლება ალტერნატიული მედიკამენტის გამოყენება, ნაჩვენებია მედიკამენტური დესენსიბილიზაციის (ტოლერანტობის) დაწყება (ტრუბიანო, ადკინსონი, ფილიპსი, 2017). ასევე მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ გარკვეული პერიოდის შემდეგ შესაძლებელია მოხდეს ალერგიული ფონის ცვლილება იმდენად, რომ განსაზღვრული მედიკამენტის მიმართ ორგანიზმი გახდეს ტოლერანტული. მაგალითად, ანამნეზში პენიცილინზე ალერგიის შემთხვევაში პაციენტთა 80 პროცენტი კანის სინჯით უარყოფითი აღმოჩნდა.

შესაბამისად ამგვარ მდგომარეობებში მიზანშეწონილია პაციენტის ალერგოლოგთან რეფერალი შემდგომი სამოქმედო გეგმის ჩამოსაყალიბებლად.

რადიოკონტრასტული საშუალებები - წარსულში მაღალ-ოსმოლარული რადიოკონტრასტული საშუალებები ხშირად იწვევდა ალერგიულ რეაქციებს ვაზოაქტიური მედიატორების არასპეციფიკური განთავისუფლების გზით. იმუნოლოგიური რეაქციებიდან ძირითადად ვითარდება ანაფილაქსია, ხოლო არაიმუნოლოგიური რეაქციებიდან ხშირად ადგილი აქვს კანის დაზიანებას, რომელიც შესაძლოა აღინიშნოს რადიოკონტრასტული საშუალების გამოყენებიდან რამდენიმე საათის ან დღის შემდეგ. ამ ჯგუფის პრეპარატების მიმართ ალერგიული და არაალერგიული რეაქციების პრევენცია შესაძლებელია პრემედიკაციის გამოყენებით, რომელიც მოიცავს ორალურ კორტიკოსტეროიდებსა და ანტიჰისტამინურ საშუალებებს. დაბალი ოსმოლარობის რადიოკონტრასტული საშუალებები შედარებით იშვიათად იწვევს ალერგიული რეაქციების განვითარებას.

საანესთეზიო საშუალებები - ზოგადი და ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ჭეშმარიტი ალერგიული რეაქციები იშვიათია. ამ ტიპის რეაქციები ძირითადად განპირობებულია წამლებში შემავალი შემნახველებითა და ადრენალინით. საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგია ჯერჯერობით არ არის აღწერილი. ლოკალური საანესთეზიო საშუალებები იყოფა ორ ჯგუფად: ბენზოის მჟავას ესთერები (პროკაინი, ბენზოკაინი) და ამიდები (ლიდოკაინი, მეპივაკაინი). ლოკალური ანესთეტიკების მიმართ განვითარებული არასასურველი რეაქციები იშვიათად არის გაშუალებული IgE ანტისხეულებით. ძირითადად ამ ტიპის რეაქციებს იწვევს არაალერგიული ფაქტორები, როგორცაა ვაზოვაგალური რეაქცია, შფოთვა, ტოქსიკური და/ან იდიოსინკრაზიული რეაქციები. ლოკალური საანესთეზიო საშუალებების მიმართ IgE დამოკიდებული რეაქციების განვითარების პრევენციის მიზნით რეკომენდებულია ჩატარდეს კანის და პროვოკაციული სინჯები.

ვაქცინები - სეზონური გრიპისა და ყვითელი ცხელების ვაქცინა შეიცავს კვერცხის ცილის გარკვეულ რაოდენობას, რომლის მიმართაც შესაძლებელია განვითარდეს ალერგიული რეაქცია. ასევე საკმაოდ პრობლემურ საკითხს თანამედროვე მედიცინაში წარმოადგენს კოვიდსაწინააღმდეგო ვაქცინების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარება.

ფტორქინოლონები - ამ ჯგუფის პრეპარატებს შეუძლია გამოიწვიოს როგორც IgE-დამოკიდებული (ჰაპტენის ფორმირებით), ასევე T-უჯრედ დამოკიდებული (p-i

თეორიით) იმუნური პასუხი პაციენტთა 2-3 %-ში. იმუნოგლობულინ E გაშუალებული რეაქციებიდან ძირითადად გვხვდება ანაფილაქსია. მოქსიფლოქსაცინი იწვევს გაცილებით ძლიერ რეაქციას და უფრო ხშირად, ვიდრე ციპროფლოქსაცინი და ლევოფლოქსაცინი. ამ ჯგუფის პრეპარატებს შორის არსებობს ჯვარედინი კავშირი.

მიორელაქსანტები - პერიოპერაციულ პერიოდში განვითარებული ალერგიული რეაქციების დიდი ნაწილი წარმოადგენს IgE-დამოკიდებულ რეაქციებს. IgE მექანიზმით გამოწვეული პერიოპერაციული ანაფილაქსიის ინსიდენსი მერყეობს 1:10 000-დან 1:20 000-მდე და შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ნებისმიერი იმ მედიკამენტით, რომლის გამოყენებაც ხდება აღნიშნულ პერიოდში, როგორცაა მაგალითად, მიორელაქსანტები, ანტიბიოტიკები, ლატექსი, ქლორჰექსიდინი, სუგამდექსი და სხვა (ჰსუ ბლატმანი, ჰეპნერი, 2017). მიორელაქსანტებიდან ხშირად ალერგიის გამომწვევს წარმოადგენს როკურონიუმი, ვეკურონიუმი, პანკურონიუმი. ბოლო პერიოდში აღმოჩენილი მასტოციტების რეცეპტორი - MRGPRX2 ხსნის პერიოპერაციული ანაფილაქსიის განვითარებას არა-IgE დამოკიდებული გზით, როდესაც წინასწარ ჩატარებული კანის სინჯი უარყოფითია (აღნიშნული რეცეპტორის მიერ ხდება მასტოციტების არაპირდაპირი აქტივაცია) (სპოერლი, ნიგოლიანი, სზარნეცკი, ჰარი, 2017).

ბიოლოგიური აგენტები - როგორცაა ციტოკინები და მონოკლონური ანტისხეულები. მათ გააჩნია მაღალი მოლეკულური წონა (პატელი, ხანი, 2017). მონოკლონური ანტისხეულების 3 ძირითადი ჯგუფი არსებობს: ქიმერული (-ქსიმაბი), ჰუმანიზებული (-ზუმაბი) და ადამიანის ანტისხეულები (-მუმაბი) (Sloane/სლოანე et al. 2016) მათ ალერგიის გამოწვევა შეუძლიათ სხვადასხვა იმუნოლოგიური მექანიზმებით (პიკარდი, გალვაო, 2017; ისაბე, სანჩეზი, კასტელა, 2017).

სიმსივნის საწინააღმდეგო საშუალებები - იწვევს როგორც დაუყოვნებელ, ასევე დაყოვნებულ ალერგიულ რეაქციებს. ამ ტიპის რეაქციებს ძირითადად იწვევს პლატინის შემცველი კომპონენტები (ცისპლატინი, კარბოპლატინი, ოქსალიპლატინი), ეპიპოდოფილოტოქსინები (ტენიპოზიდი, ეტოპოზიდი), ასპარგინაზა, ტაქსანები (პაკლიტაქსოლი) და პროკარბაზინი (ვიკნერი, ჰონგი, 2016). ძირითად შემთხვევებში ალერგიული რეაქციები ვითარდება მკურნალობის პერიოდში (ინტრავენური გადასხმის პირველ წუთებში) ან მოგვიანებით - რამდენიმე საათის შემდეგ. როდესაც ალტერნატიული მედიკამენტი არ არსებობს, საჭიროა დესენსიბილიზაციის ჩატარება ალერგიულ პაციენტებში (ჯიავინა-ბიანჩი, პატელი, ბანერჯი, 2017; პიკარდი, 2017).

ამგვარად, მედიკამენტური ალერგიის დიაგნოზი ემყარება დეტალური ანამეზის შეკრებასა და სრულყოფილ ფიზიკურ გასინჯვას. ზოგიერთ შემთხვევაში საჭირო ხდება კანის სინჯების, პროვოკაციული ტესტებისა და წამლისმიერი დესენსიბილიზაციის ჩატარება. მკურნალობის ქვაკუთხედს წარმოადგენს ალერგიის გამომწვევი მედიკამენტის მიღების შეწყვეტა. შესაძლებლობის შემთხვევაში იგი უნდა ჩანაცვლდეს განსხვავებული ქიმიური სტრუქტურის მქონე ალტერნატიული მედიკამენტით, თუმცა ამ დროს აუცილებელია მედიკამენტთა შორის ჯვარედინი რეაქციების არსებობის გათვალისწინება. მედიკამენტებს შორის ჯვარედინი რეაქციები კი ის იმუნოლოგიური რეაქციებია, რომელიც ვითარდება მსგავსი მოლეკულური სტრუქტურის წამლების მიღებისას. მისი განვითარებისთვის არ არის აუცილებელი სენსიბილიზაციის არსებობა. იმ შემთხვევაში, როდესაც აუცილებელია იმ კონკრეტული მედიკამენტის გამოყენება, რომელზეც პაციენტს აღენიშნება ალერგიული რეაქცია, ნაჩვენებია წამლისმიერი დესენსიბილიზაციის ჩატარება უშუალოდ ამ მედიკამენტის მიმართ, რათა ორგანიზმს განუვითარდეს დროებითი ტოლერანტობა (ყოველ 15-20 წუთში ხდება წამლის განზავებული დოზის თანდათანობითი გაზრდა, ძირითადად გაორმაგების სახით. 3-8 საათში მიიღწევა მთლიანი თერაპიული დოზა).

2. კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარების რისკ-ფაქტორების შესახებ მნიშვნელოვანია, რადგან არ არსებობს ზუსტი მონაცემები ლოკალურ საანესთეზიო საშუალებებზე ალერგიისა და მის გამომწვევ რისკის ფაქტორებს შორის. სწორედ ამიტომ ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენს სხვადასხვა რისკის ფაქტორების შესწავლა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარებაზე ეთნიკურად ჰომოგენურ მოსახლეობაში.

აღნიშნული კვლევის ამოცანებს შეადგენს:

1. HLA/KIR გენეტიკური კომბინაციების იდენტიფიკაცია, რომლებიც დაკავშირებულია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებულ ალერგიულ რეაქციებთან.
2. ინტრავენური სპეციფიკური იმუნოგლობულინ E-სა და კანის ალერგიული სინჯების შედეგების შედარება.

3. ლოკალური საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ალერგიული რეაქციების რისკის ფაქტორების დადგენა.

2. 1 კვლევის დიზაინი: კვლევას გააჩნია შემთხვევა-კონტროლის დიზაინი, რომელიც აღწერს როგორც რაოდენობრივ, ასევე თვისებრივ ცვლილებებს. ამგვარად, იგი წარმოადგენს ობსერვაციულ (დაკვირვებით, არა-ექსპერიმენტულ), ინდივიდზე დაფუძნებულ და ანალიტიკურ კვლევას. ამ ტიპის კვლევის კონცეფტუალურ ბაზის წარმოადგენს ისტორიისა და ანამნეზის შეკრება. მოხდა პაციენტების წინასწარი გასინჯვა და ანამნეზის შეკრება, შემდეგ კი შეივსო მიღებული მონაცემები, რათა გამოგვევლინა ის დამახასიათებელი ნიშან-თვისებები, რომლებიც იწვევს კონკრეტულ მდგომარეობას (ალერგიას ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ). დაავადების ან შემთხვევის განსაზღვრას დიდი გავლენა აქვს კვლევაზე. შედეგების საწმუნობა დამოკიდებულია გამოყენებულ კრიტერიუმებზე. ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმები უნდა იყოს ზუსტი და ნათელი.

შემთხვევა-კონტროლის კვლევის დროს პოპულაციიდან უპირველეს ყოვლისა შეირჩა პაციენტები შესასწავლი მდგომარეობით. პარალელურად შედგა ადამიანების მეორე ჯგუფი, რომლებსაც ისეთივე მონაცემები ჰქონდათ, როგორც პირველ ჯგუფში გაერთიანებულებს, იმის გამოკლებით, რომ მათ არ აღენიშნებოდათ კონკრეტული მდგომარეობა (კონკრეტული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ ალერგია). ეს არის საკონტროლო ჯგუფი. შემდგომში ორივე ჯგუფში რეტროსპექტულად მოხდა რისკის ფაქტორის ზემოქმედება. მიღებული შედეგები საშუალებას იძლევა გამოვთვალოთ რისკის ფაქტორის ზემოქმედებით დაავადების განვითარების ფარდობითი რისკი. შემთხვევა-კონტროლით მეთოდის ძირითადი თავისებურებაა ის, რომ კვლევის დასაწყისისათვის შესასწავლი შედეგი უკვე სახეზეა. ძირითადი პრინციპი, რომელიც ამ სახის კვლევებშია, არის შემდეგი: თუ რომელიმე ფაქტორით გამოწვეული დაზიანება უფრო გავრცელებულია ძირითად ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მაშინ ეს ზემოქმედება შეიძლება დაკავშირებული იყოს დაავადებასთან და შეიძლება იყოს მისი გამომწვევი მიზეზი. თუ რომელიმე რისკის ფაქტორის ზემოქმედება ვლინდება მხოლოდ ძირითად ჯგუფში და არსად სხვაგან, მაშინ ეს ნიშნავს, რომ არსებობს მჭიდრო ურთიერთკავშირი რისკის ფაქტორს და დაავადებას შორის.

შემთხვევა-კონტროლით კვლევა არის მეტად გავრცელებული როგორც თეორიულ, ისე კლინიკურ მედიცინასა და ჯანდაცვაში. მისი დადებითი მხარეა, რომ მკვლევარს შეუძლია შეარჩიოს შემთხვევა. გარდა ამისა, შემთხვევა-კონტროლით კვლევების მნიშვნელოვანი

უპირატესობა იმაშიც მდგომარეობს, რომ ჩვენთვის საინტერესო კითხვაზე პასუხის მიღებას დიდი დრო არ სჭირდება კოჰორტული (პროსპექტული) კვლევისგან განსხვავებით.

შემთხვევა-კონტროლის კვლევა ავლენს დაავადების გამომწვევ ფაქტორებს და აფასებს დაავადების განვითარების რისკს. ამ ტიპის კვლევის უდიდეს უპირატესობას წარმოადგენს დაზოგილი დრო და დაბალი ღირებულება. რეტროსპექტული კვლევის ნაკლოვანებას წარმოადგენს ის, რომ წარსული მოვლენების გახსენება და სხვადასხვა წყაროდან შეგროვებული მონაცემები შეიძლება იყოს არასრულყოფილი და არაზუსტი.

აღნიშნული ტიპის დიზაინს ვიყენებთ კვლევაში ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ალერგიული რეაქციების რისკ-ფაქტორების დასადგენად.

2.2 საკვლევი პოპულაცია: საკვლევი პირების შერჩევა მოხდა კლინიკა „ნეოლაზიდან“, რომელიც აღჭურვილია თანამედროვე სტანდარტების შესაბამისად და სადაც მკაცრად არის დაცული ხარისხის კონტროლის ყველა მოთხოვნა.

კლინიკა „ნეოლაზის“ ლაბორატორია აღჭურვილია თანამედროვე ლაბორატორიული სისტემებით მოლეკულურ-დიაგნოსტიკური მეთოდების განსახორციელებლად. ლაბორატორია მოიცავს კლინიკური დიაგნოსტიკისა და ბიოქიმიის, სეროლოგიისა და იმუნოლოგიის (სადაც ტარდება გამოკვლევები ELISA და იმუნობლოტინგის მეთოდებით), ასევე მოლეკულური დიაგნოსტიკის განყოფილებებს. ამ უკანასკნელში წარმოებს კვლევები კონვენციური და რეალურ-დროითი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით პათოგენების გენეტიკური მასალის თვისობრივი და რაოდენობრივი დეტექციისათვის, პათოგენების გენოტიპირება, ოლიგონუკლეოტიდების სინთეზი და სხვ. ლაბორატორიული მოწყობილობები მოიცავს რეალურ-დროითი პჯრ მანქანებს (Applied Biosystems, BioRad), კონვენციურ PCR მანქანებს (Techne, BioRad), ოლიგონუკლეოტიდების სინთეზატორს (Applied Biosystems), გელის ელექტროფორეზის და დოკუმენტაციის სისტემას (Consort, Belgium), ELISA წამკითხველ მოწყობილობებს (Human, Germany), ბიოუსაფრთხოების კამერებს, ბიოქიმიის და კოაგულაციის ანალიზატორებს, მაცივრებს, საყინულეებს, თერმოსტატებს და სხვ.

საკვლევ ჯგუფში გავაერთიანეთ პირები, რომელთაც განესაზღვრათ ლოკალური საანესთეზიო საშუალების მიმართ ალერგია კანისა და ინტრავენური გამოკვლევებით. ასეთ 450 პირს დაურიგდა სპეციალური კითხვარი სხვადასხვა რისკ-ფაქტორების შეფასებისათვის

(სქესი, ასაკი, ალერგიის ოჯახური ანამნეზი-ალერგია პაციენტის მშობლებსა და სისხლით ნათესავებში, კვებითი და მედიკამენტოზური ალერგია, ალერგია ლატექსზე, კოსმეტიკურ საშუალებებსა და გარემო ფაქტორებზე, ინფორმაცია წარულში გადატანილ ალერგიულ შოკსა და არასურველ წამლისმიერ რეაქციებზე, ორსულობა, თანმხლები ქრონიკული და ინფექციური დაავადებები, ეკონომიკური მდგომარეობა) (ცხრილი №9). აღნიშნული პირები დაიყო ორ ჯგუფად: ინდივიდები ალერგიით (საცდელი ჯგუფი) და ინდივიდები, რომელთაც ალერგია არ აღენიშნებათ (საკონტროლო ჯგუფი). შემდგომ თითოეულ ჯგუფს ჩაუტარდა გენეტიკური გამოკვლევა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით (Polymerase Chain Reaction -PCR) და მისი საშუალებით დადგინდა HLA/KIR გენების ალელების ასოციაცია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებით განპირობებულ ალერგიულ რეაქციებთან. SSP-PCR (sequence specific primer) იქნა გამოყენებული სპეციფიკური გენოტიპის განსაზღვრისათვის. ასევე გამოიყო ქვეჯგუფები, სადაც მოხდა კანის ალერგიული სინჯებით მიღებული შედეგების შედარება ინტრავენურ სპეციფიკურ IgE მეთოდთან.

ცხრილი №9. სპეციალური კითხვარი პაციენტთა შესაფასებლად:

• სქესი	მდედრობითი	მამრობითი
• დაბადების თარიღი		
• ალერგიულია დედა	კი განმარტეთ	არა
• ალერგიულია მამა	კი განმარტეთ	არა
• ალერგია ნათესაობაში	კი განმარტეთ	არა
• ალერგია მედიკამენტებზე	კი განმარტეთ	არა
• ალერგია ლატექსზე (რეზინის ხელთათმანები)	კი	არა
• ალერგია საკვებზე	კი განმარტეთ	არა
• ალერგია კოსმეტიკაზე	კი განმარტეთ	არა
• ალერგია გარემო ფაქტორებზე	კი განმარტეთ	არა
• გადატანილია თუ არა ალერგიული შოკი	კი განმარტეთ	არა
• მედიკამენტის მიმართ განვითარებული არასასურველი რეაქცია წარსულში	კი განმარტეთ	არა
• ორსულობა	კი	არა
• ქრონიკული დაავადებები	კი რომელი	არა
• ინფექციური დაავადებები	კი რომელი	არა

• ეკონომიკური მდგომარეობა

სოციალურად დაუცველი

დახალი ხელფასით

მაღალი ხელფასით

გამოკითხვა: კვლევაში ჩართული იყო 450 პირი, რომელთა ასაკი ვარირებდა 4-დან 79 წლამდე. კვლევა განხორციელდა 2 წლის მანძილზე პაციენტებში, რომელთაც დიაგნოსტიკის მიზნით მიმართეს კლინიკა „ნეოლაბს“. კვლევა ჩატარდა შემდეგი ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ: ლიდოკაინი, მეპივაკაინი, არტიკაინი. მათ მიმართ ალერგიის არსებობის განსაზღვრა პაციენტებს ესაჭიროებოდათ სხვადასხვა მანიპულაციების ჩატარების გამო, როგორცაა მაგალითად, ქირურგიული, ოფთალმოლოგიური და გინეკოლოგიური ჩარევები, სტომატოლოგიური მომსახურება, კოსმეტოლოგიური პროცედურები და სხვა მანიპულაციები, რომლებიც ტარდება ადგილობრივი ანესთეზიის გამოყენებით. კვლევის ყველა მონაწილეს ჩაუტარდა ინტერვიუ სპეციალურად შემუშავებული კითხვარის დახმარებით. კითხვარში შეტანილია შეკითხვები საკვლევი სუბიექტების შესახებ ინფორმაციის მოსაპოვებლად (სქესი, ასაკი, ალერგიის ოჯახური ანამნეზი-ალერგია პაციენტის მშობლებისა და სისხლით ნათესავებში, კვებითი და მედიკამენტოზური ალერგია, ალერგია ლატექსზე, კოსმეტიკურ საშუალებებსა და გარემო ფაქტორებზე, ინფორმაცია წარულში გადატანილ ალერგიულ შოკსა და არასურველ წამლისმიერ რეაქციებზე, ორსულობა, თანმხლები ქრონიკული და ინფექციური დაავადებები, ეკონომიკური მდგომარეობა). კვლევის მონაწილეების მიერ მოწოდებული მონაცემები გადამოწმდა სამედიცინო ისტორიებში. ამგვარად, მოხდა საკვლევი სუბიექტების შესახებ დეტალური ინფორმაციის შეგროვება.

ლაბორატორიული გამოკვლევები: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგია გამოვლინდა სისხლში სპეციფიკური იმუნოგლობულინ E ანტისხეულების აღმოჩენის რაოდენობრივი განსაზღვრის იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA) და კანის ალერგიული სინჯებით. საკვლევი პირების გენოტიპის განსაზღვრა მოხდა პოლიმერიზაციის

ჯაჭვური რეაქციით (PCR). გამოიყო ქვეჯგუფი, რომელშიც მოხდა ინტრავენური და კანის ალერგიული სინჯებით მიღებული შედეგების ანალიზი.

ყველა საკვლევი სუბიექტის სისხლიდან გამოიყო გენომურ დნმ-ი. HLA ტიპირება შესრულდა პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით HLA class I დნმ-ს ამპლიფიკაციისთვის. ალელების დეტექცია მოხდა თანმიმდევრობა-სპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდური ზონდების მეშვეობით (SSOP) ტიპირების სტანდარტული პროტოკოლის მიხედვით და თანმიმდევრობა - სპეციფიკური პრაიმერების ამპლიფიკაციის (PCR_SSP) მეთოდებით.

