



## ارتباط ازدیاد حساسیت های دارویی با مولکول های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC)

**رخساره جعفر یزدی:** گروه ژنتیک پزشکی و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
**مرتضی فلاحپور:** گروه آلرژی و ایمونولوژی بالینی، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
**مجید خوش میر صفا:** گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
**اعظم صامعی:** گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران  
**محمدرضا محمدی ساردو:** گروه آلرژی و ایمونولوژی بالینی، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
**آیدا یاردوست:** گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
**محسن فاتح:** گروه ایمونولوژی و آلرژی، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
**فرهاد سیف:** گروه ایمونولوژی و آلرژی، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول) farhad.seif@outlook.com

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

واکنش ناخواسته دارویی،  
مجموعه سازگاری بافتی اصلی،  
آلرژی دارویی

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۷/۰۲

تاریخ چاپ: ۹۹/۱۰/۰۲

ازدیاد حساسیت های دارویی (Drug Hypersensitivity Reaction: DHR) دسته ای از انواع واکنش های ناخواسته دارویی (Adverse Drug Reaction: ADR) می باشند که در سراسر دنیا عوارض آن، می تواند حتی با مرگ و میر همراه باشد و در اغلب موارد با وجود سرمایه گذاری های عظیم و تحقیقات گسترده ای که در تولید دارو صورت گرفته، منجر به کنار گذاشته شدن آن دارو می شود. واکنش های ناخواسته دارویی بطور کلی به دودسته A و B تقسیم می شوند. واکنش های نوع A که قابل پیش بینی و وابسته به دوز هستند اما واکنش های ناخواسته دارویی نوع B غیر قابل پیش بینی و مستقل از دوز بوده و گاهی تا ۲۰ درصد از تمام واکنش های ناخواسته دارویی را شامل می شوند که شامل حساسیت های شدید دارویی به واسطه سیستم ایمنی (آلرژی دارویی) یا واکنش های بدون دخالت سیستم ایمنی است. مولکول های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (Major Histocompatibility Complex) یکی از مهمترین عوامل چگونگی و تنوع پاسخ های ایمنی در افراد مختلف هستند. مطالعات متعددی، همراهی برخی واریانت های این مولکول ها را در ابتلاء و عدم ابتلاء به برخی بیماری ها از جمله بدخیمی ها و بیماری های خودایمن گزارش کرده اند. طی دهه گذشته، مطالعات متعددی پیرامون همراهی آلل های MHC یا HLA با سندرم های افزایش حساسیت دارویی (DHS) صورت گرفته که نوید بخش ایجاد امکان تشخیص و شناسایی بیماران در معرض خطر است و در نتیجه موجب پیشگیری از بروز سندرم های افزایش حساسیت دارویی می شود. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) انجام تست غربالگری برای تعیین آلل HLA-B\*15:02 را در جمعیت در معرض خطر پیش از تجویز داروی کاربامازپین، پیشنهاد کرد. تفاوت های ژنتیکی در نژادهای گوناگون انجام این مطالعات را در جمعیت ها و کشورهای مختلف ضروری می سازد. بنابراین برپایه بررسی متون ما پیشنهاد می -کنیم که این مطالعات در جمعیت ایرانی به ویژه در بیماری های آلرژیک نیز انجام گیرد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت کننده:** حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Jafaryazdi R, Fallahpour M, Khoshmirsafa M, Samei A, Yardoost A, Mohammadi Sardou M, Fateh M, Seif F. Relationship between hypersensitivity of drugs and major histocompatibility (MHC) molecules. Razi J Med Sci. 2020;27(10):14-23.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



## Review Article

## Relationship between hypersensitivity of drugs and major histocompatibility (MHC) molecules

**Rokhsareh Jafaryazdi:** Department of Medical Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Morteza Fallahpour:** Department of Allergy and Clinical Immunology, Hazrat Rasoul Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Majid Khoshmirsafa:** Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Azam Samei:** Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