KIR გენოტიპირებისთვის გამოყენებულ იქნება PCR-SSP მეთოდი. ამ მეთოდის მიხედვით მოხდა 28 პრაიმერის გაშვება 4 სხვადასხვა მულტიპლექს PCR რეაქციაში 14 ფუნქციონალური KIR გენების გამოსავლენად (ამ მეთოდით არ ხდებოდა ფსევდოგენების გამოვლენა). ამპლიკონების დეტექცია განხორციელდა 3%-იან აგაროზულ გელზე. 2DL2/3 ალელების დეტექცია მოხდა სექვენირების მეთოდით.

სტატისტიკური ანალიზი: საკვლევი პირების სხვადასხვა ჯგუფებს შორის HLA/KIR კომბინაციების განსხვავებული სიხშირეების ანალიზი განხორციელდა χ^2 და t ტესტების მეშვეობით შესაბამისად ხარისხობრივი და რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის. მულტივარიაციული ანალიზი ჩატარდა რისკის ფაქტორებსა და ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებზე ალერგიას შორის ასოციაციის დასადგენად.

აღნიშნულმა კვლევამ 2018 წელს გაიმარჯვა შოთა რუსთაველის სახელობის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მიერ გამოცხადებულ დოქტურანტურის საგანმანათლებლო პროგრამების საგრანტო კონკურსში პროექტით - „საანესთეზიო პრეპარატების მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის იმუნოგენეტიკური ფაქტორები. ამ ფაქტმა ხელი შეუწყო კვლევის სრულყოფილ ჩატარებას მატერიალური თვალსაზრისით, რადგან სრულად დაფინანსდა საჭირო კვლევები და ღონისძიებები.

4. კანის ალერგიული სინჯებით მიღებული შედეგები

კვლევის განხორციელება დაიწყო შესაბამისი ეთიკური კომისიის დადებითი დასკვნის გაცემის საფუძველზე. კვლევა მოიცავს გარკვეულ დადებით ზემოქმედებას: ლოკალურ საანესთეზიო საშუალებებზე ალერგიის განვითარების მიზეზის დადგენა და მასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების შესწავლა ხელს შეუწყობს მედიკამენტური ალერგიის მძიმე შედეგების თავიდან აცილებას.

კვლევაში მონაწილე 220 პირისათვის, რომელთაც ჩაუტარდათ კანის ალერგიული სინჯები, სტატისტიკურად დამუშავდა მიღებული შედეგები.

126 იყო მდებრობითი სქესის წარმომადგენელი, ხოლო 94 - მამრობითი. მათი ასაკი ვარირებდა 4-დან 79 წლამდე. ჩატარებული 200 კანის სინჯიდან 38 პირს აღმოაჩნდა დადებითი რეაქცია (19 %), ხოლო 162-ს კი უარყოფითი (81 %). კანის სინჯები სხვადასხვა საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ჩატარდა შემდეგნაირად: არტინიბსას გამოყენებით 15 პაციენტში (2 დადებითი რეაქცია, 13.3 %), არტიფრინით 5 პაციენტში (0 დადებითი რეაქცია), ლიდოკაინით 28 პაციენტში (6 დადებითი რეაქცია, 21.4 %), მეპივასთეზინით 4 პაციენტში (2 დადებითი რეაქცია), სეპტანესტით 1 პაციენტში (1 დადებითი რეაქცია), ტურბოკაინით 4 პაციენტში (0 დადებითი რეაქცია), უბისტეზინით 71 პაციენტში (12 დადებითი რეაქცია, 16.9 %) და ულტრაკაინით 72 პაციენტში (15 დადებითი რეაქცია, 20.8 %).

220 პაციენტიდან 20 პირს ჩაუტარდა კანის სინჯებთან ერთად ინტრავენური გამოკვლევა. ოთხ პაციენტს აღმოაჩნდა განსხვავებული შედეგები. მაგალითად, კანის სინჯით უბისტეზინზე რეაქცია დადებითია, ხოლო ინტრავენური გამოკვლევით არტიკაინის ჯგუფის მიმართ სპეციფიკური IgE უარყოფითია, რაც განპირობებული იყო კანის ჰიპერმგრძნობელობით (კანის სინჯის ფსევდოდადებითი შედეგებით). ასევე არის შემთხვევები, როდესაც პაციენტი იღებს ალერგიის საწინააღმდეგო მედიკამენტებს და არ რეაგირებს პისტამინზე. ასეთ შემთხვევებშიც ვიყენებთ ინტრავენურ გამოკვლევას. ასევე მას უპირატესობას ვანიჭებთ ორსულებში, ლაქტაციის პერიოდში, ბავშვებში (3 წლამდე) და მწვავე ალერგიული დაავადებების დროს. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ კანის ალერგიული სინჯები უფრო მეტად სენსიტიურ მეთოდს წარმოადგენს ინტრავენურ გამოკვლევასთან შედარებით. ამიტომ მისი გამოყენება მეტადაა რეკომენდებული.

3.1 ჰიპოთეზის სტატისტიკური ტესტირება: სტატისტიკურ და ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი საკითხია ჰიპოთეზის ტესტირება.

ჰიპოთეზის ტესტირება საშუალებას გვაძლევს მოვახდინოთ მოსახლეობის ამონარჩევის კვლევის საფუძველზე მიღებული შედეგების განზოგადება მთელ მოსახლეობაზე. ჰიპოთეზის ტესტირება ადასტურებს ან უარყოფს ამონარჩევის შესწავლით მიღებული შედეგების საფუძველზე გაკეთებულ დასკვნას.

ჩვენი კვლევის ნულოვანი ჰიპოთეზაა: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარება არ არის დამოკიდებული სხვადასხვა რისკ-ფაქტორებზე. ხოლო ალტერნატიული ჰიპოთეზაა: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარება დამოკიდებულია სხვადასხვა რისკ-ფაქტორების არსებობაზე. იმისათვის, რომ მოგვეხდინა ჰიპოთეზის ტესტირება, გამოიყო 5 ეტაპი: 1. გამიზნული ჰიპოთეზის ჩამოყალიბება; 2. ამონარჩევის შერჩევა და მონაცემების შეგროვება; 3. სტატისტიკური ტესტების გამოყენება; 4. მიღებული შედეგების შეფასება ჰიპოთეზასთან მიმართებაში; 5. დასკვნის გამოტანა.

აღნიშნული მდგომარეობის განსაზღვრის მიზნით დაგვჭირდა სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადების გამოყოფა, რათა შეგვეფასებინა რამდენად ზრდის შესაბამისი რისკ-ფაქტორი გამოსავალი ცვლადის - ადგილობრივ ანესთეტიკზე ალერგიის განვითარების შანსებს.

განვიხილოთ თითოეული მათგანი: შესაბამისობის კრიტერიუმი (X^2) - გამოიყენება სიხშირეების ფარდობითი მაჩვენებლების განაწილების შესადარებლად, ასევე მათ შორის სხვაობის სარწმუნოების დასადგენად (t ტესტი სტატისტიკური დამაჯერებლობის ტესტია, რომლის დროსაც ხდება ამონარჩევის საშუალო სიდიდის შედარება მოსახლეობის პარამეტრთან).

დამაჯერებლობის დონე (p მნიშვნელობა) - თუ $p < 0.05$, მაშინ ნულოვანი ჰიპოთეზა არასწორია და უნდა მივიღოთ ალტერნატიული ჰიპოთეზა. შესაბამისად გამოვითვალეთ p მნიშვნელობა თითოეული რისკ-ფაქტორის მიმართ.

შანსების თანაფარდობა (odds ratio) - აღნიშნული სიდიდე გამოითვლება შემთხვევისათვის შანსის ფარდობით კონტროლისათვის შანსთან. თუ $OR = 1$, ეს ნიშნავს, რომ დაავადების განვითარების შანსი თანაბარია ორივე ჯგუფის ადამიანებისათვის, ვინც განიცადა და არ განიცადა რისკის ფაქტორის ზემოქმედება, ანუ აღნიშნული მდგომარეობა მოცემულ რისკის ფაქტორთან არ არის დაკავშირებული. ასევე თუ შანსების თანაფარდობა იქნება სხვადასხვა, ეს ნიშნავს, რომ აქ არის სისტემური შეცდომა და სასურველია მისი მოძებნა. სწორედ ამიტომ ჩვენი კვლევის თითოეული რისკის ფაქტორისათვის მოხდა OR -მნიშვნელობის გამოთვლა, ხოლო სისტემური შეცდომა არ დაფიქსირდა.

სარწმუნოების ინტერვალი (CI) - ინტერვალი, რომელშიც შესაძლებელია იყოს მთელი პოპულაციის საშუალო. 95 %-იანი სარწმუნოება ითვლება სტატისტიკურად დამაჯერებლად და ამ შემთხვევაში $t=1.96$ -ს. სარწმუნოების ინტერვალის საშუალებით ვცდილობთ შევაფასოთ, თუ რამდენად ახდენს გავლენას OR-ის მნიშვნელობაზე შემთხვევისა და კონტროლის ამონარჩევი. ჩვენი კვლევის ცვლადებიდან ის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორები გამოიყო, რომლებმაც დააკმაყოფილეს შესაბამისი კრიტერიუმები.

4. კვლევაში მიღებული შედეგები

კვლევაში მონაწილე 450 პირისათვის სტატისტიკურად დამუშავდა მიღებული შედეგები. კვლევა ჩატარდა ლიდოკაინის, მეპივაკაინისა და არტიკაინის ჯგუფების გამოყენებით. 230 საკვლევ პირს ჩაუტარდა ინტრავენური გამოკვლევა, ხოლო 220 სუბიექტი გამოკვლეული იყო კანის ალერგიული სინჯებით. კვლევაში მონაწილე ყველა პირის მიერ შეივსო სპეციალური კითხვარი რისკ-ფაქტორების შეფასებისთვის.

4.1 რისკ-ფაქტორების დახასიათება: დეტალურად განვიხილოთ თითოეული რისკის ფაქტორი:

სქესი: კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 193 მამაკაცმა, მათგან 37 მამაკაცს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 156 მამაკაცს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.0008$; P მნიშვნელობა - 0.97; Odds Ratio = 1.0; 95 % CI: 0.62 – 1.62. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ გამოდგა. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 257 ქალბატონმა, მათგან ალერგიული რეაქცია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 49 ქალბატონს, ხოლო 208 ქალბატონს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. შესაბამისად, ალერგიული რეაქცია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ დაუდგინდა მამაკაცთა 43.02 %-ს, ხოლო ქალბატონთა 56.98 %-ს. მამაკაცთა 42. 86 პროცენტი და ქალბატონთა 57.14 % ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ არ აღმოაჩნდა ალერგიული. შესაბამისად, ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული პაციენტის სქესზე.

ალერგიულია პაციენტის დედა: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ალერგიულ გამოვლინებებს, რომელიც აღინიშნება პაციენტის მშობლებში (ამ შემთხვევაში გამოვლენილი დედის მხრივ). ეს ალერგიული მდგომარეობებია: კვებითი ალერგია, მედიკამენტური ალერგია, სეზონური ალერგია, ბრონქული ასთმა, ალერგიული რინიტი, ალერგიული კონიუნქტივიტი, ქრონიკული ურტიკარია-ანგიონევროზული შეშუპება, კონტაქტური ალერგიული დერმატიტი, ატოპური დერმატიტი. საკვლევი სუბიექტებიდან 95 პირს ჰყავდა ალერგიული დედა, მათგან 28 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 67 ინდივიდს

ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 355 პირს არ ჰყავდა ალერგიული დედა, მათგან 58 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 297 პირი არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 8.37$; P მნიშვნელობა - 0.004; Odds Ratio = 2.1; 95 % CI: 1.26 – 3.59. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ დამოკიდებულია პაციენტის დედის ალერგოლოგიურ ანამნეზზე.

ალერგიულია პაციენტის მამა: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ალერგიულ გამოვლინებებს, რომელიც აღინიშნება პაციენტის მშობლებში (ამ შემთხვევაში გამოვლენილი მამის მხრივ). ეს ალერგიული მდგომარეობებია: კვებითი ალერგია, მედიკამენტური ალერგია, სეზონური ალერგია, ბრონქული ასთმა, ალერგიული რინიტი, ალერგიული კონიუნქტივიტი, ქრონიკული ურტიკარია-ანგიონევროზული შეშუპება, კონტაქტური ალერგიული დერმატიტი, ატოპური დერმატიტი. საკვლევი სუბიექტებიდან 81 პირს ჰყავდა ალერგიული მამა, მათგან 19 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 62 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 369 პირს არ ჰყავდა ალერგიული მამა, მათგან 67 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 302 პირი არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 1.21$; P მნიშვნელობა - 0.27; Odds Ratio = 1.4.; 95 % CI: 0.76 – 2.44. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული პაციენტის მამის ალერგოლოგიურ ანამნეზზე.

ალერგია პაციენტის სისხლით ნათესავებში: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ალერგიულ გამოვლინებებს, რომელიც აღინიშნება პაციენტის სისხლით ნათესავებში (ბებია, ბაბუა, და, ძმა, დეიდა, ბიძა და ა.შ). ეს ალერგიული მდგომარეობებია: კვებითი ალერგია, მედიკამენტური ალერგია, სეზონური ალერგია, ბრონქული ასთმა, ალერგიული რინიტი, ალერგიული კონიუნქტივიტი, ქრონიკული ურტიკარია-ანგიონევროზული შეშუპება, კონტაქტური ალერგიული დერმატიტი, ატოპური დერმატიტი. საკვლევი სუბიექტებიდან 87 პირს ჰყავდა ალერგიული ნათესავი, მათგან 24

ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 63 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 363 პირს არ ჰყავდა ალერგიული ნათესავი, მათგან 62 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 301 პირი არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 5.01$; P მნიშვნელობა - 0.02; Odds Ratio = 1.8; 95 % CI: 1.059 – 3.17. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ დამოკიდებულია პაციენტის სისხლით ნათესავების ალერგოლოგიურ ანამნეზზე.

მედიკამენტური ალერგია: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ჯგუფის მედიკამენტების მიმართ გამოვლენილ სხვადასხვა ტიპის ალერგიულ რეაქციებს. მათ შორისაა როგორც დაუყოვნებელი, ასევე დაყოვნებული ტიპის ალერგიული რეაქციები; განვითარების მექანიზმის მიხედვით კი როგორც იმუნოგლობულინ E, ასევე არა IgE, და არაიმუნოლოგიური მექანიზმებით განპირობებული რეაქციები. საკვლევ სუბიექტებს მედიკამენტური ალერგია აღნიშნებოდათ სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკების მიმართ (პენიცილინი, ცეფალოსპრონი, ტეტრაციკლინი, მაკროლიდი, ფტორქინოლონი), ასევე სხვადასხვა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების, საანესთეზიო საშუალებების, მიორელაქსანტების, ეპილეფსიის საწინააღმდეგო მედიკამენტების, რადიოკონტრასტული საშუალებების მიმართ. საკვლევი სუბიექტებიდან 85 პირს აღნიშნებოდა მედიკამენტური ალერგია, მათგან 31 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 54 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 365 პირს არ აღნიშნებოდა მედიკამენტური ალერგია, მათგან 55 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 310 პირი არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 20.4$; P მნიშვნელობა < 0.001; Odds Ratio = 3.2; 95 % CI: 1.89 – 5.47. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ დამოკიდებულია პაციენტის ანამნეზში არსებულ მედიკამენტურ ალერგიაზე.

ალერგია ლატექსზე: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ტიპის ალერგიულ გამოვლინებებს და მნიშვნელოვანია ის ფაქტიც, რომ ლატექსზე ალერგიას ახასიათებს ჯვარედინი რეაქციები სხვა ალერგენებთან, როგორიცაა მაგალითად, ბანანი, ნესვი, კივი, ატამი, პომიდორი და სხვა. საკვლევი სუბიექტებიდან 14 პირს აღენიშნებოდა ალერგია ლატექსზე, მათგან 5 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 9 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 436 პირს არ აღენიშნებოდა ალერგია ლატექსზე, მათგან 81 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 355 პირი არ აღმოაჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 2.57$; P მნიშვნელობა - 0.1; Odds Ratio = 2.4; 95 % CI: 0.72 – 7.45. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული ლატექსზე ალერგიასთან პაციენტებში.

კვებითი ალერგია: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ტიპის ალერგიულ გამოვლინებებს, მათ შორის დაუყოვნებელ და დაყოვნებულ რეაქციებს განსხვავებული საკვები პროდუქტების მიმართ, როგორიცაა სხვადასხვა სახეობის ხორცი, ბოსტნეული, რძის პროდუქტები, ხილი და ა. შ. საკვლევი სუბიექტებიდან 87 პირს აღენიშნებოდა კვებითი ალერგია, მათგან 26 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 61 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 363 პირს არ აღენიშნებოდა კვებითი ალერგია, მათგან 60 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 303 პირი არ აღმოაჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 8.1$; P მნიშვნელობა - 0.004; Odds Ratio = 2.1; 95 % CI: 1.24 – 3.66. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ დამოკიდებულია კვებით ალერგიაზე პაციენტებში.

ალერგია კოსმეტიკური საშუალებების მიმართ: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს განსხვავებული ტიპის ალერგიულ გამოვლინებებს სხვადასხვა კოსმეტიკური საშუალებების გამოყენების დროს. საკვლევი სუბიექტებიდან 15 პირს აღენიშნებოდა ალერგია კოსმეტიკური საშუალებების მიმართ, მათგან 4 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 11 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 435 პირს არ აღენიშნებოდა ალერგია კოსმეტიკური საშუალებების მიმართ, მათგან 82 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 353 პირი არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $x^2 = 0.57$; P მნიშვნელობა - 0.45; Odds Ratio = 1.6; 95 % CI: 0.42 – 4.89. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული კოსმეტიკურ საშუალებებზე ალერგიასთან პაციენტებში.

ალერგია გარემო ფაქტორების მიმართ: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ტიპის ალერგიულ გამოვლინებებს (ძირითადად სასუნთქი სისტემის მხრივ), რომელიც ვითარდება ოთახის მტვრის, ნესტის სოკოების, სხვადასხვა პერიოდში მოყვავილე მცენარეების, ცხოველების ბეწვისა და სხვა გარემოს ალერგენების მიმართ. საკვლევი სუბიექტებიდან 103 პირს აღენიშნებოდა ალერგია გარემო ფაქტორების მიმართ, მათგან 24 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 79 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 347 პირს არ აღენიშნებოდა ალერგია გარემო ფაქტორების მიმართ, მათგან 62 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 285 პირი არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $x^2 = 1.52$; P მნიშვნელობა - 0.22; Odds Ratio = 1.4.; 95 % CI: 0.81 – 2.37. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული გარემო ფაქტორებზე ალერგიასთან პაციენტებში.

ალერგიული შოკის არსებობა ანამნეზში: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს ანაფილაქსიური და ანაფილაქტოიდური შოკის არსებობას პაციენტის ანამნეზში სხვადასხვა ალერგენის მიმართ, როგორიცაა მაგალითად, ანტიბიოტიკები, მწერის ნაკბენი და ა.შ. საკვლევი სუბიექტებიდან 10 პირს აღენიშნებოდა ალერგიული შოკი ანამნეზში, მათგან 4 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 6 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 440 პირს არ აღენიშნებოდა ალერგიული შოკი

ანამნეზში, მათგან 82 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 358 პირი არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 2.89$; P მნიშვნელობა - 0.08; Odds Ratio = 2.9; 95 % CI: 0.71 – 10.84. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული ალერგიული შოკის არსებობასთან პაციენტების ანამნეზში.

წამლის არასასურველი რეაქციის არსებობა ანამნეზში: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს წამლის არასასურველ რეაქციებს, რომელიც მიეკუთვნება A და B ტიპის რეაქციებს. საკვლევი სუბიექტებიდან 101 პირს აღენიშნებოდა წამლის არასასურველი რეაქციის არსებობა ანამნეზში, მათგან 25 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 76 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 349 პირს არ აღენიშნებოდა წამლის არასასურველი რეაქციის არსებობა ანამნეზში, მათგან 61 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 288 პირი არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 2.68$; P მნიშვნელობა - 0.1; Odds Ratio = 1.5; 95 % CI: 0.9 – 2.62. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული წამლის არასასურველი რეაქციის არსებობასთან პაციენტების ანამნეზში.

ორსულობა: აღნიშნული მდგომარეობის დროს ხშირია ალერგიული ფონის ცვლილება. ორსულობის დროს კანის სინჯების ჩატარებაც გარკვეულწილად რისკებთან ასოცირდება, სწორედ ამიტომ ამ დროს უფრო მეტად ნაჩვენებია ინტრავენური ანალიზის ჩატარება. საკვლევი სუბიექტებიდან 57 პირი იყო ფეხმძიმედ, მათგან 12 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 45 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.16$; P მნიშვნელობა - 0.69; Odds Ratio = 1.1; 95 % CI: 0.56 – 2.24. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული ორსულობაზე

ქრონიკული დაავადებები: აღნიშნული რისკის-ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ქრონიკულ დაავადებებს, როგორიცაა მაგალითად, გულის უკმარისობა, თირკმელკენჭოვანი დაავადება, გასტრიტი, ქოლეცისტიტი, ჰიპოთირეოზი, ქვედა კიდურების ვარიკოზული დაავადება, ბრონქიტი, ტონზილიტი, რინიტი, ართრიტი და სხვა. საკვლევი სუბიექტებიდან 91 პირს აღნიშნებოდა ქრონიკული დაავადებები, მათგან 19 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 72 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.23$; P მნიშვნელობა - 0.63; Odds Ratio = 1.1; 95 % CI: 0.64 – 2.02. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული ქრონიკული დაავადებების არსებობასთან პაციენტებში.

ინფექციური დაავადებები: აღნიშნული რისკის-ფაქტორი მოიცავს ისეთ ინფექციურ დაავადებებს, როგორიცაა ჰერპერს-ვირუსი, ებშტეინ-ბარის ვირუსი, B და C ჰეპატიტის, ვირუსი, ასევე ბავშვთა ასაკის ინფექციებს (როგორიცაა მაგალითად, წითურა, წითელა, ყბაყურა, ჩუტყვავილა და სხვა). საკვლევი სუბიექტებიდან 43 პირს აღნიშნებოდა ინფექციური დაავადებები, მათგან 15 ინდივიდს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 28 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 7.65$; P მნიშვნელობა - 0.006; Odds Ratio = 2.5; 95 % CI: 1.26 – 4.96. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ დამოკიდებულია ინფექციური დაავადებების არსებობასთან პაციენტებში.

ეკონომიკური მდგომარეობა. აღნიშნული რისკის ფაქტორის მიხედვით საკვლევი სუბიექტები დაიყო 3 ჯგუფად: სოციალურად დაუცველი მოსახლეობა, ინდივიდები დაბალი ხელფასით და ინდივიდები მაღალი ხელფასით. საკვლევი სუბიექტებიდან სოციალურად დაუცველი იყო 41, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 7 პირს, ხოლო 34 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი სუბიექტებიდან 126 იყო დაბალი ხელფასით, მათგან 24 პირს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 102 ინდივიდი არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი

საანესთეზიო საშუალების მიმართ. საკვლევი სუბიექტებიდან 283 იყო მაღალი ხელფასით, მათგან 55 პირს აღენიშნა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 228 ინდივიდი არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ. დაბალი ხელფასის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.08$; P მნიშვნელობა - 0.77; Odds Ratio = 0.9; 95 % CI: 0.32 – 2.17. მაღალი ხელფასის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.13$; P მნიშვნელობა - 0.72; Odds Ratio = 0.8; 95 % CI: 0.33 – 1.97. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული პაციენტების ეკონომიკურ მდგომარეობაზე.

გენეტიკური პროფილები: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს HLA/KIR გენეტიკურ პროფილებს ჰომოზიგოტური და ჰეტეროზიგოტური სახით. საკვლევი სუბიექტებიდან 217 პირს აღენიშნებოდა HLAC1C2 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 32 პირს, ხოლო 185 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი სუბიექტებიდან 169 პირს აღენიშნებოდა HLAC1C1 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 41 პირს, ხოლო 128 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი სუბიექტებიდან 64 პირს აღენიშნებოდა HLAC2C2 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 13 პირს, ხოლო 51 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. HLAC1C1-ის შემთხვევაში $\chi^2 = 5.61$; P მნიშვნელობა - 0.01; Odds Ratio = 1.8; 95 % CI: 1.11 – 3.11. HLAC2C2-ის შემთხვევაში $\chi^2 = 1.14$; P მნიშვნელობა - 0.28; Odds Ratio = 1.5; 95 % CI: 0.7 – 2.98. შესაბამისად, გენეტიკური პროფილი - HLAC1C1 სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ დამოკიდებულია HLA ჰომოზიგოტურ პროფილზე - HLAC1C1. რაც შეეხება KIR სისტემას, საკვლევი სუბიექტებიდან 120 პირს აღენიშნებოდა KIR2DL2/2DL3 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 13 პირს, ხოლო 107 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი სუბიექტებიდან 69 პირს აღენიშნებოდა KIR2DL2/2DL2 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 17 პირს, ხოლო 52 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი სუბიექტებიდან 261 პირს აღენიშნებოდა

KIR2DL3/2DL3 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 56 პირს, ხოლო 205 ინდივიდს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. KIR2DL2/2DL2-ის შემთხვევაში $\chi^2 = 6.26$; P მნიშვნელობა - 0.01; Odds Ratio = 2.7; 95 % CI: 1.2 – 6.05. KIR2DL3/2DL3-ის შემთხვევაში $\chi^2 = 6.26$; P მნიშვნელობა - 0.01; Odds Ratio = 2.2; 95 % CI: 1.19 – 4.43. შესაბამისად, გენეტიკური პროფილები - KIR2DL2/2DL2 და KIR2DL3/2DL3 სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადები აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ დამოკიდებულია KIR ჰომოზიგოტურ პროფილებზე - KIR2DL2/2DL2 და KIR2DL3/2DL3.

ამგვარად, შეგვიძლია შევაჯამოთ სტატისტიკურად დამუშავებული შედეგები:

ბივარიაციული ანალიზით დადგინდა, რომ ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ ალერგიის განვითარება დაკავშირებულია სხვადასხვა ტიპის ალერგიულ გამოვლინებებთან პაციენტების დედასა და სისხლით ნათესავებში, წამლისმიერ ალერგიასთან, კვებით და მედიკამენტურ ალერგიასთან, თანმხლებ ინფექციურ დაავადებებთან. მულტივარიაციული ანალიზით (ლოჯისტიკური რეგრესია) დადგინდა, რომ ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარება დაკავშირებულია ალერგიის არსებობასთან პაციენტის მშობლებში (გამოვლენილი ერთ-ერთ მათგანში მაინც), ინფექციის არსებობასთან და სპეციფიკურ HLA/KIR პროფილებთან. HLA და KIR ლაბორატორიული შედეგები დაჯგუფებულია 3-3 გენოტიპად. ორივე მათგანის შემთხვევაში აღმოჩნდა, რომ ჰომოზიგოტური პროფილი (ანუ ერთი და იგივე ტიპის ორივე კოპიის არსებობა) ხელს უწყობს ალერგიული რეაქციის განვითარებას (ცხრილი №10).

ცხრილი №10.

ალერგიული რეაქციების განვითარების რისკ-ფაქტორების სტატისტიკური ანალიზი

		ალერგიული რეაქცია		სულ	კი%	არა%	Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
		კი	არა							Lower	Upper
სქესი	მამრობითი	37	156	193	43.02	42.86	0.0008	0.97	1.0	0.62	1.62
	მდედრობითი	49	208	257	56.98	57.14					

		86	364	450	100.00	100.00					
ალერგიული დედა	კი	28	67	95	32.56	18.41	8.37	0.004	2.1	1.26	3.59
	არა	58	297	355	67.44	81.59					
		86	364	450	100.00	100.00					
ალერგიული მამა	კი	19	62	81	22.09	17.03	1.21	0.27	1.4	0.76	2.44
	არა	67	302	369	77.91	82.97					
		86	364	450	100.00	100.00					
ალერგია ნათესაობაში	კი	24	63	87	27.91	17.31	5.01	0.02	1.8	1.059	3.17
	არა	62	301	363	72.09	82.69					
		86	364	450	100.00	100.00					
მედიკამენტური ალერგია	კი	31	54	85	36.05	14.84	20.4	<0.001	3.2	1.89	5.47
	არა	55	310	365	63.95	85.16					
		86	364	450	100.00	100.00					
ალერგია ლატექსზე	კი	5	9	14	5.81	2.47	2.57	0.1	2.4	0.72	7.45
	არა	81	355	436	94.19	97.53					
		86	364	450	100.00	100.00					
კვებითი ალერგია	კი	26	61	87	30.23	16.76	8.1	0.004	2.1	1.24	3.66
	არა	60	303	363	69.77	83.24					
		86	364	450	100.00	100.00					
ალერგია კოსმეტიკაზე	კი	4	11	15	4.65	3.02	0.57	0.45	1.6	0.42	4.89
	არა	82	353	435	95.35	96.98					
		86	364	450	100.00	100.00					
ალერგია გარემო ფაქტორებზე	კი	24	79	103	27.91	21.70	1.52	0.22	1.4	0.81	2.37
	არა	62	285	347	72.09	78.30					
		86	364	450	100.00	100.00					
ალერგიული შოკი ანამნეზში	კი	4	6	10	4.65	1.65	2.89	0.08	2.9	0.71	10.84
	არა	82	358	440	95.35	98.35					
		86	364	450	100.00	100.00					
არასასურველი წამლისმიერი რეაქცია ანამნეზში	კი	25	76	101	29.07	20.88	2.68	0.1	1.5	0.9	2.62
	არა	61	288	349	70.93	79.12					
		86	364	450	100.00	100.00					

ორსულობა	კი	12	45	57	13.95	12.36	0.16	0.69	1.1	0.56	2.24
	არა	74	319	393	86.05	87.64					
		86	364	450	100.00	100.00					
ქრონიკული დაავადებები	კი	19	72	91	22.09	19.78	0.23	0.63	1.1	0.64	2.02
	არა	67	292	359	77.91	80.22					
		86	364	450	100.00	100.00					
ინფექციური დაავადებები	კი	15	28	43	17.44	7.69	7.65	0.006	2.5	1.26	4.96
	არა	71	336	407	82.56	92.31					
		86	364	450	100.00	100.00					
ეკონომიკური მდგომარეობა	სოციალურად დაუცველი	7	34	41	8.14	9.34					
	დაბალი ხელფასით	24	102	126	27.91	28.02	0.08	0.77	0.9	0.32	2.17
	მაღალი ხელფასით	55	228	283	63.95	62.64	0.13	0.72	0.8	0.33	1.97
		86	364	450	100.00	100.00					
HLA	C1C2	32	185	217	37.21	50.82					
	C1C1	41	128	169	47.67	35.16	5.61	0.01	1.8	1.11	3.11
	C2C2	13	51	64	15.12	14.01	1.14	0.28	1.5	0.7	2.98
		86	364	450	100.00	100.00					
KIR	2DL2/2DL3	13	107	120	15.12	29.40					
	2DL2/2DL2	17	52	69	19.77	14.29	6.26	0.01	2.7	1.2	6.05
	2DL3/2DL3	56	205	261	65.12	56.32	6.26	0.01	2.2	1.19	4.43
		86	364	450	100.00	100.00					

სულ გამოკვლეული 450 პაციენტიდან 20. 8 % აღმოჩნდა ალერგიული გარკვეული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ. მიღებული შედეგებით დადგინდა, რომ ლოკალური საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიის განვითარების დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს: სხვადასხვა სახის ალერგიული დაავადებები პაციენტის მშობლებსა (დედა - შანსთა თანაფარდობა - Odds Ratio (OR): 2.1; 95 % სარწმუნოების ინტერვალი - Confidence Interval (CI): 1.26 – 3.59) და სისხლით ნათესავებში (Odds Ratio (OR): 1.8; 95 % Confidence Interval (CI): 1.059 – 3.17) , მედიკამენტური ალერგია (Odds Ratio (OR): 3.2; 95 % Confidence Interval (CI): 1.89 – 5.47), კვებითი ალერგია (Odds Ratio (OR): 2.1; 95 % Confidence Interval (CI): 1.24 – 3.66) , ასევე თანმხლები ინფექციური დაავადებები (Odds Ratio (OR): 2.5; 95 % Confidence Interval (CI): 1.26 – 4.96), და სპეციფიკური HLA/KIR პროფილები (HLAC1C1 - Odds Ratio (OR): 1.8; 95 % Confidence Interval (CI): 1.11 – 3.11 ; KIR2DL2/2DL2 -

Odds Ratio (OR): 2.7; 95 % Confidence Interval (CI): 1.2 – 6.05 ; KIR2DL3/2DL3 - Odds Ratio (OR): 2.2; 95 % Confidence Interval (CI): 1.19 – 4.43).

ამგვარად, დადგინდა, რომ ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების განვითარება დამოკიდებულია როგორც გენეტიკურ (ოჯახური ისტორია, იმუნოგენეტიკური პროფილები), ასევე შემენილ (თანმდევი ინფექციური დაავადებები) ფაქტორებზე.

მიღებულმა შედეგებმა მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა იმუნოგენეტიკური ფაქტორების შესწავლაში, რომლებიც დაკავშირებულია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებულ ალერგიულ რეაქციებთან, რაც დაგვეხმარება პრევენციული და სამკურნალო სტრატეგიების შემუშავებაში. შესწავლილი საკითხების გარკვევამ მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა ისეთი უმნიშვნელოვანესი პრობლემების გადაწყვეტის საქმეში, როგორიცაა მედიკამენტური ალერგიის თავიდან აცილება. HLA/KIR ალელების ასოციაციების გამოყენება კლინიკურად მნიშვნელოვანია, როგორც: 1. გამორიცხვის ტესტი; 2. დამხმარე დიაგნოსტიკური ტესტი.

უკანასკნელი წლების მანძილზე გენოტიპური ტექნოლოგიების მხრივ მრავალი წინსვლა აღინიშნება, თუმცა იგი კლინიკური თვალსაზრისით ჯერჯერობით არ არის გამოყენებული. მათი გამოყენებისათვის საჭიროა საერთაშორისო სამეცნიერო საზოგადოებამ გააგრძელოს წინსვლა, შეაგროვოს ბიოლოგიური ნიმუშები, რომლებიც იქნება გამოყენებული დნმ-ის ვარიაციების გამოსავლენად წამლის არასასურველი რეაქციების თავიდან აცილების მიზნით. აღნიშნული კვლევით დადგინდა სხვადასხვა რისკ-ფაქტორების ასოციაცია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებით განპირობებულ ალერგიულ რეაქციებთან. მან შესაძლებელია საფუძველი ჩაუყაროს სხვადასხვა პათოლოგიების იმუნოგენეტიკურ შესწავლას საქართველოში, აგრეთვე გენების გადანაწილება შესაძლოა გამოყენებულ იქნას პოპულაციის სპეციფიურობის დადგენაში.

1. კვლევით მიღებული ძირითადი შედეგები

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები ფართოდ გამოიყენება მედიცინის სხვადასხვა სფეროში. დღესდღეობით, მსოფლიო მასშტაბით ყოველდღიურად ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების დაახლოებით 6 მილიონამდე დოზა გამოიყენება. მათ მიმართ ხშირია არასასურველი რეაქციების განვითარება, თუმცა მათგან IgE-დამოკიდებული ჭეშმარიტი ალერგიული რეაქციები იშვიათია. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ალერგიული რეაქციების სიხშირე ზოგადად წამლისმიერი არასასურველი რეაქციების დაახლოებით 1 პროცენტზე ნაკლებს შეადგენს. სტომატოლოგები და მედიცინის სფეროს სხვადასხვა წარმომადგენლები საკმაოდ ხშირად იყენებენ ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებს. სტომატოლოგიურ პაციენტთა დაახლოებით 2.5-დან 10 % მდე აღნიშნავს გარკვეული სახის არასასურველი რეაქციის განვითარებას ლოკალური საანესთეზიო საშუალების გამოყენებისას, რომელთაც თავად პაციენტები უწოდებენ ხშირ შემთხვევაში „ალერგიულ რეაქციებს“, თუმცა ამ არასასურველ რეაქციათა უმრავლესობა არა იმუნოლოგიური ბუნებისაა.

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების ქიმიური აგებულება: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები შედგება 3 ნაწილისგან. ეს არის არომატული რგოლი, რომელიც დაკავშირებულია ესთერული ან ამიდური კავშირით მეორეულ ან მესამეულ ამინო ჯგუფთან. ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები იყოფა: ბენზოის მჟავას ესთერები (პიპეროკაინი, ბენზოკაინი, ქლოროპროკაინი, პროკაინი, ტერაკაინი, კოკაინი) და ამიდის წარმოებულები (მეპივაკაინი, ლიდოკაინი, ბუპივაკაინი, არტიკაინი, როპივაკაინი, პრილოკაინი).

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული არასასურველი რეაქციების კლასიფიკაცია: აუცილებელია იმ პაციენტების დეტალური ანამნეზის შეკრება, ვისაც წარსულში აღენიშნება რაიმე სახის არასასურველი რეაქციის განვითარების ეპიზოდი ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების გამოყენებისას. დიფერენციული დიაგნოზის ჩატარება ალერგიულ რეაქციებსა და სხვა სახის წამლის გვერდით ეფექტებს შორის გარკვეულ სირთულეს წარმოადგენს სისტემური სიმპტომების არსებობისას, როგორცაა მაგალითად, სუნთქვის გაძნელება, შეშუპება, რადგან მსგავსი სიმპტომები შესაძლოა განპირობებული იყოს მრავალი სხვადასხვა მექანიზმით. ასეთი შემთხვევების არსებობისას დიაგნოსტიკა ემყარება ძირითადად ანამნეზის შეკრებასა და კანის სინჯების ჩატარებას. საბედნიეროდ, ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების

მიმართ განვითარებული არასასურველი რეაქციების უმრავლესობა არა-იმუნოლოგიური ბუნებისაა. ისინი ძირითად შემთხვევებში განვითარებულია შიშის, მღელვარების, ზედმეტი დოზირების, სწრაფი შეწოვის, სისხლძარღვში არასწორად შეყვანის გამო. თუმცა უნდა აღინიშნოს ის ფაქტიც, რომ ხშირ შემთხვევაში ალერგიული და არალერგიული არასასურველი წამლისმიერი რეაქციების დიფერენციული დიაგნოსტიკა საკმაოდ რთულია სიმპტომების გადაფარვის გამო. ამიტომ არსებობს შემთხვევები, როდესაც ადგილობრივი ანესთეზიის ჩატარებისას შესაძლო ალერგიის განვითარების რისკის გამო უპირატესობა ენიჭება ზოგადი ანესთეზიის ჩატარებას.

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მოქმედების მექანიზმი:

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების შეყვანა ხდება კანქვეშა ქსოვილში. ამ ჯგუფის პრეპარატები იწვევს გარშემო მდებარე სისხლძარღვების დილატაციას სიმპათიკური ნერვების ბლოკირების გზით. მაღალი კონცენტრაციით შეყვანისას ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები ნერვული უჯრედებისადმი ციტოტოქსიკურად მოქმედებს.

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული სისტემური რეაქციები: სისტემური რეაქციები, რომლებიც ვითარდება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების შეყვანისას მოიცავს: ფსიქოსომატურ რეაქციებს, ტოქსიკურ რეაქციებსა და იდიოსინკრაზიული რეაქციებს.

განვიხილოთ თითოეული მათგანი. არასასურველი რეაქციებიდან ყველაზე ხშირია ფსიქოსომატური რეაქციები, რომელიც ძირითადად გვხვდება სტომატოლოგიური მანიპულაციების მიმდინარეობისას. ეს უკანასკნელი კი ძირითადად დაკავშირებულია პაციენტების ფსიქოლოგიურ მღელვარებასთან. სწორედ ამგვარმა ემოციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ქოშინი, ჰიპერვენტილაცია და ისეთი სიმპტომიმეტიკური ნიშნები, როგორიცაა ტაქიპნოე, ტაქიკარდია, დიაფორეზი და ჰიპერტენზია. ზოგიერთ პაციენტში შესაძლოა აღინიშნებოდეს პარესთეზიები, რაც არ არის დამახასიათებელი ჭეშმარიტი ალერგიული რეაქციებისათვის. შემდეგი რეაქცია, რომელიც ასევე ხშირად გვხვდება სტომატოლოგიური მანიპულაციების დროს და წარმოადგენს არასასურველ რეაქციას, არის ვაზოვაგალური რეაქციები. მას ახასიათებს ბრადიკარდია განსხვავებით სისტემური ალერგიული რეაქციისგან, რომლის დროსაც აღინიშნება ტაქიკარდია, ქავილი, ერითემა და ურტიკარიული გამონაყარი კანზე. რაც შეეხება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების ტოქსიკურ რეაქციებს, იგი ძირითადად გვხვდება არასათანადო სისხლძარღვშიდა ინექციისას, ასევე მისი დიდი დოზით მიღებისა და სწრაფი შეწოვისას. ასეთ შემთხვევებში სიმპტომები ძირითადად ვითარდება სწრაფად და ზიანდება

ცენტრალური ნერვული და გულ-სისხლძარღვთა სისტემა. ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანებისას შესაძლოა აღინიშნოს მოუსვენრობა, ტრემორი, დამბლა. დოზების გაზრდისას შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ცენტრალური ნერვული სისტემის დეპრესიას, რომელიც შესაძლოა კომითაც კი დასრულდეს. კარდიოვასკულური სიმპტომები კი მოიცავს ისეთ ნიშნებს, როგორიცაა მიოკარდიუმის კუმშვადობისა და გამტარებლობის დარღვევა, რომელიც შესაძლოა გამოვლინდეს ატრიოვენტრიკულური ბლოკითა და ასისტოლიით. მიოკარდიუმის კუმშვადობის დაქვეითება და პერიფერიული ვაზოდილატაცია შესაძლოა საკმაოდ სწრაფად დასრულდეს შოკური მდგომარეობით. რაც შეეხება იდიოსინკრაზიულ რეაქციებს, როგორც ცნობილია, იგი არ წარმოადგენს წამლის ფარმაკოლოგიურ ეფექტს და გვხვდება მხოლოდ გარკვეულ ინდივიდებში.

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული იდიოსინკრაზიული რეაქციებიდან აღსანიშნავია მეტჰემოგლობინემია, რომელიც გვხვდება ისეთი ლოკალური საანესთეზიო საშუალებების გამოყენებისას, როგორიცაა მაგალითად, პრილოკაინი, ბენზოკაინი და არტიკაინი. პაციენტებს, რომელთაც აღნიშნებათ ჰემოგლობინოპათია და გლუკოზო-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტი მიეკუთვნებიან მაღალ რისკს. მკურნალობა კი მოიცავს გამომწვევი აგენტის მოცილებას და ჟანგბადის მიწოდებას, რათა შემცირდეს მეტჰემოგლობინის რაოდენობა.

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული იმუნოლოგიური რეაქციები: გელისა და კუმბსის კლასიფიკაციის მიხედვით, ანაფილაქსია მიეკუთვნება პირველი ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციას, რომელიც სიცოცხლისათვის სახიფათო მდგომარეობით შესაძლოა გართულდეს. ანთების მედიატორების გამოყოფა (როგორიცაა ჰისტამინი, ლეიკოტრიენები, ციტოკინები და პროტეაზები) კლინიკურად იწვევს ისეთი სიმპტომების წარმოშობას, როგორიცაა ქავილი, ურტიკარია, ბრონქოსპაზმი, ჰიპოტენზია, ანგიონევროზული შეშუპება. აღნიშნული მოვლენები ძირითადად ვითარდება გამომწვევი აგენტის მოქმედებიდან რამდენიმე წუთში. როდესაც აღნიშნული მდგომარეობა გამოწვეულია IgE-ს არსებობით, ადგილი აქვს ანაფილაქსიურ რეაქციას. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ მსგავსი სიმპტომები შესაძლოა განვითარდეს მასტოციტების დეგრანულაციის შედეგად, რომელიც მოიცავს არა IgE დამოკიდებულ რეაქციებს და მას ეწოდება ანაფილაქტოიდური რეაქციები. მედიკამენტებს, რომლებიც ძირითად შემთხვევებში იწვევს ანაფილაქტოიდურ რეაქციებს, მიეკუთვნება ოპიატები, მიორელაქსანტები, ვანკომიცინი და იოდშემცველი რადიოკონტრასტული საშუალებები. მეოთხე ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები კი

დაყოვნებული ხასიათისაა. იგი განპირობებულია არა ანტისხეულებით, არამედ T ლიმფოციტებით. სენსიბილიზირებულ ორგანიზმში სიმპტომები ძირითადად ვითარდება ანტიგენის მოქმედებიდან 12-48 საათის შემდეგ. ასეთ შემთხვევებში ძირითად კლინიკურ ნიშნებს წარმოადგენს ქავილი, კანზე ერითემა, პაპულებისა და ვეზიკულების წარმოქმნა. ქრონიკული მიმდინარეობისას კი აღინიშნება ლიქენიფიკაცია და ექსკორიაციები კანზე. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები საკმაოდ ხშირად იწვევს მეოთხე ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების განვითარებას. აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ გარდა ამ ჯგუფის პრეპარატებისა, კონტაქტურ დერმატიტს ასევე ხშირად იწვევს ადგილობრივი ანტიმიკრობული საშუალებები, სულფონამიდები და სხვა პარა-ამინო ჯგუფის შემცველი საშუალებები. კონტაქტური დერმატიტის შეფასება კანის სინჯებითა და პროვოკაციული ტესტებით არ ხდება, რადგან იგი არ მოიცავს IgE რეაქციებს. ამგვარი დერმატიტის შეფასება კლინიკურ სურათთან ერთად ხდება აპლიკაციური ტესტების გამოყენებით, როდესაც გამოწვევი აგენტი თავსდება კანზე 48-96 საათის განმავლობაში. პაციენტის ანამნეზთან ერთად დამახასიათებელი გამონაყრის არსებობა ადასტურებს კონტაქტური დერმატიტის დიაგნოზს.