**Ayda Yardoost:** Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Mohammadreza Mohammadi Sardou:** Department of Allergy and Clinical Immunology, Hazrat Rasoul Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Mohsen Fateh:** Department of Immunology and Allergy, Academic Center for Education, Culture, and Research, Tehran

**Farhad Seif:** Department of Immunology and Allergy, Academic Center for Education, Culture, and Research, Tehran (\*Corresponding author) farhad.seif@outlook.com

### Abstract

Hypersensitivity to drugs is a group of adverse drug reactions whose side effects can even be fatal worldwide, and in most cases, despite the huge investments and extensive research that has been done in the production of drugs, it causes the drug to be discarded. Adverse drug reactions (ADRs) are generally divided into two categories: A and B. Type A reactions are predictable and dose-dependent, but type B adverse drug reactions are unpredictable and dose-independent, sometimes accounting for up to 20% of all adverse drug reactions, including severe drug allergies. It is due to the immune system (drug allergy) or reactions without immune intervention. ADRs of type A, also known as adverse pharmacological drug reactions, occur for two reasons: the first, dose changes or pharmacokinetics that cause changes in reactions related to efficacy or detoxification. The second, a change in the structure of the target that leads to a change in the drug's propensity for it or to a new flow of reactions due to the binding of the agonist to the target receptor. In contrast, adverse drug reactions of type B are caused by severe drug allergies due to allergenic or non-allergenic mechanisms of the immune system or its mediators such as histamine. The molecules of the major histocompatibility complex (MHC) are one of the most important factors in how and what is the variety of immune responses in different people. Numerous studies have reported the association of some variants of these molecules in the presence and absence of certain diseases, including malignancies and autoimmune diseases. Over the past decade, several studies have been performed on the association of MHC or HLA alleles with drug hypersensitivity syndromes (DHS), which promises to be able to diagnose and identify high-risk patients and thus may prevent the development of DHS, which seemed previously unpredictable. In 1989, a study was performed on patients in southern China taking allopurinol for skin rashes, with a strong positive association between HLA alleles, class AW33 and B17/BW58, and a negative association with the A2 allele. These findings indicate that the genetic background in dermal drug reactions is associated with and not associated with some MHC

### Keywords

Adverse Drug Reactions,  
Major Histocompatibility  
Complex,  
Drug Allergy,  
HLA

Received: 23/09/2020

Published: 22/12/2020

class I and II molecules. In 2007, the Food and Drug Administration (FDA) recommended a screening test to determine the HLA-B\*15:02 allele in high-risk populations before carbamazepine. In 2011, a genome-wide association study (GWAS) of the Nordic and Japanese populations found that the Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug reaction with eosinophilia and systemic (DRESS) diseases observed in carbamazepine-associated patients were associated with the 31:01 HLA-A\*allele. In 2013, a study of black African populations reported the association of the HLA-C\*04:01 allele with SJS/TEN and the HLA-DRB1\*01:02 and HLA-B\*58:01 alleles with Nevirapine-induced hepatitis. In 2015, researchers applied chemical modifications using in silico methods to abacavir to create a molecule that retains its antiviral activity; meanwhile, being able to bind to HLA-B57: 01 and activate T cells. In 2018, a study was performed on the Taiwanese and Malaysian populations on the association of HLA-B\*13:01 allele with severe cutaneous adverse drug reactions (SCAR) induced by dapsone antibiotic, which showed a positive association of this allele with DRESS phenotype. In 2019, a study of variants predisposing individuals to drug-induced liver injury (DILI) found that a missense polymorphism that causes tryptophan to be replaced by arginine in the PTPN22 gene was most associated with this phenotype and strongly associated with DILI due to the use of the antibiotic co-amoxiclav in patients with European ethnicities, and the probability of developing DILI in this population is twice as high in people who, in addition to the mentioned polymorphisms, are also carriers of HLA-A\*02:01 and DRB1\*15:01 predisposing alleles. Genetic differences in different races necessitate these studies in different populations and countries. Therefore, based on a review of the literature, we suggest that these studies should be performed in the Iranian population, especially in allergic diseases.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