გარკვეული პრობლემები, რომელიც გვხვდება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ალერგიული რეაქციების დროს:

ჯვარედინი რეაქტიულობა: ქიმიური აგებულების მიხედვით ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები იყოფა ორ ჯგუფად: ამიდური და ესთერული. ალერგიული რეაქციები ძირითადად ვითარდება ესთერული ტიპის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების შემთხვევაში, რაც განპირობებულია პარა-ამინო ჯგუფის შემცველობით, რომელიც მნიშვნელოვან ალერგენს წარმოადგენს. სწორედ ამიტომ უკანასკნელ პერიოდში უპირატესობა ენიჭება ამიდური ჯგუფის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების გამოყენებას. ჯვარედინი რეაქტიულობა ესთერული ჯგუფის ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებს შორის დასტურდება აპლიკაციური სინჯებით. ამიდური ჯგუფისა და ესთერული ჯგუფის ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებს შორის ჯვარედინი რეაქტიულობის შემთხვევები არ ფიქსირდება. ასევე ძალიან იშვიათად შეიძლება აღინიშნოს ჯვარედინი რეაქტიულობა უშუალოდ ამიდური ჯგუფის ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებს შორის. ამ დროს დიაგნოზის დადასტურების მიზნით აუცილებელია მოხდეს პროვოკაციული ტესტის ჩატარება.

არასრულფასოვანი ანტიგენები: სრულფასოვანი ანტიგენის მოლეკულური წონა მერყეობს 10-20 კილოდალტონს შორის. მათ შეუძლიათ გამოიწვიონ IgE დამოკიდებული

იმუნური პასუხი დამოუკიდებლად. მათ შორისაა მაგალითად, ინსულინი და ჰეპარინი. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების წონა კი 200 – 300 დალტონია, ამიტომ ისინი არასრულფასოვან ანტიგენებს წარმოადგენენ, ისევე, როგორც ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკები და ფენიტოინი. არასრულფასოვანი ანტიგენები კი ცნობილია ჰაპტენის დასახელებით. ისინი აუცილებლად უნდა დაუკავშირდნენ გადამტან ცილას (მაგალითად, ალბუმინს), რათა გამოიწვიონ იმუნური პასუხი. ჰაპტენ-ცილის კომპლექსის წარმოქმნის შემდეგ იგი აღიქმება უცხოდ და შესაძლებელია იმუნური პასუხის გამოწვევა.

ეპინეფრინი: წამლისმიერი არასასურველი რეაქციების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს ეპინეფრინი, რომელსაც შეიცავს ზოგიერთი ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალება დანამატის სახით. კლინიკური ნიშნები, რომლებიც ეპინეფრინის გამოყენებასთანაა დაკავშირებული, მოიცავს გახშირებულ გულისცემას, მღელვარებას, თავის ტკივილს. სისხლძარვთა შემავიწროებელი საშუალება, როგორცია ადრენალინი, ემატება ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებას სისტემური შეწოვის შესამცირებლად, ასევე იგი ახანგრძლივებს ანესთეზიის ეფექტს. შესაბამისად, ზოგიერთ ინდივიდში შესაძლოა შეგვხვდეს ადრენალინის ისეთი გვერდითი ეფექტები, როგორიცაა ჰიპერტენზია, ტაქიკარდია, არითმია და მიოკარდიული იშემიაც კი. ასევე აღნიშნული სიმპტომები შესაძლოა მეორადად განვითარდეს შიშისა და მღელვარების გამო ენდოგენური კატექოლამინების გამოყოფის გამო. თუმცა მიჩნეულია, რომ ეპინეფრინის შემცველობა ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებში არ აღინიშნება იმ დოზით, რომ გამოიწვიოს მნიშვნელოვანი ჰემოდინამიკური ცვლილებები. თუმცა აღსანიშნავია ამგვარი სიმპტომების არსებობა პაციენტთა გარკვეულ ჯგუფში.

შემნახველები: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული არასასურველი რეაქციების ერთ-ერთ მიზეზს ასევე წარმოადგენს შემნახველების არსებობა ამ ჯგუფის პრეპარატებში, შემნახველები ძირითადად გვხვდება არტიკაინის, ლიდოკაინის, მეპივაკაინის, პრილოკაინისა და ბუპივაკაინის მრავალჯერად სინჯარებში, რომელიც ხშირად გამოიყენება სხვადასხვა პროფილის ექიმებისა და სტომატოლოგების მიერ.

პარაბენები: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების შემადგენლობაში ხშირ შემთხვევებში შედის პარაბენი (მეთილპარაბენი), რომელიც წარმოადგენს ბაქტერიოსტატულ აგენტს და ძირითადად გვხვდება ესთერის ჯგუფის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების შემადგენლობაში. მის ძირითად კლინიკურ გამოვლინებას წარმოადგენს კონტაქტური დერმატიტი, რომელიც ძირითადად განპირობებულია

პარამაინო ბენზომჟავას წარმოებულებით. მნიშვნელოვანია, რომ იგი შედის ლოსიონების, კოსმეტიკური და მზისგან დამცავი საშუალებების შემადგენლობაში, ამიტომ აღნიშნულ ფაქტს მნიშვნელობა ენიჭება ანამნეზის შეკრებისას სენსიბილიზაციის გასათვალისწინებლად. მეთილპარაბენი, რომელიც ესთერული და ამიდური ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების შემნახველს წარმოადგენს, ასევე მეტაბოლიზდება პარამაინო ბენზომჟავად. ზოგიერთ შემთხვევაში მეთილპარაბენი იწვევს ანაფილაქტოიდურ რეაქციებს ვაზოაქტიური ნივთიერებების გამოყოფის შედეგად. პარაბენი არ გვხვდება ერთჯერადი გამოყენების ამპულებში. ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებში შემავალი მეტა-ქსილენი (რომელიც გვხვდება მეპივაკაინში, ლიდოკაინსა და ბუპივაკაინში) ასევე ითვლება ალერგიის შესაძლო გამომწვევ ანტიგენურ დეტერმინანტად. არტიკაინი მის ნაცვლად შეიცავს თიოფენის წარმოებულს, თუმცა ეს მოსაზრება ჰიპოთეზის დონეზეა.

სულფიტები: სულფიტები (ძირითადად ბისულფიტი და მეტაბისულფიტი) ანტიოქსიდანტებია, რომელიც ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებში გამოიყენება ისეთი სისხლძარღვთა შემავიწროებელი საშუალებების სტაბილიზაციისთვის, როგორიცაა მაგალითად, ეპინეფრინი. ის გვხვდება არტიკაინის, ბუპივაკაინის, ლიდოკაინის, მეპივაკაინისა და პრილოკაინის მრავალჯერადი გამოყენების ამპულებში. ვინაიდან ასეთი პრეპარატები შეიცავს როგორც ვაზოკონსტრიქტორებს, ასევე სულფიტებს, რთულდება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ალერგიული რეაქციების დროს დამნაშავე აგენტის გამოვლენა. მნიშვნელოვანია, რომ საინჰალაციო მეტაბისულფიტი იწვევს ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობის (პირველ წამში) შემცირებას ასთმის მქონე პაციენტებში. იგი უკავშირდება მგრძნობიარე ნერვის დაბოლოებას და იწვევს ბრონქების შევიწროებას (ისევე, როგორც მოქმედებს ბრადიკინინი). მეტაბისულფიტი იწვევს მასტოციტების დეგრანულაციას არა IgE- დამოკიდებული მექანიზმით. სულფიტები შედის ზოგიერთი საკვების შემადგენლობაშიც. ამიტომ პაციენტებში, რომელთაც ანამნეზში აღნიშნებათ კვებითი ალერგიის ნიშნები სულფიტების შეცველ პროდუქტებზე, მიზანშეწონილია სიფრთხილით მოხდეს ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების გამოყენება.

ალერგია ლატექსზე: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული ალერგიული რეაქციების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს ალერგია ლატექსზე. ლატექსი, რომელსაც შეიცავს სტომატოლოგიური და სხვა მანიპულაციების დროს გამოყენებული რეზინის ხელთათმანები, შესაძლოა აღმოჩნდეს

კონტაქტური დერმატიტის გამომწვევი მიზეზი, რაც ლატექსზე ალერგიის ერთ-ერთი ძირითადი გამოვლინებაა. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ლატექსს შეუძლია დაუყოვნებელი ტიპის ალერგიული რეაქციის განვითარებაც. ასეთ შემთხვევაში ლატექსის ანტიგენი შესაძლოა აღმოჩენილ იქნას დენტალური პრეპარატების კარტრიჯის დგუშში. შესაბამისად, ერთჯერადი გამოყენების სტომატოლოგიური კარტრიჯები ლატექსზე ალერგიის შემთხვევაში გაცილებით უსაფრთხოდ ითვლება.

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიის საეჭვო შემთხვევებში პაციენტების მართვა: ამ შემთხვევაში ყველაზე მნიშვნელოვანია დენტალური ანამნეზის შეკრება. აუცილებელია სამედიცინო ისტორიებისა და ჩანაწერების გადამოწმება დენტალური ინფორმაციის მისაღებად. ასეთი ანამნეზის შეკრებით შესაძლებლობა გვექნება დიფერენცირება მოვახდინოთ ფსიქოსომატური, ვაზომოტრული და ალერგიული რეაქციების. როდესაც ვერ ხერხდება ალერგიული და არა ალერგიული რეაქციების ერთმანეთისგან დიფერენცირება, აუცილებელია ალერგოლოგთან რეფერალი. დაყოვნებული ტიპის კანისმიერი სიმპტომების არსებობისას, რომელიც მიუთითებს მეოთხე ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციაზე, ნაჩვენებია აპლიკაციური სინჯების ჩატარება. ხოლო როდესაც ადგილი აქვს დაუყოვნებელ რეაქციებს და სიმპტომები ვითარდება სწრაფად, უნდა ჩატარდეს კანის სინჯები (პრიკ-ტესტირება და კანშიგა სინჯები). სწორედ ამ ტიპის გამოკვლევებით ექიმი ალერგოლოგი ახდენს რეაქციათა დიფერენცირებას და პაციენტისათვის სათანადო მედიკამენტის შერჩევას. არ არის სასურველი, რომ პრეპარატები შეიცავდნენ ვაზოკონსტრიქტორებსა და შემნახველებს. მაგალითად, ეპინეფრინმა რიგ შემთხვევებში შესაძლოა გამოიწვიოს ცრუ-დადებითი და ცრუ-უარყოფითი შედეგები. ამიდური ჯგუფის ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებს შორის ჯვარედინი რეაქტიულობის შემთხვევები გაცილებით იშვიათია, ვიდრე ესთერის ტიპის ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების დროს. მას შემდეგ რაც ცნობილი გახდება, რომ კანის სინჯი უარყოფითია, შესაძლებელია პროვოკაციის ჩატარება. თუმცა სასურველია, რომ პროვოკაცია ჩატარდეს კანის სინჯების ჩატარებიდან 24-48 საათის შემდეგ, რათა გამორიცხული იყოს მოგვიანებითი ტიპის რეაქციები (ეს მომენტი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ შემთხვევებში, როდესაც პაციენტს ანამნეზში აღენიშნება სიმპტომების გვიანი გამოვლენის დრო). როდესაც კანშიგა ტესტი დადებითია, უნდა შეირჩეს განსხვავებული მედიკამენტი, ხოლო უარყოფითი პროვოკაციული ტესტი გვიდასტურებს მედიკამენტის უსაფრთხოებას კონკრეტულ ინდივიდში.

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების რისკ-ფაქტორების დასადგენად ჩატარებული კვლევის სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებულ იქნა SPSS მონაცემთა ბაზა. უნივარიაციული ანალიზით გამოვლინდა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ გამოვლენილი ალერგიული რეაქციების შესაძლო რისკ-ფაქტორები. მულტივარიაციული ანალიზით კი (ლოჯისტიკური რეგრესია) დადგინდა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარების დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორები. ცვლადები, რომელთა სტატისტიკური ანალიზით დადგინდა, რომ P მნიშვნელობა ნაკლებია 0.05-ზე, ჩაითვალა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

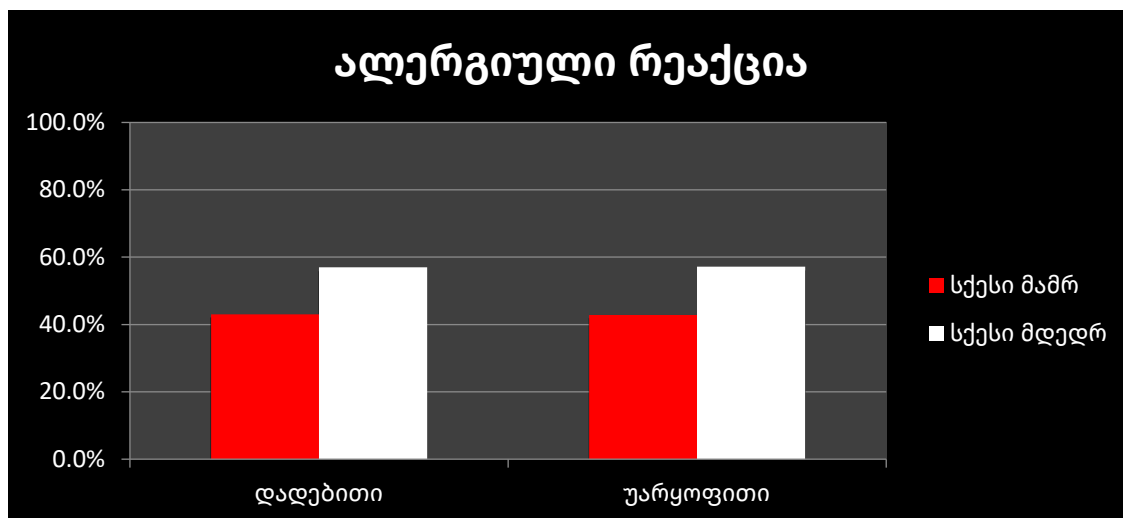
გამოკვლეულ პაციენტთა ნაწილი გამოგზავნილი იყო სხვადასხვა პროფილის ექიმების მიერ, ნაწილმა კი თავად მიაკითხა სამედიცინო დაწესებულებას დიაგნოსტიკის ჩატარების მიზნით. პაციენტების გარკვეულ ნაწილს ანამნეზში აღენიშნებოდა წამლის მიმართ განვითარებული არასასურველი რეაქცია წარსულში, ზოგიერთ მათგანს - უშუალოდ ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ გაურკვეველი სახის რეაქცია, ზოგს კი - სხვადასხვა ჯგუფის მედიკამენტების მიმართ ალერგია. აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ ზოგიერთ მათგანს პირველად ესაჭიროებოდა ადგილობრივი ანესთეზიის გამოყენება სხვადასხვა მიზნით, ზოგიერთს კი - განმეორებით. თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს ის ფაქტიც რომ, როდესაც ხდება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების პირველად გამოყენება, ძირითად შემთხვევაში ორგანიზმი შესაძლოა სენსიბილიზირებული ამ ტიპის ალერგენის მიმართ არ იყოს, შესაბამისად ამ დროს კანის სინჯით IgE დამოკიდებული რეაქციების დადგენა ვერ მოხერხდება. ყველაზე ხშირად ბოლო პერიოდში ხდება არტიკანის გამოყენება სხვადასხვა მანიპულაციების ჩატარებისას. მნიშვნელოვანია ის ფაქტიც, რომ პაციენტების უმეტესობას, რომელთაც ანამნეზში აღენიშნებათ ალერგიული რეაქცია სხვადასხვა მედიკამენტების მიმართ, არ არიან სათანადოდ ინფორმირებულები, რაც არასწორ მიდგომას წარმოადგენს. წამლისმიერი ალერგიის ან ნებისმიერი არასასურველი რეაქციის შემთხვევაში პაციენტმა აუცილებელია იცოდეს დამნაშავე მედიკამენტის საერთაშორისო დასახელება, რათა მოხდეს მისი გამოყენების თავიდან აცილება სიცოცხლისათვის საშიში რეაქციების თავიდან ასაცილებლად. კვლევის დიაგნოსტიკისას სისტემური სიმპტომები და ანაფილაქტოიდური ნიშნები პაციენტების მხრიდან არ დაფიქსირებულა. მნიშვნელოვანი და საყურადღებოა ისეთი პაციენტები, რომელთაც ანამნეზში აღენიშნებათ წამლის გამოყენებისას გენერალიზებული კანისმხრივი სიმპტომების გამოვლენა და ჰიპოტენზია,

რადგან ამ პაციენტებში კანის სინჯების ჩატარებაც გარკვეულ რისკებთან ასოცირდება. ასევე აღსანიშნავია დაუყოვნებელი და დაყოვნებული ტიპის რეაქციების ერთდრული გამოვლენის შესაძლებლობა. ზემოთ აღწერილი მდგომარეობების გათვალისწინებით დღესდღეობით პაციენტები ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების გამოყენების წინ მიმართავენ ალერგოლოგს წინასწარი გამოკვლევის მიზნით, მიუხედავად იმისა აქვთ თუ არა ანამნეზში რაიმე სახის არასასურველი რეაქცია მედიკამენტის მიმართ. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიული რეაქციების იშვიათი განვითარების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ ამ ჯგუფის პრეპარატები დაბალი მოლეკულური წონისაა და იმუნური პასუხის გამოსაწვევად აუცილებელია ცილასთან საერთო კომპლექსის წარმოქმნა.

განვიხილოთ აღნიშნული კვლევის თითოეული რისკ-ფაქტორი და მიღებული შედეგები:

სქესი: კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 193 მამაკაცმა, მათგან 37 მამაკაცს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 156 მამაკაცს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.0008$; P მნიშვნელობა - 0.97; Odds Ratio = 1.0; 95 % CI: 0.62 – 1.62. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ გამოდგა. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 257 ქალბატონმა, მათგან ალერგიული რეაქცია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 49 ქალბატონს, ხოლო 208 ქალბატონს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. შესაბამისად, ალერგიული რეაქცია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ დაუდგინდა მამაკაცთა 43.02 %-ს, ხოლო ქალბატონთა 56.98 %-ს. მამაკაცთა 42. 86 პროცენტი და ქალბატონთა 57.14 % ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ არ აღმოაჩნდა ალერგიული. შესაბამისად, ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული პაციენტის სქესზე.

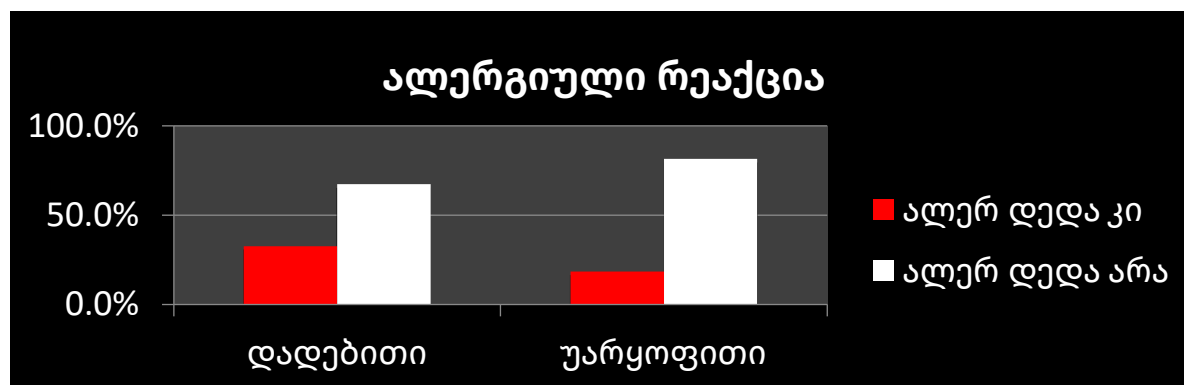
დიაგრამა №1. ალერგიული რეაქციის არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ სქესის მიხედვით



Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
0.0008	0.97	1.0	0.62	1.62

ალერგიულია პაციენტის დედა: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ალერგიულ გამოვლინებებს, რომელიც აღინიშნება პაციენტის მშობლებში (ამ შემთხვევაში გამოვლენილი დედის მხრივ). ეს ალერგიული მდგომარეობებია: კვებითი ალერგია, მედიკამენტური ალერგია, სეზონური ალერგია, ბრონქული ასთმა, ალერგიული რინიტი, ალერგიული კონიუნქტივიტი, ქრონიკული ურტიკარია-ანგიონევროზული შეშუპება, კონტაქტური ალერგიული დერმატიტი, ატოპური დერმატიტი. საკვლევი სუბიექტებიდან 95 პირს ჰყავდა ალერგიული დედა, მათგან 32.56 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 18.41 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 355 პირს არ ჰყავდა ალერგიული დედა, მათგან 67.44 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 81.59 % არ აღმოაჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 8.37$; P მნიშვნელობა - 0.004; Odds Ratio = 2.1; 95 % CI: 1.26 – 3.59. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ პაციენტების დედის ალერგოლოგიური ანამნეზი 2-ჯერ ზრდის ადგილობრივი ანესთეტიკების მიმართ ალერგიის განვითარების რისკს.

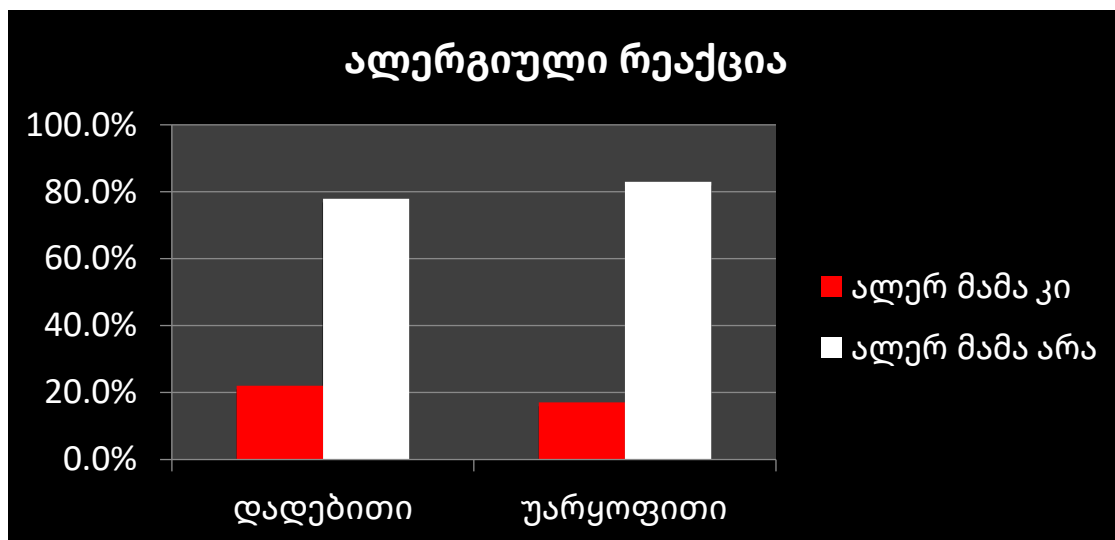
დიაგრამა №2. ალერგიული რეაქციის არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტის დედის ალერგოლოგიური ანამნეზის მიხედვით



Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
8.37	0.004	2.1	1.26	3.59

ალერგიულია პაციენტის მამა: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ალერგიულ გამოვლინებებს, რომელიც აღინიშნება პაციენტის მშობლებში (ამ შემთხვევაში გამოვლენილი მამის მხრივ). ეს ალერგიული მდგომარეობებია: კვებითი ალერგია, მედიკამენტური ალერგია, სეზონური ალერგია, ბრონქული ასთმა, ალერგიული რინიტი, ალერგიული კონიუნქტივიტი, ქრონიკული ურტიკარია-ანგიონევროზული შეშუპება, კონტაქტური ალერგიული დერმატიტი, ატოპური დერმატიტი. საკვლევი სუბიექტებიდან 81 პირს ჰყავდა ალერგიული მამა, მათგან 22.09 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ, ხოლო 17.03 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 369 პირს არ ჰყავდა ალერგიული მამა, მათგან 77.91 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ, ხოლო 82.97 % არ აღმოაჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 1.21$; P მნიშვნელობა - 0.27; Odds Ratio = 1.4; 95 % CI: 0.76 – 2.44. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ არ არის დამოკიდებული პაციენტის მამის ალერგოლოგიურ ანამნეზზე.

დიაგრამა №3. ალერგიული რეაქციის არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტის მამის ალერგოლოგიური ანამნეზის მიხედვით

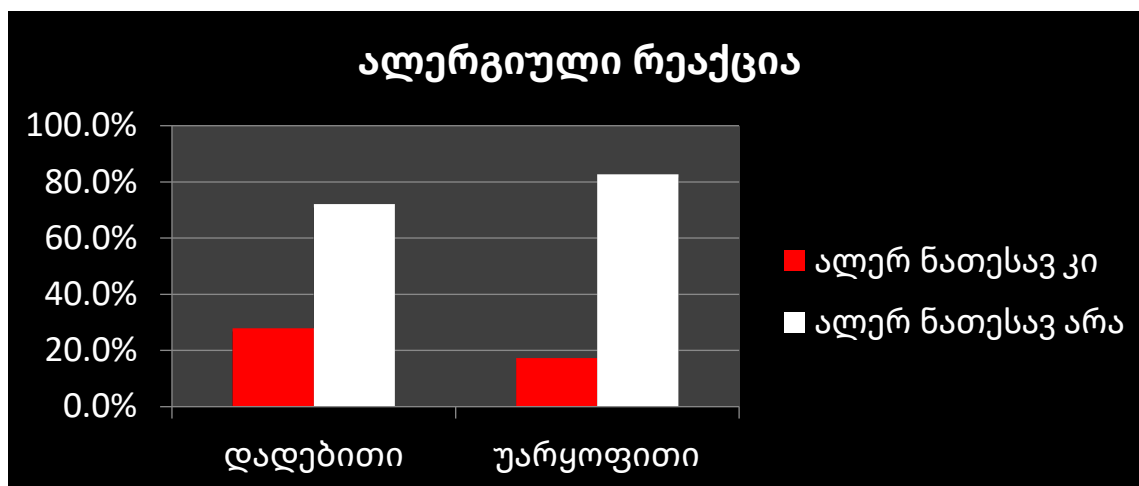


Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
1.21	0.27	1.4	0.76	2.44

ალერგია პაციენტის სისხლით ნათესავებში: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ალერგიულ გამოვლინებებს, რომელიც აღინიშნება პაციენტის სისხლით ნათესავებში (ბებია, ბაბუა, და, ძმა, დეიდა, ბიძა და ა.შ). ეს ალერგიული მდგომარეობებია: კვებითი ალერგია, მედიკამენტური ალერგია, სეზონური ალერგია, ბრონქული ასთმა, ალერგიული რინიტი, ალერგიული კონიუნქტივიტი, ქრონიკული ურტიკარია-ანგიონევროზული შეშუპება, კონტაქტური ალერგიული დერმატიტი, ატოპური დერმატიტი. საკვლევი სუბიექტებიდან 87 პირს ჰყავდა ალერგიული ნათესავი, მათგან 27.91 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 17.31 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 363 პირს არ ჰყავდა ალერგიული ნათესავი, მათგან 62 პირს 72.09 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 82.69 % არ აღმოაჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 5.01$; P მნიშვნელობა - 0.02; Odds Ratio = 1.8; 95 % CI: 1.059 – 3.17. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად

სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ პაციენტის სისხლით ნათესავების ალერგოლოგიური ანამნეზი 1.8-ჯერ ზრდის ადგილობრივი ანესთეტიკების მიმართ ალერგიის განვითარების რისკს.

დიაგრამა №4. ალერგიული რეაქციის არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტის სისხლით ნათესავებში ალერგოლოგიური ანამნეზის მიხედვით



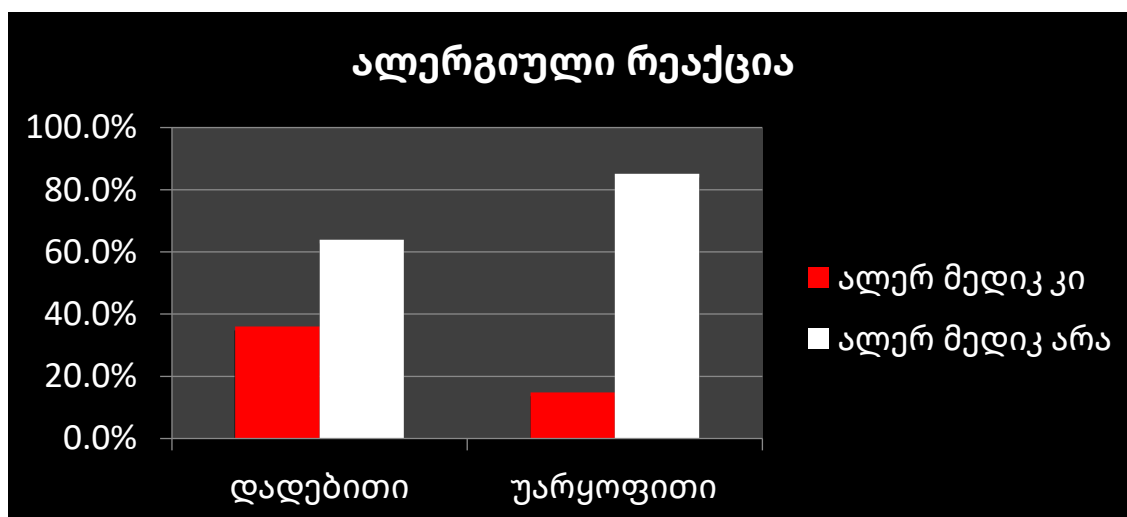
Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
5.01	0.02	1.8	1.059	3.17

მედიკამენტური ალერგია: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ჯგუფის მედიკამენტების მიმართ გამოვლენილ სხვადასხვა ტიპის ალერგიულ რეაქციებს. მათ შორისაა როგორც დაუყოვნებელი, ასევე დაყოვნებული ტიპის რეაქციები; განვითარების მექანიზმის მიხედვით კი როგორც იმუნოგლობულინ E, ასევე არა IgE, და არაიმუნოლოგიური მექანიზმებით განპირობებული რეაქციები. საკვლევ სუბიექტებს მედიკამენტური ალერგია აღენიშნებოდათ სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკების მიმართ (პენიცილინი, ცეფალოსპრონი, ტეტრაციკლინი, მაკროლიდი, ფტორქინოლონი), ასევე სხვადასხვა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების, საანესთეზიო საშუალებების, მიორელაქსანტების, ეპილეფსიის საწინააღმდეგო მედიკამენტების, რადიოკონტრასტული საშუალებების მიმართ. საკვლევ სუბიექტებიდან 85 პირს აღენიშნებოდა მედიკამენტური ალერგია, მათგან 36.05 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 54 ინდივიდს 14.84 %-ს

ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 365 პირს არ აღენიშნებოდა მედიკამენტური ალერგია, მათგან 63.95 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 85.16 % არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ.

მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 20.4$; P მნიშვნელობა < 0.001 ; Odds Ratio = 3.2; 95 % CI: 1.89 – 5.47. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ პაციენტის ანამნეზში არსებული მედიკამენტური ალერგია 3-ჯერ ზრდის ადგილობრივი ანესთეტიკების მიმართ ალერგიის განვითარების რისკს.

დიაგრამა №5. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში მედიკამენტური ალერგიით

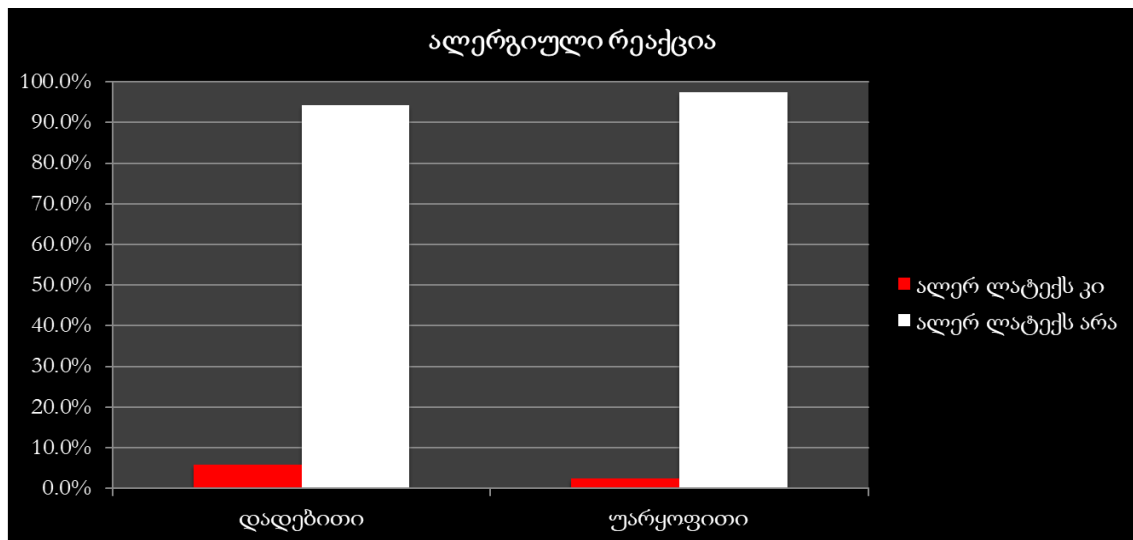


Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
20.4	<0.001	3.2	1.89	5.47

ალერგია ლატექსზე: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ტიპის ალერგიულ გამოვლინებებს და მნიშვნელოვანია ის ფაქტიც, რომ ლატექსზე ალერგიას ახასიათებს ჯვარედინი რეაქციები სხვა ალერგენებთან, როგორიცაა მაგალითად, ბანანი, ნესვი, კივი, ატამი, პომიდორი და სხვა. მიმართ. საკვლევი სუბიექტებიდან 14 პირს აღენიშნებოდა ალერგია ლატექსზე, მათგან 5.81 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 2.47 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო

საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 436 პირს არ აღნიშნებოდა ალერგია ლატექსზე, მათგან 94.19 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 97.53% არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 2.57$; P მნიშვნელობა - 0.1; Odds Ratio = 2.4; 95 % CI: 0.72 – 7.45. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული ლატექსზე ალერგიასთან პაციენტებში.

დიაგრამა № 6. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ალერგიით ლატექსზე

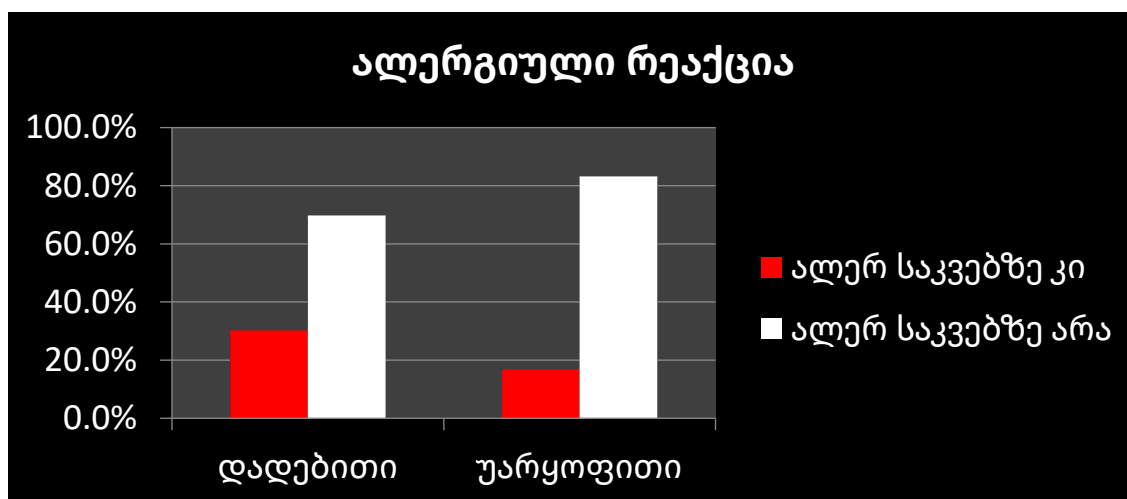


Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
2.57	0.1	2.4	0.72	7.45

კვებითი ალერგია: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ტიპის ალერგიულ გამოვლინებებს, მათ შორის დაუყოვნებელ და დაყოვნებულ რეაქციებს განსხვავებული საკვები პროდუქტების მიმართ, როგორიცაა სხვადასხვა სახეობის ხორცი, ბოსტნეული, რძის პროდუქტები, ხილი და ა. შ. საკვლევი სუბიექტებიდან 87 პირს აღნიშნებოდა კვებითი ალერგია, მათგან 30.23%-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 16.76 %-ს ალერგია ადგილობრივი

საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 363 პირს არ აღენიშნებოდა კვებითი ალერგია, მათგან 69.77 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 83.24 % არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 8.1$; P მნიშვნელობა - 0.004; Odds Ratio = 2.1; 95 % CI: 1.24 – 3.66. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ კვებითი ალერგია პაციენტებში 2-ჯერ ზრდის ადგილობრივი ანესთეტიკების მიმართ ალერგიის განვითარების რისკს.

დიაგრამა №7. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში კვებითი ალერგიით

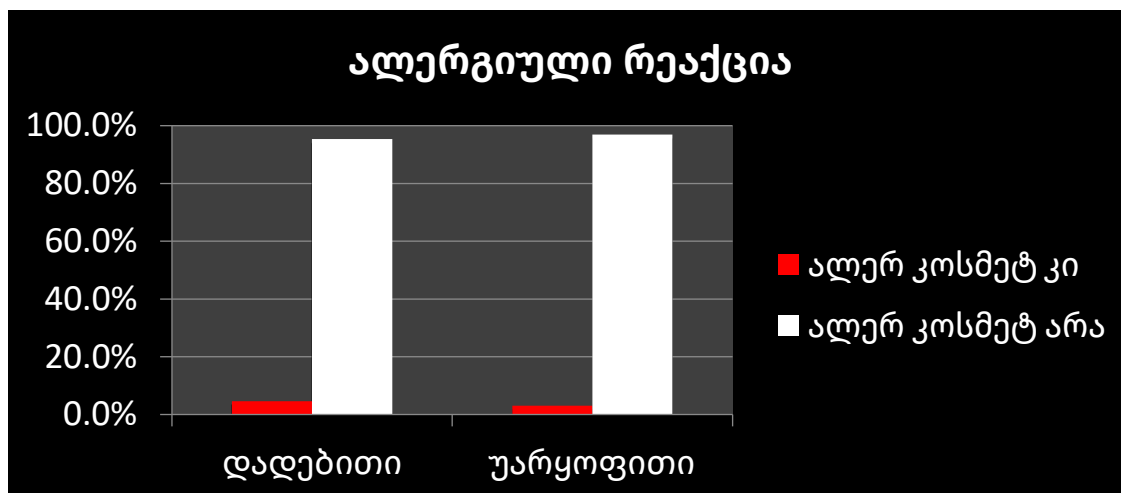


Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
8.1	0.004	2.1	1.24	3.66

ალერგია კოსმეტიკური საშუალებების მიმართ: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს განსხვავებული ტიპის ალერგიულ გამოვლინებებს სხვადასხვა კოსმეტიკური საშუალებების გამოყენების დროს. საკვლევი სუბიექტებიდან 15 პირს აღენიშნებოდა ალერგია კოსმეტიკური საშუალებების მიმართ, მათგან 4.65 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 3.02 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 435 პირს არ აღენიშნებოდა ალერგია კოსმეტიკური საშუალებების მიმართ, მათგან 95.35 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 96.98 % არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი

საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.57$; P მნიშვნელობა - 0.45; Odds Ratio = 1.6; 95 % CI: 0.42 – 4.89. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული კოსმეტიკურ საშუალებებზე ალერგიასთან პაციენტებში.

დიაგრამა №8. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ალერგიით კოსმეტიკურ საშუალებებზე

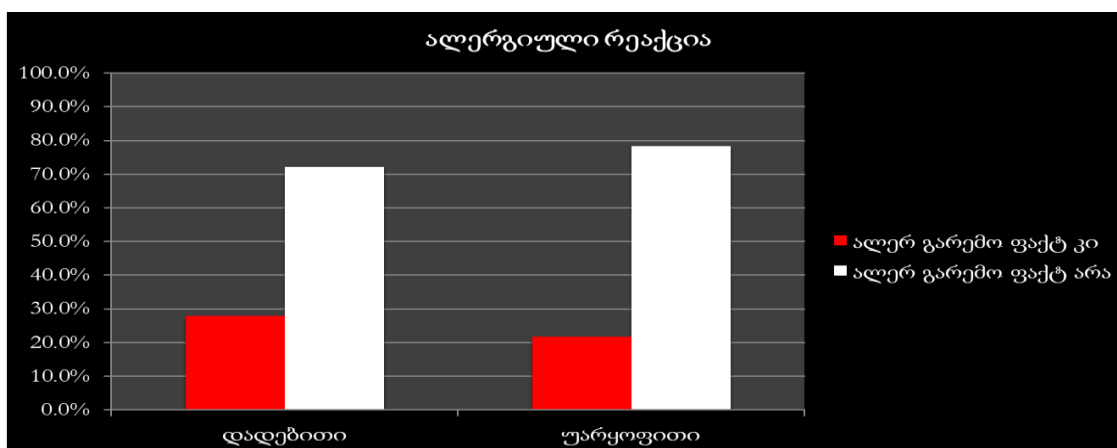


Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
0.57	0.45	1.6	0.42	4.89

ალერგია გარემო ფაქტორების მიმართ: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ტიპის ალერგიულ გამოვლინებებს (ძირითადად სასუნთქი სისტემის მხრივ), რომელიც ვითარდება ოთახის მტვრის, ნესტის სოკოების, სხვადასხვა პერიოდში მოყვავილე მცენარეების, ცხოველების ბეწვისა და სხვა გარემოს ალერგენების მიმართ. საკვლევი სუბიექტებიდან 103 პირს აღენიშნებოდა ალერგია გარემო ფაქტორების მიმართ, მათგან 27.91 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 21.70 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 347 პირს არ აღენიშნებოდა ალერგია გარემო ფაქტორების მიმართ, მათგან 72.09 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 78.30 % არ აღმოაჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 1.52$; P მნიშვნელობა - 0.22; Odds Ratio = 1.4; 95 % CI: 0.81 – 2.37.

შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული გარემო ფაქტორებზე ალერგიასთან პაციენტებში.

დიაგრამა №9. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ალერგიით გარემო ფაქტორებზე



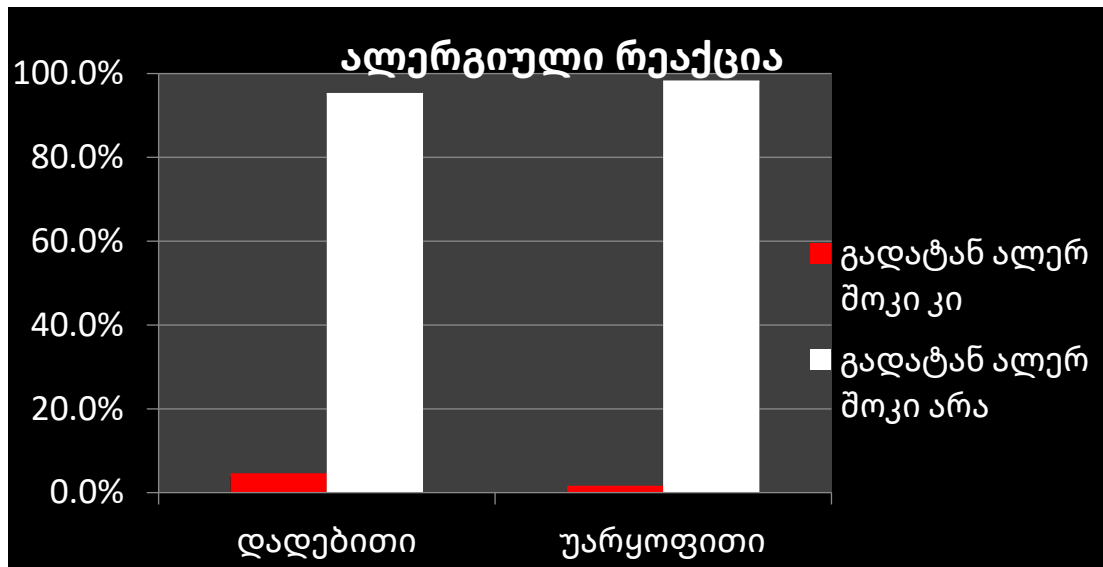
Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
1.52	0.22	1.4	0.81	2.37

ალერგიული შოკის არსებობა ანამნეზში: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს

ანაფილაქსიური და ანაფილაქტოიდური შოკის არსებობას პაციენტის ანამნეზში სხვადასხვა ალერგენის მიმართ, როგორცაა მაგალითად, ანტიბიოტიკები, მწერის ნაკბენი და ა.შ. საკვლევი სუბიექტებიდან 10 პირს აღენიშნებოდა ალერგიული შოკი ანამნეზში, მათგან 4.65 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 1.65 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 440 პირს არ აღენიშნებოდა ალერგიული შოკი ანამნეზში, მათგან 95.35 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 98.35 % არ აღმოჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 2.89$; P მნიშვნელობა - 0.08; Odds Ratio = 2.9; 95 % CI: 0.71 – 10.84. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული

რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული ალერგიული შოკის არსებობასთან პაციენტების ანამნეზში.