**Cite this article as:**

Jafaryazdi R, Fallahpour M, Khoshmirsafa M, Samei A, Yardoost A, Mohammadi Sardou M, Fateh M, Seif F. Relationship between hypersensitivity of drugs and major histocompatibility (MHC) molecules. *Razi J Med Sci.* 2020;27(10):14-23.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## ازدیاد حساسیت‌های دارویی

ازدیاد حساسیت‌های دارویی (Drug Hypersensitivity Reaction: DHR) دسته‌ای از انواع واکنش‌های ناخواسته دارویی (Adverse Drug Reaction: ADR) می‌باشند که در سراسر دنیا عوارض آن با مرگ و میر بالایی همراه بوده و در اغلب موارد با وجود سرمایه‌گذاری‌های عظیمی که در تولید دارو صورت گرفته، منجر به کنار گذاشته شدن آن دارو می‌شود. واکنش‌های دارویی نامطلوب که ۳ تا ۶ درصد از مراجعین بیمارستانی و ۱۰-۱۵ درصد از بیماران بستری را شامل می‌شود، در نهایت می‌تواند با بروز عوارض متعدد، بستری طولانی مدت در بیمارستان و خطر مرگ همراه باشند. بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت (WHO)، واکنش‌های دارویی نامطلوب، پاسخی ناخواسته و نامطلوب به یک دارو هستند که حتی با مصرف دوز طبیعی دارو می‌توانند بروز یابند (۱).

واکنش‌های نوع A که قابل پیش‌بینی و وابسته به دوز هستند، ۸۰٪ از کل واکنش‌های ناخواسته دارویی را تشکیل می‌دهند. برای مثال عوارض جانبی فارماکولوژیک مانند خونریزی دستگاه گوارش ناشی از درمان با داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) از جمله این واکنش‌ها هستند. واکنش‌های ناخواسته دارویی نوع B غیر قابل پیش‌بینی و مستقل از دوز بوده و ۱۵-۲۰ درصد از تمام ADR ها را شامل می‌شوند که شامل حساسیت‌های شدید دارویی به واسطه سیستم ایمنی (آلرژی دارویی) یا واکنش‌های بدون دخالت سیستم ایمنی می‌باشند (۲). لازم است که بین واکنش‌های دارویی نامطلوب و عوارض جانبی دارویی (Adverse Drug Events: ADEs) (۳) تمایز قائل شویم چرا که ADE فراتر از ADR بوده و شامل آسیب‌های مربوط به خطاهای دارویی و اثرات متقابل دارو/مواد غذایی است. در سال ۲۰۰۳ سازمان جهانی آلرژی (WAO)، آلرژی دارویی را به عنوان واکنش شدید حساسیت نسبت به یک دارو که به واسطه سیستم ایمنی صورت می‌گیرد تعریف کرد. سازوکار آلرژی دارویی ممکن است با دخالت IgE یا بدون دخالت آن و با واسطه واکنش‌هایی که سلول‌های T در آن نقش دارند، روی دهد (۴). واکنش‌های دارویی

نامطلوب نوع A که به اصطلاح واکنش‌های دارویی نامطلوب فارماکولوژیکال (pharmacological ADR) نیز نامیده می‌شوند، به دو دلیل اتفاق می‌افتند: ۱- تغییر در دوز و یا فارماکوکینتیک که سبب تغییر در واکنش‌های مربوط به اثر گذاری یا سم زدایی می‌شود. ۲- تغییر در ساختار هدف که منجر به تغییر در تمایل دارو به آن و یا ایجاد جریان جدیدی از واکنش‌ها به واسطه اتصال آگونیست به گیرنده هدف می‌شود. در مقابل، واکنش‌های دارویی نامطلوب نوع B حساسیت‌های شدید دارویی به واسطه سازوکارهای آلرژی زا یا غیر آلرژی‌زای سیستم ایمنی و یا واسطه‌های آن مانند هیستامین روی می‌دهند (۵).