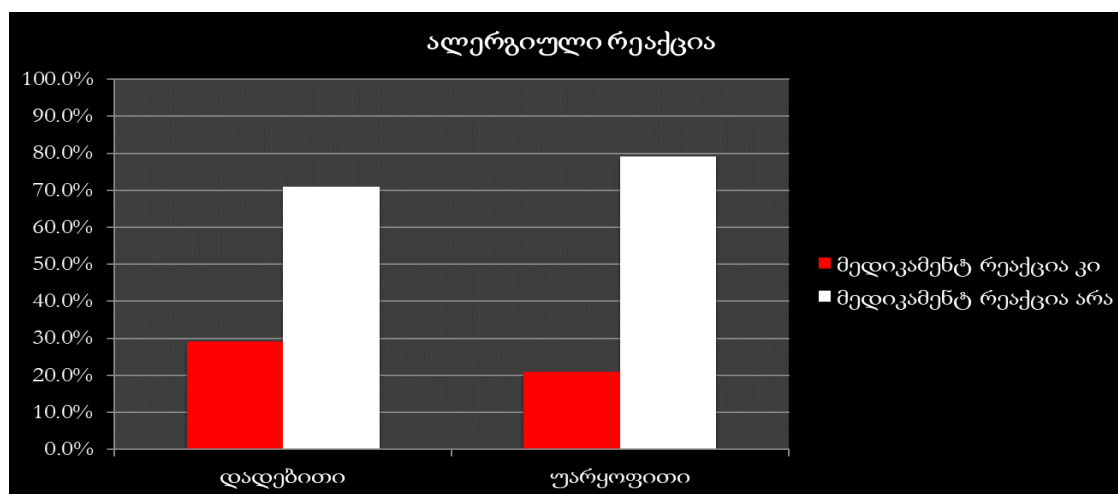
დიაგრამა №10. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ანამნეზში გადატანილი ალერგიული შოკით



Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
2.89	0.08	2.9	0.71	10.84

წამლის არასასურველი რეაქციის არსებობა ანამნეზში: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს წამლის არასასურველ რეაქციებს, რომელიც მიეკუთვნება A და B ტიპის რეაქციებს. საკვლევი სუბიექტებიდან 101 პირს აღენიშნებოდა წამლის არასასურველი რეაქციის არსებობა ანამნეზში, მათგან 29.07 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 20.88 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი ინდივიდებიდან 349 პირს არ აღენიშნებოდა წამლის არასასურველი რეაქციის არსებობა ანამნეზში, მათგან 70.93 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 79.12 % არ აღმოაჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 2.68$; P მნიშვნელობა - 0.1; Odds Ratio = 1.5; 95 % CI: 0.9 – 2.62. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული წამლის არასასურველი რეაქციის არსებობასთან პაციენტების ანამნეზში.

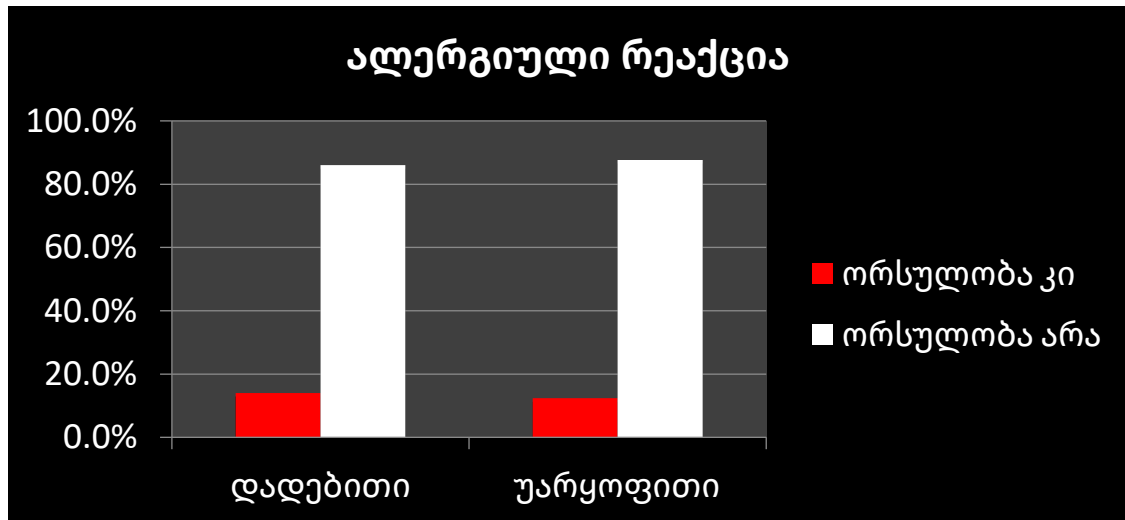
დიაგრამა №11. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ანამნეზში მედიკამენტების მიმართ არასასურველი რეაქციებით.



Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
2.68	0.1	1.5	0.9	2.62

ორსულობა: აღნიშნული მდგომარეობის დროს ხშირია ალერგიული ფონის ცვლილება. ორსულობის დროს კანის სინჯების ჩატარებაც გარკვეულწილად რისკებთან ასოცირდება, სწორედ ამიტომ ამ დროს უფრო მეტად ნაჩვენებია ინტრავენურად ანალიზის ჩატარება. საკვლევი სუბიექტებიდან 57 პირი იყო ფეხმძიმედ, მათგან 13.95 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ, ხოლო 12.36 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ არ დაუდგინდა. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.16$; P მნიშვნელობა - 0.69; Odds Ratio = 1.1; 95 % CI: 0.56 – 2.24. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ არ არის დამოკიდებული ორსულობაზე

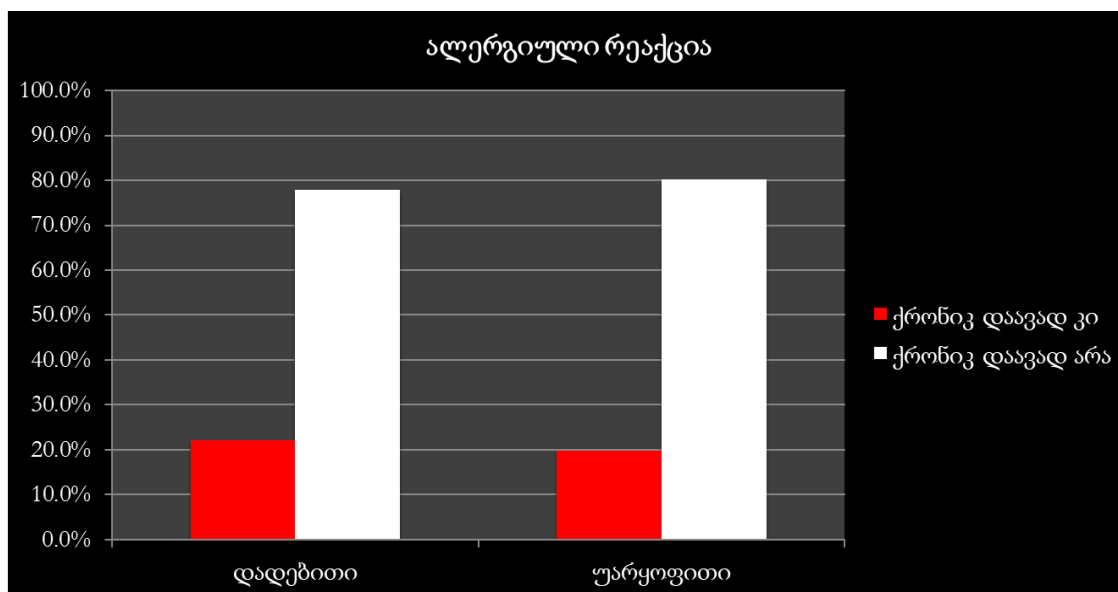
დიაგრამა №12. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ორსულ პაციენტებში



Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
0.16	0.69	1.1	0.56	2.24

ქრონიკული დაავადებები: აღნიშნული რისკის-ფაქტორი მოიცავს სხვადასხვა ქრონიკულ დაავადებებს, როგორცაა მაგალითად, გულის უკმარისობა, თირკმელკენჭოვანი დაავადება, გასტრიტი, ქოლევსტიტი, ჰიპოთირეოზი, ვარიკოზი, ბრონქიტი, ტონზილიტი, რინიტი, ართრიტი და სხვა. საკვლევი სუბიექტებიდან 91 პირს აღნიშნებოდა ქრონიკული დაავადებები, მათგან 22.09 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 19.78 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.23$; P მნიშვნელობა - 0.63; Odds Ratio = 1.1; 95 % CI: 0.64 – 2.02. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული ქრონიკული დაავადებების არსებობასთან პაციენტებში.

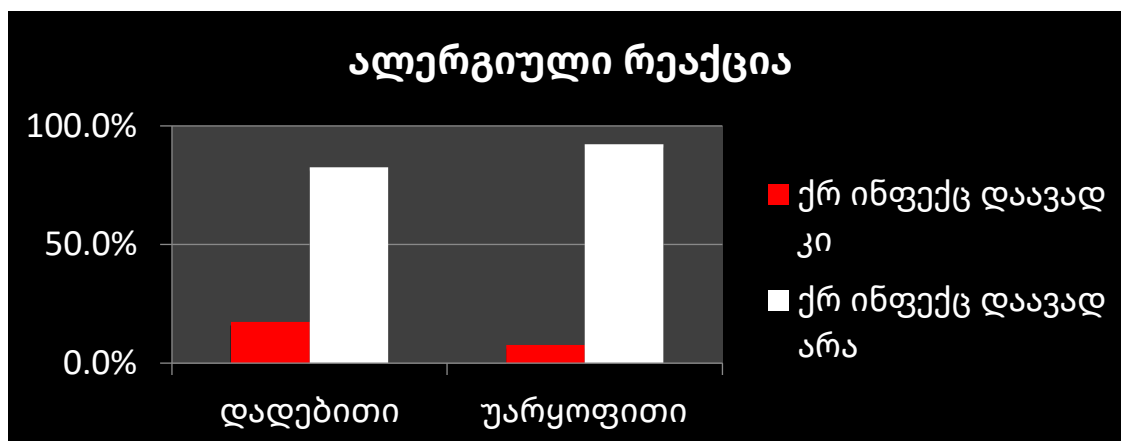
დიაგრამა №13. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ქრონიკული დაავადებებით



Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
0.23	0.63	1.1	0.64	2.02

ინფექციური დაავადებები: აღნიშნული რისკის-ფაქტორი მოიცავს ისეთ ინფექციურ დაავადებებს, როგორიცაა ჰერპერს-ვირუსი, ებშტეინ-ბარის ვირუსი, B და C ჰეპატიტის ვირუსი, ასევე ბავშვთა ასაკის ინფექციებს (როგორიცაა მაგალითად, წითურა, წითელა, ყბაყურა, ჩუტყვავილა და სხვა). საკვლევი სუბიექტებიდან 43 პირს აღნიშნებოდა ინფექციური დაავადებები, მათგან 17.44 %-ს აღმოაჩნდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 7.69 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. მოცემული რისკის ფაქტორის შემთხვევაში $\chi^2 = 7.65$; P მნიშვნელობა - 0.006; Odds Ratio = 2.5; 95 % CI: 1.26 – 4.96. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ ინფექციური დაავადებების არსებობა პაციენტებში 2.5-ჯერ ზრდის ადგილობრივი ანესთეტიკების მიმართ ალერგიის განვითარების რისკს.

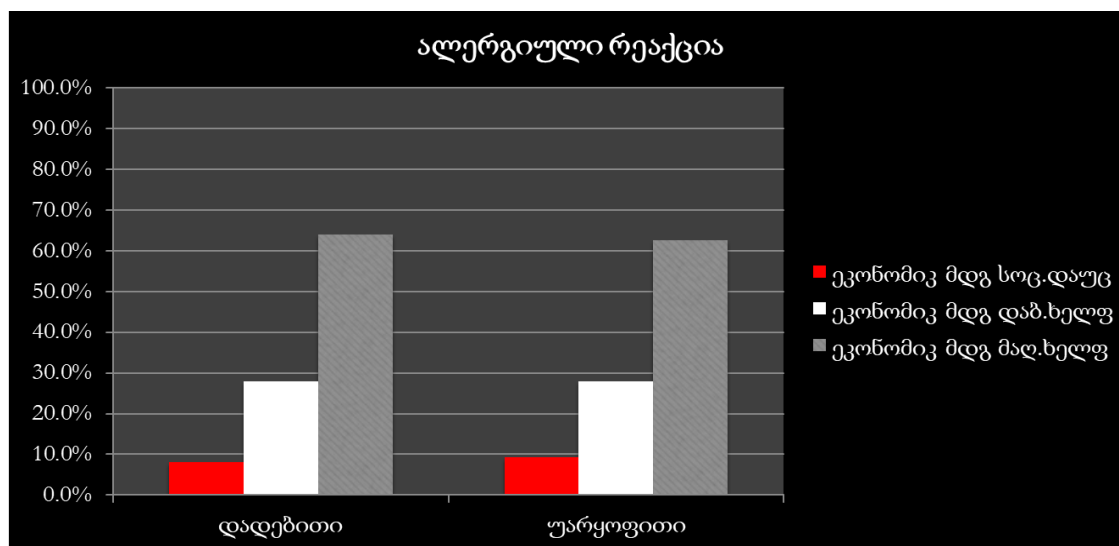
დიაგრამა №14. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ინფექციური დაავადებებით



Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
7.65	0.006	2.5	1.26	4.96

ეკონომიკური მდგომარეობა. აღნიშნული რისკის ფაქტორის მიხედვით საკვლევი სუბიექტები დაიყო 3 ჯგუფად: სოციალურად დაუცველი მოსახლეობა, ინდივიდები დაბალი ხელფასით და ინდივიდები მაღალი ხელფასით. საკვლევი სუბიექტებიდან სოციალურად დაუცველი იყო 41, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 8.14 %-ს , ხოლო 9.34 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი სუბიექტებიდან 126 იყო დაბალი ხელფასით, მათგან 27.91 %-ს დაუდგინდა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 28.02 % არ აღმოაჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ. საკვლევი სუბიექტებიდან 283 იყო მაღალი ხელფასით, მათგან 63.95 %-ს აღენიშნა ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ, ხოლო 62.64 % არ აღმოაჩნდა ალერგიული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ. დაბალი ხელფასის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.08$; P მნიშვნელობა - 0.77; Odds Ratio = 0.9; 95 % CI: 0.32 – 2.17. მაღალი ხელფასის შემთხვევაში $\chi^2 = 0.13$; P მნიშვნელობა - 0.72; Odds Ratio = 0.8; 95 % CI: 0.33 – 1.97. შესაბამისად აღნიშნული რისკის ფაქტორი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი არ აღმოჩნდა, ანუ ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ არის დამოკიდებული პაციენტების ეკონომიკურ მდგომარეობაზე.

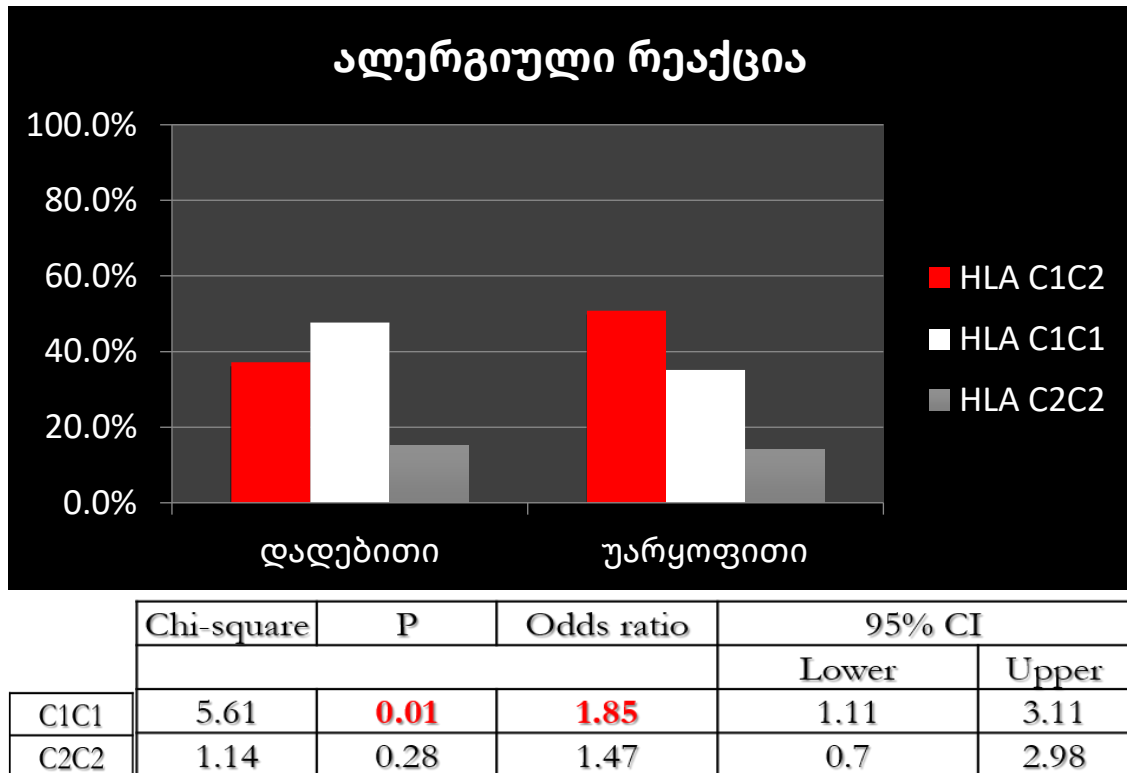
დიაგრამა №15. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში ეკონომიკური მდგომარეობის მიხედვით



	Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
				Lower	Upper
დაბ. ხელვ	0.08	0.77	0.88	0.32	2.17
მაღ. ხელვ	0.13	0.72	0.85	0.33	1.97

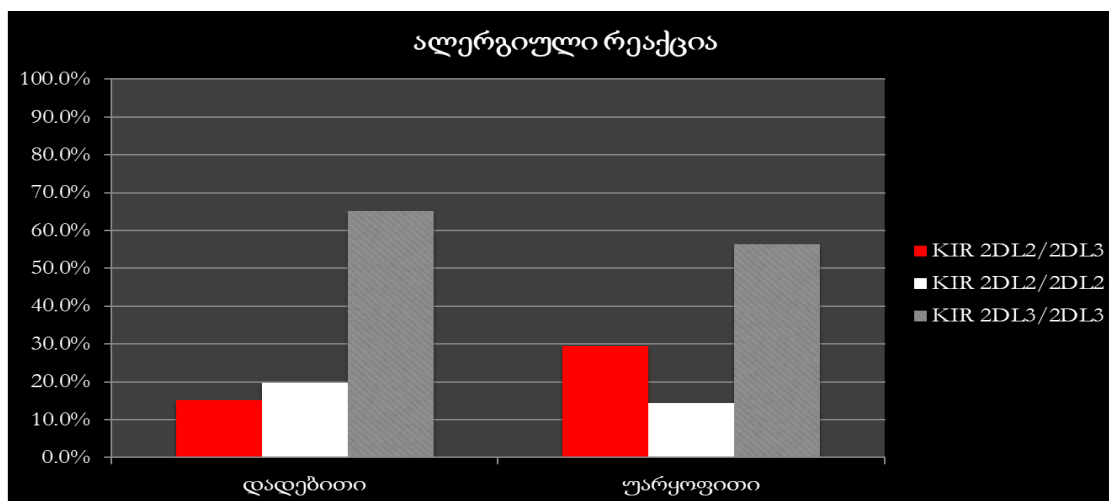
გენეტიკური პროფილები: აღნიშნული რისკის ფაქტორი მოიცავს HLA/KIR გენეტიკურ პროფილებს ჰომოზიგოტური და ჰეტეროზიგოტური სახით. საკვლევი სუბიექტებიდან 217 პირს აღნიშნებოდა HLAC1C2 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 37.21 %-ს, ხოლო 50.82 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი სუბიექტებიდან 169 პირს აღნიშნებოდა HLAC1C1 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 47.67 %-ს, ხოლო 35.16 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი სუბიექტებიდან 64 პირს აღნიშნებოდა HLAC2C2 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ აღმოაჩნდა 15.12 %-ს, ხოლო 51 ინდივიდს 14.01 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ არ დაუდგინდა. HLAC1C1-ის შემთხვევაში $\chi^2 = 5.61$; P მნიშვნელობა - 0.01; Odds Ratio = 1.8; 95 % CI: 1.11 – 3.11. HLAC2C2-ის შემთხვევაში $\chi^2 = 1.14$; P მნიშვნელობა - 0.28; Odds Ratio = 1.5; 95 % CI: 0.7 – 2.98. შესაბამისად, გენეტიკური პროფილი - HLAC1C1 სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადი აღმოჩნდა, ანუ HLA ჰომოზიგოტური პროფილი - HLAC1C1 1.8-ჯერ ზრდის ადგილობრივ ანესთეტიკზე ალერგიის განვითარების რისკს.

დიაგრამა №16. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში HLA პროფილების მიხედვით



რაც შეეხება KIR სისტემას, საკვლევი სუბიექტებიდან 120 პირს აღენიშნებოდა KIR2DL2/2DL3 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ აღმოაჩნდა 15.12 %-ს, ხოლო 29.40 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი სუბიექტებიდან 69 პირს აღენიშნებოდა KIR2DL2/2DL2 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ აღმოაჩნდა 19.77 %-ს, ხოლო 14.29 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ არ დაუდგინდა. საკვლევი სუბიექტებიდან 261 პირს აღენიშნებოდა KIR2DL3/2DL3 პროფილი, მათგან ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ აღმოაჩნდა 65.12 %-ს, ხოლო 56.32 %-ს ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ არ დაუდგინდა. KIR2DL2/2DL2-ის შემთხვევაში $\chi^2 = 6.26$; P მნიშვნელობა - 0.01; Odds Ratio = 2.7; 95 % CI: 1.2 – 6.05. KIR2DL3/2DL3-ის შემთხვევაში $\chi^2 = 6.26$; P მნიშვნელობა - 0.01; Odds Ratio = 2.2; 95 % CI: 1.19 – 4.43. შესაბამისად, გენეტიკური პროფილები - KIR2DL2/2DL2 და KIR2DL3/2DL3 სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლადები აღმოჩნდა, ანუ KIR ჰომოზიგოტური პროფილები - KIR2DL2/2DL2 და KIR2DL3/2DL3 2-ჯერ ზრდის ადგილობრივ ანესთეტიკებზე ალერგიის განვითარების რისკს.

დიაგრამა №17. ალერგიული რეაქციების არსებობა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ პაციენტებში KIR პროფილების მიხედვით



	Chi-square	P	Odds ratio	95% CI	
				Lower	Upper
2DL2/2DL2	6.26	0.01	2.67	1.2	6.05
2DL3/2DL3	6.26	0.01	2.24	1.19	4.43

5.1 კანის ალერგიული სინჯების ჩატარების წესი:

1. პაციენტის შეფასება და დეტალური ანამნეზის შეკრება, რომელიც მოიცავს ინფორმაციას წამლის დასახელებაზე, შეყვანილ დოზაზე, სხვადასხვა შემნახველებისა და ვაზოკონსტრიქტორების არსებობაზე, წარსულში რაიმე სახის არასასურველი რეაქციის არსებობასა და მკურნალობის გზებზე. ასევე მნიშვნელოვანია იმ მედიკამენტების გამოვლენა და აღრიცხვა, რომელსაც იღებს პაციენტი დროის აღნიშნულ პერიოდში. მნიშვნელოვანია კვებითი ალერგიის გათვალისწინება, განსაკუთრებით სულფიტების შემცველი პროდუქტების მიმართ, რადგან ასეთი პაციენტები მაღალი რისკით გამოირჩევიან. აუცილებელია სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი პარამეტრების განსაზღვრა და ძირითადი სისტემების მდგომარეობის შეფასება: ცენტრალური ნერვული სისტემა, გულსისხლძაღვთა სისტემა. სასუნთქი სისტემა, ენდოკრინული სისტემა, გასტროენტეროლოგიური და შარდ-სასქესო სისტემა.
2. პაციენტის მომზადება და მართვა. წინასწარ უნდა მოხდეს თანხმობის რისკებისა და ზიანის მიყენების შესახებ ინფორმაციის მიწოდება. სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი პარამეტრების შემოწმება (არტერიული წნევა, პულსი,

ტემპერატურა). გართულებების არსებობის შემთხვევაში კი გადაუდებელი დახმარების აღმოჩენის შესაძლებლობა და ამ დროს გამოსაყენებელი პრეპარატების ადგილზე განთავსება აუცილებელია.

3. კანის სინჯების დროს გამოყენებული პრეპარატები: მნიშველოვანია, რომ ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალება იყოს თავისუფალი დანამატებისგან, როგორცაა ვაზოკონსტრიქტორები და შემნახველები, თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს ის ფაქტი, რომ ვინაიდან სტომატოლოგიური და სხვა მედიცინის დარგის წარმომადგენლები ძირითადად იყენებენ ისეთ ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებს, რომელიც შეიცავს ეპინეფრინსა და შემნახველებს, სინჯის ჩატარებაც ზოგიერთ შემთხვევაში სასურველია მოხდეს ისეთი კარტიჯების გამოყენებით, რომლებიც შეიცავს აღნიშნულ კომპონენტებს. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები გამოიყენება 1:100 და 1:10 განზავებით, ასევე კანის მგრძნობელობის შესაფასებლად გამოიყენება ჰისტამინი და ფიზიოლოგიური ხსნარი.
4. ინექციის პროცედურა: ძირითად საინექციო ადგილს წარმოადგენს წინამხარი, რომელიც წინასწარ დამუშავებულია ალკოჰოლური ხსნარით. ალერგენები ერთმანეთისგან დაცილებულია 3 მმ-იანი ინტერვალებით. თავდაპირველად კანის სინჯები იწყება პრიკ-ტესტირებით, როდესაც წვეთდება და სპეციალური სკარიფიკატორით კანში შედის ალერგენის განუზავებელი ნაწილი. შედეგის დაკვირვება ხდება 20 წუთის განმავლობაში. მისი უარყოფითი შედეგის არსებობისას, ტარდება კანშიდა ტესტი კანში 0.1 მლ ალერგენის შეყვანითა და პაპულის წარმოქმნით. თავდაპირველად ვიყენებთ 1:100 განზავებას, უარყოფითი პასუხის შემთხვევაში ვიყენებთ 1:10 განზავებას. კანშიგა ტესტის გაკეთებისას ალერგენის 1:100 განზავება ფიზიოლოგიურ ხსნართან საკმაოდ მნიშველოვანია პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ალერგია ანამნეზში. დროის ინტერვალები დაახლოებით 20 წუთიანია. თუმცა უნდა აღინიშნოს ის ფაქტი, რომ ვინაიდან კანშიგა ტესტი მტკივნეულ პროცესს წარმოადგენს და საკმაოდ ხშირია მისი ცრუ-დადებითი შედეგები (პაციენტთა დაახლოებით 8 -15 პროცენტში), ზოგიერთი მეცნიერი არ თვლის მისი ჩატარების აუცილებლობას. უარყოფითი შედეგების არსებობისას ხდება პროვოკაციული სინჯის ჩატარება (მხარზე კანქვეშ ანტიგენის შეყვანა ან სუბლინგვალურად ანტიგენის შეყვანა 1 მლ რაოდენობის მოცულობით). კანქვეშა და სუბლინგვალური ტესტების გამოყენება ბოლო ეტაპზეა

რეკომენდებული, როდესაც კანის სინჯებით ალერგია გამორიცხულია, რადგან იგი გარკვეულ რისკებთან ასოცირდება.

5. შედეგების შეფასება: შედეგების შეფასებისას მნიშვნელოვანია წამლის შეყვანილი დოზის და შეყვანის სიღრმის შეფასება, რომელიც გავლენას ახდენს საბოლოო რეაქციის განვითარებაზე. რეაქციის შეფასება ხდება კანზე არსებული ცვლილებების მიხედვით ერთი პლუსიდან სამი პლუსის ჩათვლით (+, ++, +++). 0 რეაქცია გულისხმობს ინექციის ადგილას ცვლილებების არ არსებობას. + - 1-2 მმ ცვლილებას კანზე, რომელიც გამოხატულია ერთეულით ან პაპულით, ++ - 2-3 მმ ზომის ცვლილება ერთეულით ან პაპულით, ხოლო +++ - 3 მმ ან მეტი დიამეტრის პაპულა ერთეულით.
6. ალერგიული სინჯის შემდგომი ეტაპები: როდესაც კანზე არ გავაქვს რეაქცია, შესაძლებელია, პერორალური გზის გამოყენება ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებაზე ალერგიის დასადგენად. პაციენტთა უსაფრთხოების მიზნით რეკომენდებულია მოხდეს დაკვირვება 1-1.5 საათის განმავლობაში მოგვიანებითი რეაქციების გამორიცხვის მიზნით. რეაქციის არსებობისას კი აუცილებელია მისი სათანადო მკურნალობა და შესაფერისი დახმარების აღმოჩენა. ალერგიული რეაქციის არსებობის შემთხვევაში აუცილებელია პაციენტის მოთავსება ისე, რომ ფეხები იყოს ზემოთ აწეულ მდგომარეობაში არტერიული წნევის შესანარჩუნებლად. უნდა მოხდეს ჟანგბადის მიწოდება, ეპინეფრინის დრული გამოყენება (0.3 – 0.5 მგ კუნთში). ეპინეფრინი იწვევს ბრონქების გაფართოებას ბეტა რეცეპტორების სტიმულაციით და ასევე მისი ინოტროპული და ვაზოკონსტრიქტული თვისებებით ხდება არტერიული წნევის შენარჩუნება. დიფენჰიდრამინი გამოიყენება (0.5 მგ/კგ წონაზე) ჰიტამინის ეფექტების შესამცირებლად. ასევე გამოიყენება კორტიკოსტეროიდული საშუალება ლიზოსომური მემბრანების სტაბილიზაციისთვის, კაპილარული გამავლობის შესამცირებლად და T ლიმფოციტების დასაბრუნებლად. ბრონქოსპაზმის გაგრძელების შემთხვევაში გამოიყენება ამინოფილინი ინტრავენურად.

6. დისკუსია

საკმაოდ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს კანის სინჯების ჩატარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების გამოყენების წინ. ამ ჯგუფის პრეპარატების გამოყენებისას არსებული რისკისა და მათ მიმართ იშვიათად განვითარებული

ალერგიული რეაქციების გათვალისწინებით, საკმაოდ პრობლემურია აღნიშნული საკითხის გადაწყვეტა, თუ რამდენად მნიშვნელოვანია წინასწარი დიაგნოსტიკური ტესტების ჩატარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების გამოყენების წინ. გასათვალისწინებელია ის გარემოებაც, რომ კანის სინჯები მტკივნეული პროცედურაა, მოითხოვს დროს და ხარჯებთანაა დაკავშირებული. თუმცა ამავე დროს აუცილებელია მათი გამოყენებისას უსაფრთხოება საკმაოდ საშიში რეაქციების თავიდან ასაცილებლად. ზოგიერთი მეცნიერის აზრით, ალერგია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ დაკავშირებულია ზოგად ალერგიულ ფონთან და ისეთ ალერგიულ გამოვლინებებთან, როგორიცაა მაგალითად, კვებითი და მედიკამენტური ალერგია. ზოგიერთი მეცნიერი კი მიიჩნევს, რომ აღნიშნული ტიპის გამოვლენები მიზანშეწონილია ჩატარდეს მხოლოდ იმ შემთხვევებში, როდესაც ადგილი აქვს წარსულში გადატანილ არასასურველ წამლისმიერ რეაქციას. ამ ვითარებების გათვალისწინებით საერთო აზრი და მიდგომა ჯერჯერობით არ არსებობს. კანის სინჯები ევროპულ გაიდლაინებზე დაყრდნობით მოიცავს ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებით განუზავებელ პრიკ-ტესტირების ჩატარებასა და 1:10 განზავებით ჩატარებულ კანშიგა ტესტს, რომელსაც მოსდევს კანქვეშა პროვოკაციული ტესტი. ზოგიერთი მეცნიერის აზრით კი საჭიროა კანშიგა ტესტის ჩატარებისას თავდაპირველად 1:100 განზავების გამოყენება ფიზიოლოგიურ ხსნართან, რაც თავიდან აგვაცილებს კანის გაღიზიანებას. არსებობს რიგი მოსაზრებებისა, რომ კანშიგა ტესტი არ იქნას გამოყენებული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიის შეფასების შემთხვევებში, რადგან მას საკმოდ ხშირად ახასიათებს ცრუ-დადებითი შედეგები. ასევე მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ უარყოფით კანის ტესტს შეუძლია გამორიცხოს IgE დამოკიდებული რეაქციის არსებობა. ასევე არსებობს მოსაზრება კანის სინჯების გარეშე პროვოკაციული ტესტის ჩატარებისა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების გამოყენების წინ.

დიაგნოტიკის პროცესში მნიშვნელოვანია, რომ პაციენტი იყოს ჯანმრთელი, არ აღენიშნებოდეს კანის, რესპირაციული ან სხვა ტიპის რაიმე სიმპტომი. ასევე მნიშვნელოვანია კანის სინჯის ჩატარების წინ პაციენტების მიერ ინფორმირებული თანხმობის გაცნობა და ხელის მოწერა. დიაგნოსტიკის პროცესში სასიცოცხლო ფუნქციების შემოწმება აუცილებელია. ასევე აუცილებელია ყველა იმ საჭირო ატრიბუტების არსებობა, რაც გამოიყენება გართულებების შემთხვევაში დახმარების აღმოსაჩენად. კანის სინჯების ჩატარებისას ასევე მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ

ალერგიის საწინააღმდეგო საშუალებების მიღება უნდა იქნას შეწყვეტილი დაახლოებით 72 საათით ადრე დიაგნოსტიკის პროცედურამდე. ასევე პაციენტი არ უნდა იღებდეს სხვა ჯგუფის ისეთ მედიკამენტებს, რომელიც მოქმედებს ჰისტამინორეცეპტორებზე. კანის სინჯების ჩატარებას ადგილი აქვს მედლების მიერ არსებული გაიდლაინების გათვალისწინებით. კანის სინჯები ტარდება წინამხარზე განუზავებელი ალერგენით, ასევე ხდება ჰისტამინისა და ფიზიოლოგიური ხსნარის გამოყენება დადებითი და უარყოფითი კონტროლის მისაღებად. შედეგების შეფასება კი ხდება დაახლოებით 15 – 20 წუთის შემდეგ. კანის სინჯი მიჩნეულია დადებითად, როდესაც პაპულის დიამეტრი 3 მმ ან მეტია. უარყოფით კანის პრიკ-ტესტირებას კი მოსდევს კანშიგა ტესტი, სადაც ალერგენი განზავებულია ფიზიოლოგიური ხსნარით 1:100 კონცენტრაციით. მისი შედეგიც განხილულია დაახლოებით იმავე ინტერვალში (15 – 20 წუთი). კანშიგა ტესტი მიჩნეულია დადებითად, როდესაც პაპულის დიამეტრი 3 მმ ან მეტია. თუ კანშიგა ტესტიც უარყოფითია, მაშინ დიაგნოსტიკა სრულდება პროვოკაციული სინჯის გამოყენებით (კანქვეშა ან სუბლინგვალური). კანქვეშა პროვოკაციული ტესტის ჩატარებაც ხდება ალერგენის კონცენტრაციის თანდათანობითი გაზრდით 0.1, 0.5 და 1 მლ კონცენტრაციებით ყოველ 30 წუთში. ალერგენის შეყვანა ხდება მხრის მიდამოში. შედეგების შეფასება კი ხდება 30 წუთის შემდეგ. პროვოკაციული ტესტი ითვლება დადებითად, როდესაც სახეზეა ალერგიისთვის დამახასიათებელი ობიექტური სიმპტომები, როგორიცაა კანისმიერი გამოვლინებები (გამონაყარი, შეშუპება), ასევე სისტემური სიმპტომები (რესპირაციული, სისხლძარღვოვანი). პაციენტის დაკვირვება სამედიცინო პერსონალის მეთვალყურეობის ქვეშ გრძელდება ალერგენის შეყვანიდან 2 საათის განმავლობაში. ასევე პაციენტი დაბარებულია მომდევნო დღეს კლინიკაში შესაძლო მოგვიანებითი რეაქციების შესაფასებლად. მნიშვნელოვანია, რომ თუ სიმპტომები ვითარდება პროვოკაციული ტესტის ჩატარებიდან 6 საათზე მეტი დროის გასვლის შემდეგ, რეაქცია უკვე მიეკუთვნება დაყოვნებული ტიპის გამოვლინებას და არა დაუყოვნებელს.

დასკვნა

თანამედროვე ჯანდაცვაში მნიშვნელოვანია კანის სინჯების ჩატარების ეფექტურობის საკითხი, რადგან კანის სინჯების ცრუ-დადებითი შედეგების სიხშირე საკმაოდ მაღალია (პაციენტთა დაახლოებით 10 – 36 პროცენტში). ის შესაძლებელია აღინიშნოს წარსულში

არსებული რეაქციების გარეშე, როდესაც ადგილი აქვს ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების კანშიგა შეყვანას განუზავებლად საკმაოდ მაღალი კონცენტრაციით. ამ შემთხვევაში ადგილი აქვს კანის გაღიზიანებას. ამ ტიპის ცრუ-დადებითი რეაქციების რაოდენობის შემცირება შესაძლებელია მოხდეს ფიზიოლოგიური ხსნარის გამოყენებით და ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების განზავებით 1:100 კანშიგა სინჯისას. ამიტომ კანის სინჯების ჩატარებისას მიზანშეწონილია მოხდეს განზავებების თანდათანობითი შემცირება (თავდაპირველად 1:100, შემდეგ 1:10 თანაფარდობით მედიკამენტი ფიზიოლოგიურ ხსნართან). რაც შეეხება პროვოკაციულ სინჯს, იგი გამოიყენება განზავებული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების შეყვანით კანქვეშ 0.1 ან 1 მლ მოცულობით. ზოგიერთ შემთხვევებში აღწერილია ცრუ-დადებითი შედეგების არსებობა კანში არსებული მასტოციტებიდან ანთების მედიატორების გამონთავისუფლების გამო. როდესაც კანის სინჯით ვლინდება დადებითი შედეგი (პრიკ-ტესტირებით ან კანშიგა ტესტით) პროვოკაციული სინჯის ჩატარება უკუნაჩვენებია. ამ დროს კანის სინჯის ჩატარება ხდება ამიდური ჯგუფის სხვა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ და უნდა მოიძებნოს სათანადო შემცვლელი მედიკამენტი. ამგვარად, წამლისმიერი ალერგიის ოქროს სტანდარტად მიჩნეულია პროვოკაციული ტესტის ჩატარება და წამალ-სპეციფიკური IgE-ს აღმოჩენა.

ამგვარად, პირველი ტიპის ალერგიული რეაქციების განვითარება ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ძალიან იშვიათია. ასეთი რეაქციებისას საკმაოდ რთულია ჭეშმარიტი ალერგიის, ცრუ-დადებითი შედეგებისა და ანაფილაქტოიდური რეაქციების ერთმანეთისგან დიფერენცირება. ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებს აქვს უნარი გამოიწვიოს მასტოციტების დეგრანულაცია, რაც იწვევს ისეთი სიმპტომების გამოვლენას, რომელიც ძალიან ჰგავს IgE დამოკიდებულ რეაქციებს, თუმცა განსხვავებული მექანიზმით მიმდინარეობს. როდესაც საეჭვოა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ ალერგია, პაციენტის გადამისამართება ალერგოლოგთან აუცილებელია, რათა მოხდეს გამომწვევი წამლის იდენტიფიკაცია და საჭიროების შემთხვევაში ალტერნატიული წამლის მოძიება.

დასკვნები:

1. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ განვითარებული გვერდითი რეაქციების უმეტესობა წარმოადგენს არაალერგიულ ფაქტორებს, მათ შორისაა ვაზოვაგალური, ტოქსიკური და იდიოსინკრაზიული რეაქციები. მათ დიფერენციულ დიაგნოსტიკას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება პაციენტების მართვის თვალსაზრისით.

2. დიაგნოსტიკის მიზნით ალერგიული ტესტის ჩატარება საშუალებას იძლევა გამოვლინდეს კონკრეტული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის არსებობა/არარსებობის სტატუსი და განხორციელდეს ალტერნატიული მედიკამენტის შერჩევა საჭიროების შემთხვევაში.
3. HLA/KIR ალელების ასოციაციების გამოყენება კლინიკურად მნიშვნელოვანია, როგორც გენეტიკური წინასწარგანწყობის განმსაზღვრელი დამხმარე დიაგნოსტიკური ტესტი.
4. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების განვითარება დამოკიდებულია როგორც გენეტიკურ, ასევე შეძენილ ფაქტორებზე.
5. ლოკალური საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ალერგიის განვითარების სტატისტიკურად სარწმუნო, დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს: სხვადასხვა სახის ალერგიული დაავადებების არსებობა პაციენტის დედასა და სისხლით ნათესავებში, მედიკამენტური და კვებითი ალერგია, თანმხლები ინფექციური დაავადებები და სპეციფიკური HLA/KIR პროფილები (HLA-C1, KIR2DL2/2DL2, KIR2DL3/2DL3).
6. მედიკამენტური ალერგიის პრევენციისთვის საჭიროა: დეტალური ანამნეზის შეკრება რისკ-ფაქტორების გასათვალისწინებლად, სათანადო დიაგნოსტიკური ტესტების გამოყენება, ზუსტი და ადექვატური დანიშნულების გაცემა.

რეკომენდაციები:

1. რიგ შემთხვევებში, როგორცაა მაგალითად კანის ჰიპერმგრძნობელობა, ორსულობა, ლაქტაციის პერიოდი, 3 წლამდე ბავშვთა ასაკი, ანტიჰისტამინური პრეპარატების მიღება, მწვავე ალერგიული მდგომარეობები, დიაგნოსტიკური ტესტებიდან უპირატესობა ენიჭება ინტრავენურ გამოკვლევას სპეციფიკური იმუნოგლობულინი E-ს მიმართ კანის ალერგიულ სინჯებთან შედარებით.
2. წამლის გვერდითი მოქმედების დადასტურებულ შემთხვევებში აუცილებელია მოხდეს სათანადო დოკუმენტაციის წარმოება. ამ დროს რეკომენდებულია მიეთითოს წამლის დასახელება, გამოყენების თარიღი და უშუალოდ რეაქციის აღწერილობა. ასევე საჭიროების შემთხვევაში ინფორმაციის მიწოდება ალტერნატიული მედიკამენტის არსებობის შესახებ.
3. მედიკამენტური ალერგიის სავარაუდო შემთხვევებში ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების გამოყენების საჭიროებისას რეკომენდებულია პაციენტების სპეციალისტთან

გადამისამართება სათანადო გამოკვლევების ჩატარებისა და შემდგომი სამოქმედო გეგმის ჩამოყალიბების მიზნით.

4. მედიკამენტური ალერგიის დადასტურებულ შემთხვევებში აუცილებელია მხედველობაში მიღებულ იქნას ჯვარედინად მორეაგირე რეაქციების არსებობა ალტერნატიული მედიკამენტის დანიშვნისას და პაციენტისათვის სათანადო ინფორმაციის მიწოდება.

5. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების გამოყენებამდე რეკომენდებულია პაციენტების მიერ შეივსოს სპეციალური კითხვარი რისკ-ფაქტორების გასათვალისწინებლად, სადაც მითითებული იქნება ინფორმაცია პაციენტების მშობლებისა და სისხლით ნათესავების ალერგოლოგიურ ანამნეზზე, პაციენტების ანამნეზში კვებითი და მედიკამენტური ალერგიის არსებობაზე, თანმხლებ ინფექციურ დაავადებებზე. წინამდებარე ნაშრომში წარმოდგენილია ასეთი ტიპის კვლევის ინსტრუმენტი, რომლის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვაც მოახდენს ალერგიული წინასწარგანწყობის შეფასების სტანდარტიზებას და შესაბამისად შეამცირებს ალერგიული რეაქციების სიხშირეს.

დისერტაციის თემასთან დაკავშირებული პუბლიკაციების ნუსხა:

1. Tamar Kemoklidze, George Kamkamidze. Immunogenetic factors influencing hypersensitivity to the anesthetic drugs. Overview. Caucasus Journal of Health Sciences and Public Health. 2019. Volume 3. Issue 4
(<http://caucasushealth.ug.edu.ge/pdf/v3i4/Immuogenetic%20factors%20influencing%20hypersensitivity%20to%20the%20anesthetic%20drugs.pdf>)
2. Tamar Kemoklidze, George Kamkamidze. Risk factors influencing hypersensitivity to the anesthetic drugs. Georgian Medical News. 2021
3. Tamar Kemoklidze, George Kamkamidze. Risk factors influencing hypersensitivity to the local anesthetic drugs. Caucasus Journal of Health Sciences and Public Health. 2021. Volume 5.
4. Tamar Kemoklidze, George Kamkamidze. Risk factors influencing hypersensitivity to the anesthetic drugs. Journal of International Conference on Dermatology and Allergic Diseases. 2021

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Abe R., Yoshioka N., Murata J., Fujita Y., Shimizu H. (2009). Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 151(7):514–515.
- Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, (2016) Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 12:59
- Alrasbi M., Sheikh A. (2007). Comparison of international guidelines for the emergency medical management of anaphylaxis. *Allergy*. 62(8):838–841.
- 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.
- Arellano F., Sacristan J. A. (1993). Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Annals of Pharmacotherapy*. 27(3):337–343.
- Auquier-Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L., et al. (2002). Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis - results of an international prospective study. *Archives of Dermatology*. 138(8):1019–1024.
- Baert F., Noman M., Vermeire S., et al. (2003). Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*. 348(7):601–608.
- 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.
- 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.