### واکنش‌های سیستم ایمنی بر اساس دسته بندی ژل-کومبس (Gell-Coombs)

بر اساس سیستم طبقه بندی Gell-Coombs، مرتبط ترین واکنش‌های دارویی نامطلوب نوع B که به واسطه سیستم ایمنی ایجاد می‌شوند مربوط به حساسیت‌های دارویی نوع I و IV هستند. واکنش‌های کلاس I فوری و سریع بوده، به واسطه آنتی‌بادی از کلاس IgE صورت گرفته، و معمولاً تا یک ساعت پس از مصرف دارو عوارض مشاهده می‌شوند. این عوارض اغلب شامل کهیر، آنفیلاکسی و اسپاسم برونش‌ها می‌شود. حساسیت به پنی‌سیلین نمونه‌ای از واکنش‌های دارویی نامطلوب نوع I بوده که اغلب در سطح بالینی مشاهده می‌شود. در مقابل، واکنش‌های واکنش‌های دارویی نامطلوب کلاس IV از انواع واکنش‌های حساسیت دارویی تاخیری هستند که به واسطه لنفوسیت‌های T فعال شده توسط دارو ایجاد می‌شوند. زمانی که همزمان چندین دارو تجویز می‌شوند، از آنجایی که به طور معمول آخرین دارو علت بروز واکنش آلرژیک نیست، واکنش‌های تاخیری دارویی چالش مضاعفی را در زمینه تشخیص ایجاد می‌کنند. این واکنش‌ها به تازگی با کشف این موضوع که واکنش‌های دارویی نامطلوب می‌توانند با برخی آل‌های کلاس ۱ و ۲ آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (Human Leukocyte Antigens) یا کمپلکس سازگاری بافتی (Major Histocompatibility Complex) همراه باشند، مورد توجه بیشتری قرار گرفته‌اند. این همراهی به

متعددی در مورد همراهی آلل های HLA با آلرژي های دارویی به انواع داروها در جمعیت های مختلف و در نقاط مختلفی از دنیا و همچنین خاورمیانه از جمله کره، ژاپن، تایوان، قفقاز و ... صورت گرفته است و همراهی آلل های متعددی با انواع آلرژي دارویی گزارش شده است. از این میان انجام تست فارماکوژنتیک پیش از تجویز دو داروی آباکاویر (Abacavir) و کاربامازپین (Carbamazepine) برای بررسی دو بیومارکر HLA-B\*15:02 و B\*57:01 در جمعیت های خاص، به منظور پرهیز از واکنش های آلرژیک شدید و صرف هزینه های بالا، الزامی است (۵، ۶، ۱۰).

در حال حاضر در ایران مطالعه در مورد همراهی آلل های خاص با انواع شدید آلرژي دارویی که زندگی و سلامت بیماران را به خطر می اندازد بسیار نادر است. بنابراین سلامت بیمارانی که تحت درمان با داروهای خاصی هستند در معرض خطر است و وجود آلرژي نسبت به یک دارو تنها پس از مصرف دارو توسط بیمار مشخص می شود که می تواند عواقب خطرناک و جبران ناپذیری به همراه داشته باشد. از سویی دیگر در صورت شناسایی به موقع افراد در معرض خطر، از تجویز داروی نامناسب و همچنین عوارض خطرناک مصرف آن و هزینه ای که صرف درمان و مقابله با این عوارض شده جلوگیری می شود.

طبق مطالعات صورت گرفته بهترین و مطمئن ترین روش در تشخیص افراد مستعد به آلرژي های شدید دارویی، بررسی مولکولی افراد از نظر دارا بودن واریانت مستعد کننده یا بیومارکر است. بیومارکرهای متعددی در جمعیت های مختلف شناسایی شده اند و انجام آزمایش های ژنتیکی پیش از تجویز دارو برای بررسی حامل بودن بیماران در این جمعیت ها، می تواند بسیار کمک کننده باشد. اما از آنجایی که این بیومارکرها در جمعیت های مختلف متفاوتند لازم است که برای تشخیص افراد در معرض خطر در هر جمعیت، وضعیت ژنتیکی مختص همان جمعیت به دقت مطالعه شود. بنابراین در این مطالعه پیشنهاد می شود که با بررسی وضعیت ژنتیکی بیماران ایرانی مبتلا به حساسیت های شدید دارویی و مقایسه آن با افراد بیمار فاقد حساسیت دارویی و همچنین افراد سالم، واریانت هایی که بیشترین همراهی را با فنوتیپ مورد نظر ناشی از

رویکردی جدید در زمینه ایمونوپاتوژنز سندرم ها و غربالگری آلل های بخصوصی از HLA جهت پیشگیری از چنین واکنش های شدید دارویی نامطلوب منجر شده است (۶).

واکنش های ازدیاد حساسیت کلاس IV بر اساس نوع سلول T اجرایی (Effector) و آنتی ژن مرتبط به ۴ گروه از a تا d تقسیم می شوند. این واکنش ها شامل طیف متنوعی از فنوتیپ ها شامل واکنش های خفیف تر پوستی مثل اگزانتهم ها (Exanthema)، تا سندرم های افزایش حساسیت دارویی (Drug Hypersensitivity Syndromes: DHS) است. سندرم های افزایش حساسیت دارویی شامل واکنش های شدید و مخرب پوستی (Severe Cutaneous Adverse Reactions: SCARs) مانند بیماری Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)، حساسیت شدید القا شده توسط دارو (drug-Induced hypersensitivity syndrome: DIHS) که به عنوان واکنش دارویی همراه با ائوزینوفیلی و علائم سیستمیک (drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) و Acute generalized exanthematous pustulosis: AGEP شناخته شده است، می باشند. سندرم های افزایش حساسیت دارویی (DHS) همچنین ممکن است به درگیری یک اندام محدود شود، مانند بیماری کبدی القاء شده با دارو (Drug-induced liver disease: DILI) (۷، ۸).

### نقش کمپلکس سازگاری بافتی انسانی (HLA) در واکنش های ازدیاد حساسیت دارویی

به طور معمول زمان شروع علائم بالینی بین چند روز تا ۸ هفته بعد از قرار گیری در معرض آنتی ژن یا دارو می باشد. طی دهه گذشته، مطالعات متعددی راجع به همراهی آلل های HLA با سندرم های افزایش حساسیت دارویی (DHS) صورت گرفته که نوید بخش امکان تشخیص و شناسایی بیماران در معرض خطر و در نتیجه پیشگیری از بروز سندرم های افزایش حساسیت دارویی (DHS)، که تا پیش از این بنظر غیر قابل پیش بینی می رسید، است (۹). تا کنون مطالعات