- Ben m'rad M., Leclerc-Mercier S., Blanche P., et al. (2009). Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine*. 88:131–140.
- 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.
- 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.
- Blumenthal KG, Lai KH, Huang M. (2017) Adverse and hypersensitivity reactions to prescription nonsteroidal anti-inflammatory agents in a large health care system. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5:737–43.e3
- Blunk J. A., Schmelz M., Zeck S., Skov P., Likar R., Koppert W. (2004). Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by μ -opioid receptors: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anesthesia & Analgesia*. 98(2):364–370.
- 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.
- Bourgeois G. P., Cafardi J. A., Groysman V., Hughey L. C. (2012). A review of DRESS-associated myocarditis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 66(6).
- Britschgi M., Pichler W. J. (2002). Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2(4):325–331.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cacoub P., Musette P., Descamps V., et al. (2011). The DRESS syndrome: a literature review. *The American Journal of Medicine*. 124(7):588–597.
- 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.
- Caproni M., Torchia D., Schincaglia E., et al. (2006). Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *British Journal of Dermatology*. 155(4):722–728.
- Chantarangsu S., Mushiroda T., Mahasirimongkol S., et al. (2009). HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenetics and Genomics*. 19(2):139–146.
- Chen C. B., Hsiao Y. H., Wu T., et al. (2017). Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians. *Neurology*. 88(1):78–86.
- Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, (2017) A proactive approach to penicillin allergy testing in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5: 686–93.
- 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.
- 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)
- Cho YT, Yang CW, Chu CY. (2018) Drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci*.18:1243.
- Cho YT, Yang CW, Chu CY. (2017) Drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci*.18:1243.
- Choo K. J., Simons F. E., Sheikh A. (2012). Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (4, article CD007596)
- Chung W. H., Chang W. C., Lee Y. S., et al. (2014). Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA*. 312(5):525–534.
- Chung W. H., Chang W. C., Stocker S. L., et al. (2015). Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 74(12):2157–2164.
- Chung W. H., Hung S. I., Hong H. S., et al. (2004). Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 428(6982):p. 486.
- Chung W. H., Hung S. I., Yang J. Y., et al. (2008). Granulysin is a key mediator for disseminated

- keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nature Medicine*. 14(12):1343–1350.
- 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.
- Chung W. H., Shih S. R., Chang C. F., et al. (2013). Clinicopathologic analysis of coxsackievirus a6 new variant induced widespread mucocutaneous bullous reactions mimicking severe cutaneous adverse reactions. *The Journal of Infectious Diseases*. 208(12):1968–1978.
- 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.
- Correia O., Delgado L., Barbosa I. L., Campilho F., Fleming-Torrinha J. (2002). Increased interleukin 10, tumor necrosis factor α , and interleukin 6 levels in blister fluid of toxic epidermal necrolysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 47(1):58–62.
- Daly A. K., Aithal G. P., Leathart J. B., Swainsbury R. A., Dang T. S., Day C. P. (2007). Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology*. 132(1):272–281.
- Daly A. K., Day C. P. (2012). Genetic association studies in drug-induced liver injury. *Drug Metabolism Reviews*. 44(1):116–126.
- De Week A. L., Sanz M. L., Gamboa P. M., et al. (2009). Diagnosis of immediate-type β -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.
- 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 Vénéréologie*. 137(11):703–708.
- Diphoorn J., Cazzaniga S., Gamba C., et al. (2016). Incidence, causative factors and mortality rates of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in northern Italy: data from the REACT registry. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 25(2):196–203.
- 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.

- 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.
- Dorman SM, Seth S, Khan DA. (2018) Risk of allergic reactions to recurrent intravenous penicillin administration in penicillin skin test negative patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6:196–200.
- Duong T. A., Valeyrie-Allanore L., Wolkenstein P., Chosidow O. (2017). Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The Lancet*. 390(10106):1996–2011.
- 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.
- Farnam K., Chang C., Teuber S., Gershwin M. E. (2012). Nonallergic drug hypersensitivity reactions. *International Archives of Allergy and Immunology*. 159(4):327–345.
- 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)
- Ferrell P. B., Jr., McLeod H. L. (2008). Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*. 9(10):1543–1546.
- 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.
- Fischer M., Fiedler E., Marsch W. C., Wohlrab J. (2002). Antitumour necrosis factor- α antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *British Journal of Dermatology*. 146(4):707–709.
- Frey N., Jossi J., Bodmer M., et al. (2017). The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *Journal of Investigative Dermatology*. 137(6):1240–1247.
- Garvey L. H. (2016). Old, new and hidden causes of perioperative hypersensitivity. *Current Pharmaceutical Design*. 22(45):6814–6824.
- Gatanaga H., Yazaki H., Tanuma J., et al. (2007). HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS*. 21(2):264–265.
- Genin E., Chen D. P., Hung S. I., et al. (2014). HLA-A*31:01 and different types of

- carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *The Pharmacogenomics Journal*. 14(3):281–288.
- Giavina-Bianchi P, Patil SU, Banerji A. (2017) Immediate hypersensitivity reaction to chemotherapeutic agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 5:593-9.
- Gomez E., Torres M. J., Mayorga C., Blanca M. (2012). Immunologic evaluation of drug allergy. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 4(5):251–263.
- 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.
- 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.
- Halevy S. (2009). Acute generalized exanthematous pustulosis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 9(4):322–328.
- Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. (2016) Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015. *Postgrad Med* 128:557–62.
- Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, (2016) Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol* 38:75–86.
- 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.
- Hsu Blatman KS, Hepner DL. (2017) Current knowledge and management of hypersensitivity to perioperative drugs and radiocontrast media. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 5:587-92.
- Hsu D. Y., Brieva J., Silverberg N. B., Paller A. S., Silverberg J. I. (2017). Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 76(5):811.
- Hsu D. Y., Brieva J., Silverberg N. B., Silverberg J. I. (2016). Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults. *Journal of Investigative Dermatology*. 136(7):1387–1397.
- 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.
- 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.
- Hung S. I., Chung W. H., Jee S. H., et al. (2006). Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenetics and Genomics*. 16(4):297–306.
- Hung S. I., Chung W. H., Liou L. B., et al. (2005). HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102(11):4134–4139.
- Hung S. I., Chung W. H., Liu Z. S., et al. (2010). Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics*. 11(3):349–356.
- Hunger R. E., Hunziker T., Buettiker U., Braathen L. R., Yawalkar N. (2005). Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF- α treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 116(4):923–924.
- 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.
- Iammatteo M., Keskin T., Jerschow E. (2017). Evaluation of periprocedural hypersensitivity reactions. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 119(4):349.
- 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.
- 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.
- Isabwe G, Sanchez L, Castells M (2017) Management of adverse reactions to biologic agentes. *Allergy Asthma Proc*. 38:409–18.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kang H. R., Jee Y. K., Kim Y. S., et al. (2011). Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. Pharmacogenetics and Genomics. 21(5):303–307.
- Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., et al. (2008). HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics. 9(11):1617–1622.
- 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.
- Kano Y., Ishida T., Hirahara K., Shiohara T. (2010). Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. Medical Clinics of North America. 94(4):743–759.
- Kardaun S. H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., et al. (2013). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. British Journal of Dermatology. 169(5):1071–1080.
- Kardaun S. H., Sidoroff A., Valeyrie-Allanore L., et al. (2007). Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? British Journal of Dermatology. 156(3):609–611.
- Kato K., Kawase A., Azukizawa H., et al. (2017). Novel interferon- γ enzyme-linked immunospot assay using activated cells for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits. Journal of Dermatological Science. 86(3):222–229.
- 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.
- Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C. (2018) EAACI/ENDA

- Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*.29:469-80.
- Kim S. H., Kim M., Lee K. W., et al. (2010). HLA-B * 5901 is strongly associated with methazolamide-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*. 11(6):879–884.
- Kim S. H., Lee K. W., Song W. J., et al. (2011). Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Research*. 97(1-2):190–197.
- 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.
- 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.
- Kirchhof M. G., Wong A., Dutz J. P. (2016). Cyclosporine treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome. *JAMA Dermatology*. 152(11):1254–1257.
- Komatsu-Fujii T., Chinuki Y., Niihara H., et al. (2017). The thymus and activation-regulated chemokine (TARC) level in serum at an early stage of a drug eruption is a prognostic biomarker of severity of systemic inflammation. *Allergology International*.
- Kreft B., Wohlrab J., Bramsiepe 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.
- Laroche D., Namour F., Lefrancois C., et al. (1999). Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy*. 54(Supplement 58):13–16.
- 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.
- Le Saux N, Robinson JL (2016) Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Management of acute otitis media in children six months of age or older. *Paediatr Child Health* 21:39–50.
- 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.
- 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.
- Lee Y. S., Sun W. Z. (2017). Epidemiology of anaphylaxis: a retrospective cohort study in Taiwan. *Asian Journal of Anesthesiology*. 55(1):9–12.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lin C. Y., Wang C. W., Hui C. R., et al. (2017). Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: a clinical and in vitro T-cell reactivity study. *Allergy*.
- 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.
- Lin Y. F., Yang C. H., Sindy H., et al. (2014). Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 58(10):1377–1385.
- 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.
- Liu Z. G. (2005). Molecular mechanism of TNF signaling and beyond. *Cell Research*. 15(1):24–27.
- Locharernkul C., Loplumlert J., Limotai C., et al. (2008). Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia*. 49(12):2087–2091.
- Lonjou C., Borot N., Sekula P., et al. (2008). A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenetics and Genomics*. 18(2):99–107.

- Lucena M. I., Molokhia M., Shen Y., et al. (2011). Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*. 141(1):338–347.
- MacGlashan D. W., Jr. (2013). Basophil activation testing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 132(4):777–787.
- MacGlashan D., Jr. (2010). Expression of CD203c and CD63 in human basophils: relationship to differential regulation of piecemeal and anaphylactic degranulation processes. *Clinical & Experimental Allergy*. 40(9):1365–1377.
- Man C. B., Kwan P., Baum L., et al. (2007). Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 48(5):1015–1018.
- Martin-Serrano A, Barbero N, Agundez J, Vida Y, Perez-Inestrosa E, Montanez M. (2016) New advances in the study of IgE drug recognition. *Curr Pharm Des*.22:6759-72.
- Matsuno O. (2012). Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respiratory Research*. 13(1):p. 39.
- Mayorga C., Celik G., Rouzaire P., et al. (2016). In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 71(8):1103–1134.
- 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)
- McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S., et al. (2011). HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *The New England Journal of Medicine*. 364(12):1134–1143.
- 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.
- McNeil B. D., Pundir P., Meeker S., et al. (2015). Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 519(7542):237–241.
- 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.
- 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.
- Mockenhaupt M. (2012). Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chemical*

- Immunology and Allergy. 97:1–17.
- Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A., et al. (2008). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *Journal of Investigative Dermatology*. 128(1):35–44.
- Monshi M. M., Faulkner L., Gibson A., et al. (2013). Human leukocyte antigen (HLA)-B*57:01-restricted activation of drug-specific T cells provides the immunological basis for flucloxacillin-induced liver injury. *Hepatology*. 57(2):727–739.
- Montañez M. I., Mayorga C., Bogas G., et al. (2017). Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis. *Frontiers in Immunology*.;8:p. 614.
- 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.
- Nagao-Dias A. T., Teixeira F. M., Coelho H. L. (2009). Diagnosing immune-mediated reactions to drugs. *Allergologia et Immunopathologia*. 37(2):98–104.
- Nassif A., Bensussan A., Dorothee G., et al. (2002). Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 118(4):728–733.
- Nassif A., Moslehi H., Le Gouvello S., et al. (2004). Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 123(5):850–855.
- Navarini A. A., Valeyrie-Allanore L., Setta-Kaffetzi N., et al. (2013). Rare variations in IL36RN in severe adverse drug reactions manifesting as acute generalized exanthematous pustulosis. *Journal of Investigative Dermatology*. 133(7):1904–1907.
- Ng C. Y., Yeh Y. T., Wang C. W., et al. (2016). Impact of the HLA-B*58:01 allele and renal impairment on allopurinol-induced cutaneous adverse reactions. *Journal of Investigative Dermatology*. 136(7):1373–1381.
- Ogawa K., Morito H., Hasegawa A., et al. (2013). Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) *Journal of Dermatological Science*. 69(1):38–43.
- Olson D., Watkins L. K., Demirjian A., et al. (2015). Outbreak of mycoplasma pneumoniae-associated Stevens-Johnson syndrome. *Pediatrics*. 136(2):386–394.
- 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.
- Oussalah A, Mayorga C, Blanca M, Barbaud A, Nakonechna A, Cernadas J. (2016) Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. *Allergy*.71:443–62.
- 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.
- Ozeki T., Mushiroda T., Yowang A., et al. (2011). Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Human Molecular Genetics*. 20(5):1034–1041.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pan R. Y., Dao R. L., Hung S. I., Chung W. H. (2017). Pharmacogenomic advances in the prediction and prevention of cutaneous idiosyncratic drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 102(1):86–97.
- Paquet P., Nikkels A., Arrese J. E., Vanderkelen A., Pierard G. E. (1994). Macrophages and tumor necrosis factor α in toxic epidermal necrolysis. *Archives of Dermatology*. 130(5):605–608.
- Paquet P., Paquet F., Al Saleh W., Reper P., Vanderkelen A., Pierard G. E. (2000). Immunoregulatory effector cells in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *The American Journal of Dermatopathology*. 22(5):413–417.
- 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.
- Patel SV, Khan DA. (2017) Adverse reactions to biologic therapy. *Immunol Allergy Clin North*

- Am. 37(2):397–412.
- Paul C., Wolkenstein P., Adle H., et al. (1996). Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *British Journal of Dermatology*. 134(4):710–714.
- Phillips E. J., Chung W. H., Mockenhaupt M., Roujeau J. C., Mallal S. A. (2011). Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 127(3):60–66.
- Picard M, Galvão VR. (2017) Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*.5(3):600–9.
- Picard M. (2017) Management of hypersensitivity reactions to taxanes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 37:679-93.
- Pichler W. J. (2003). Delayed drug hypersensitivity reactions. *Annals of Internal Medicine*. 139(8):683–693.
- Pichler W. J., Tilch J. (2004). The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 59(8):809–820.
- Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. (2017) Multiple drug hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 172(3):129–38.
- Pinho A, Coutinho I, Gameiro A, (2017) Patch testing — a valuable tool for investigating non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31:280–7.
- 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.
- Posadas S. J., Padial A., Torres M. J., et al. (2002). Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 109(1):155–161.
- Qiao H. L., Yang J., Zhang Y. W. (2005). Relationships between specific serum IgE, cytokines and polymorphisms in the IL-4, IL-4R α in patients with penicillins allergy. *Allergy*. 60(8):1053–1059.
- Rebelo Gomes E, Geraldes L, Gaspar Â. (2016) Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology (SPAIC) Drug Allergy Interest Group. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among adults: clinical features and risk factors for diagnosis confirmation. *Int Arch Allergy Immunol* 171:269–75.

- Rive C. M., Bourke J., Phillips E. J. (2013). Testing for drug hypersensitivity syndromes. *The Clinical Biochemist Reviews*. 34(1):15–38.
- Rosen A. C., Balagula Y., Raisch D. W., et al. (2014). Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. *Anti-Cancer Drugs*. 25(2):225–234.
- Roujeau J. C., Guillaume J. C., Fabre J. P., Penso D., Flechet M. L., Girre J. P. (1990). Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981–1985. *Archives of Dermatology*. 126(1):37–42.
- Roujeau J. C., Kelly J. P., Naldi L., et al. (1995). Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *The New England Journal of Medicine*. 333(24):1600–1608.
- Roujeau J. C., Stern R. S. (1994). Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *The New England Journal of Medicine*. 331(19):1272–1285.
- Saissi E. H., Beau-Salinas F., Jonville-Bera A. P., Lorette G., Autret-Leca E. (2003). Drugs associated with acute generalized exanthematic pustulosis. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 130(6-7):612–618.
- 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.
- 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.
- SC S., Mockenhaupt M., Wolkenstein P., et al. (2017). Interleukin-15 is associated with severity and mortality in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 137:1065–1073.
- Schaerli P., Britschgi M., Keller M., et al. (2004). Characterization of human T cells that regulate neutrophilic skin inflammation. *The Journal of Immunology*. 173(3):2151–2158.
- Schnyder B., Pichler W. J. (2009). Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clinic Proceedings*. 84(3):268–272.
- Schnyder B., Pichler W. J. (2013). Allergy to sulfonamides. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 131(1):256–257.
- Schopf E., Stuhmer A., Rzany B., Victor N., Zentgraf R., Kapp J. F. (1991). Toxic epidermal

- necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Archives of Dermatology*. 127(6):839–842.
- Sekula P., Dunant A., Mockenhaupt M., et al. (2013). Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 133(5):1197–1204.
- 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.
- 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.
- Shepherd F. A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., et al. (2005). Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 353(2):123–132.
- Shi Y. W., Min F. L., Liu X. R., et al. (2011). Hla-B alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Han Chinese population. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 109(1):42–46.
- Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. (2006). Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergology International*. 55(1):1–8.
- Shiohara T., Kano Y. (2007). A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 33(1-2):124–133.
- Shiohara T., Kurata M., Mizukawa Y., Kano Y. (2010). Recognition of immune reconstitution syndrome necessary for better management of patients with severe drug eruptions and those under immunosuppressive therapy. *Allergology International*. 59(4):333–343.
- 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.
- Sidoroff A., Halevy S., Bavinck J. N., Vaillant L., Roujeau J. C. (2001). Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - a clinical reaction pattern. *Journal of Cutaneous Pathology*. 28(3):113–119.
- 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.
- Simons F. E., Arduzzo L. R., Bilò 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.
- Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, Laidlaw T, Palis R, Legere H, Bunyavanich S, Breslow R, Wesemann D, Barrett N, Brennan P, Chong HJ, Liu A, Fernandez J, Fanning L, Kyin T, Cahill K, Bankova L, Lynch A, Berlin S, Campos S, Fuchs C, Mayer R, Matulonis U, Castells M. (2016) Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4(3):497–504.
- Song H. S., Kim S. J., Park T. I., Jang Y. H., Lee E. S. (2016). Immunohistochemical comparison of IL-36 and the IL-23/Th17 axis of generalized pustular psoriasis and acute generalized exanthematous pustulosis. *Annals of Dermatology*. 28(4):451–456.
- Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. (2017) Frequency of self-reported drug allergy: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol* 119:362–73.e2
- Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. (2017) Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed pathomechanism: IgE-mediated, pharmacological adverse reaction or “innate hypersensitivity”? *Int J Mol Sci*. 18:1223.
- 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.
- Steenholdt C., Svenson M., Bendtzen K., Thomsen O. O., Brynskov J., Ainsworth M. A. (2012). Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn’s disease. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 6(1):108–111.
- 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.
- 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.
- Sullivan J. R., Shear N. H. (2001). The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Archives of Dermatology*. 137(3):357–364.
- Szebeni J. (2014). Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered

- by nanomedicines and biologicals. *Molecular Immunology*. 61(2):163–173.
- Takahashi R., Kano Y., Yamazaki Y., Kimishima M., Mizukawa Y., Shiohara T. (2009). Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *The Journal of Immunology*. 182(12):8071–8079.
- Tanno LK, Torres MJ, Castells M, Demoly P. (2018) on behalf of the Joint Allergy Academies. What can we learn in drug allergy management from World Health Organization's international classifications? *Allergy*. 73:987–92.
- Tapia B., Padial A., Sanchez-Sabate E., et al. (2004). Involvement of CCL27-CCR10 interactions in drug-induced cutaneous reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 114(2):335–340.
- Tassaneeyakul W., Jantararoungtong T., Chen P., et al. (2009). Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenetics and Genomics*. 19(9):704–709.
- 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.
- Thongsri T., Chularojanamontri L., Pichler W. J. (2017). Cardiac involvement in DRESS syndrome. *Asian Pacific Journal Allergy and Immunology*. 35(1):3–10.
- 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.
- Torres MJ, Romano A, Celik G, (2017) Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy* 7:7.
- 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.
- Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. (2017) Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA* 318:82–3.
- Vadas P., Gold M., Perelman B., et al. (2008). Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *The New England Journal of Medicine*. 358(1):28–35.

- 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).
- 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.
- Vassallo R. R. (2004). Review: IgA anaphylactic transfusion reactions. Part I. Laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient products. *Immunohematology*. 20(4):226–233.
- Veien M., Szlam F., Holden J. T., Yamaguchi K., Denson D. D., Levy J. H. (2000). Mechanisms of nonimmunological histamine and tryptase release from human cutaneous mast cells. *Anesthesiology*. 92(4):1074–1081.
- Viard I., Wehrli P., Bullani R., et al. (1998). Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 282(5388):490–493.
- Vittorio C. C., Muglia J. J. (1995). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 155(21):2285–2290.
- Voskoboinik I., Whisstock J. C., Trapani J. A. (2015). Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nature Reviews Immunology*. 15(6):388–400.
- Vyles D, Adams J, Chiu A, (2017) Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics* 140:e20170471.
- Waheed A, Hill T, Dhawan N. (2016) Drug allergy. *Prim Care* ;43:393–400.
- Walsh S. A., Creamer D. (2011). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clinical and Experimental Dermatology*. 36(1):6–11.
- Watkins S., Pichler W. J. (2013). Sulfamethoxazole induces a switch mechanism in T cell receptors containing TCRV β 20-1, altering pHLA recognition. *PLoS One*. 8(10, article e76211)
- Wei C. H., Chung-Yee Hui R., Chang C. J., et al. (2011). Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) *European Journal of Dermatology*. 21(6):930–937.
- 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.
- Weinborn M., Barbaud A., Truchetet F., Beurey P., Germain L., Cribier B. (2016).

- Histopathological study of six types of adverse cutaneous drug reactions using granulysin expression. *International Journal of Dermatology*. 55(11):1225–1233.
- 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.
- Wickner PG, Hong D. (2016) Immediate drug hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 16:49.
- Williams K. W., Sharma H. P. (2015). Anaphylaxis and urticaria. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 35(1):199–219.
- 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.
- 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.
- 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.
- Yildirim Cetin G., Sayar H., Ozkan F., Kurtulus S., Kesici F., Sayarlioglu M. (2013). A case of toxic epidermal necrolysis-like skin lesions with systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Lupus*. 22(8):839–846.
- 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.
- Yun J, Cai F, Lee FJ, Pichler WJ. (2016) T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance. *Asia Pac Allergy*. 6(2):77–89.
- 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.
- Zagursky RJ, Pichichero ME. (2018) Cross-reactivity in β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6:72–81.e1
- 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.
- Zhang F. R., Liu H., Irwanto A., et al. (2013). HLA-B * 13:01 and the dapsone hypersensitivity

syndrome. The New England Journal of Medicine. 369(17):1620–1628.

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.