مقاوم به آلپورینول و ۹۳ فرد سالم) مورد بررسی قرار گرفتند (۱۷). در همان سال مطالعه دیگری بر روی همراهی آلل‌های HLA با بروز التهاب کبد، SJS/TEN و راش‌های پوستی ناشی از مصرف داروی نویراپین (Nevirapine) که در درمان عفونت HIV-1 تجویز می‌شود، انجام گرفت و در نهایت همراهی بین راش پوستی و التهاب کبد و آلل HLA-DRB1\*01:01 و کاهش تعداد سلول‌های CD4 گزارش شد (۱۸). سپس طی مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ در ایتالیا و بر روی جمعیت ساردینیا که حساسیت شدید نسبت به مصرف نویراپین داشتند صورت گرفت، همراهی با آلل‌های HLA-Cw8 و HLA-B\*14:02 گزارش شد (۱۹). در سال ۲۰۰۷ سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) انجام تست غربالگری برای تعیین آلل HLA-B\*15:02 را در جمعیت در معرض خطر پیش از تجویز داروی کاربامازپین، پیشنهاد کرد (۹). بر اساس دو مطالعه صورت گرفته در سال ۲۰۰۸ مشخص شد که همبستگی منفی برای آلل HLA-B\*57:01 در تشخیص حساسیت شدید به داروی آباکاویر بین نژاد سفید و سیاه پوست وجود دارد (۲۰) و پیشنهاد شد که بررسی این آلل بعنوان مارکر ژنتیکی قبل از تجویز دارو آباکاویر مورد بررسی قرار گیرد (۲۱). در سال ۲۰۰۹ همراهی آلل HLA-B\*57:01 با DILI ناشی از مصرف فلوکلوکزاسیلین (Flucloxacillin) گزارش شد (۲۲). همچنین در طی مطالعه‌ای دیگر که در کشور تایلند صورت گرفت همراهی آلل HLA-B\*35:05 با حساسیت‌های پوستی ناشی از مصرف نویراپین گزارش شد (۲۳).

در سال ۲۰۱۱ طی دو مطالعات گسترده ارتباطی ژنومی (Genome-wide association study: GWAS) که بر روی جمعیت اروپای شمالی و ژاپنی صورت گرفت مشخص شد که بروز بیماری SJS/TEN و DRESS مشاهده شده در بیماران مصرف کننده کاربامازپین با آلل HLA-A\*31:01 همراهی دارد (۲۴). در همان سال طی مطالعه‌ای مشابه بر روی جمعیت اروپای شمالی همراهی بین هاپلوتایپ HLA-B\*15:01/DRB1\*15:01 و DILI ناشی از مصرف آموکسی سیلین مشخص شد. در این مطالعات نتیجه گیری شد که برخی ژنوتیپ‌های HLA کلاس I و II

مصرف دارو، دارند بعنوان بیومارکر معرفی شده و در کلینیک پیش از تجویز داروی مورد نظر، افراد از لحاظ حامل بودن یا نبودن نسبت به آن بیومارکر بررسی شوند.

## نقش انواع واریانت‌های HLA در واکنش‌های ازدیاد حساسیت دارویی

در سال ۱۹۸۹ مطالعه‌ای در مورد بیماران نواحی جنوبی کشور چین که داروی آلپورینول مصرف می‌کردند و دچار بثورات پوستی شده بودند، صورت گرفت و همراهی مثبت قوی بین آلل‌های HLA، از کلاس AW33 و B17/BW58 و همچنین همراهی منفی با آلل A2 مشاهده شد. این یافته‌ها نشان دادند که زمینه ژنتیکی در واکنش‌های دارویی پوستی همراهی و عدم همراهی با برخی مولکول‌های MHC کلاس یک و دو دارند (۱۱). در سال‌های ۱۹۹۹ و ۲۰۰۰ دو مطالعه در مورد همراهی آلل DRB1\*15:01 با التهاب کبد ناشی از مصرف آنتی بیوتیک آموکسی سیلین و کوآموکسیکلاو گزارش شد. در نتیجه مشخص شد که آنتی ژن‌های کلاس دو HLA تاثیر محدودی در پاتوژنز التهاب کبدی ناشی از مصرف دارو دارند (۱۲، ۱۳). در سال ۲۰۰۲ طی دو مطالعه مجزا همراهی آلل HLA-B\*57:01 با حساسیت شدید به آباکاویر مشخص شد. این دارو که یک مهار کننده ترانس کریپتاز معکوس است در درمان بیماران مبتلا به HIV-1 تجویز می‌شود و در ۴٪ از بیماران منجر به بروز علائم حساسیت شدید و در موارد حاد منجر به افت فشار خون و حتی مرگ می‌شود (۱۴، ۱۵). در سال ۲۰۰۴ همراهی آلل HLA-B\*15:02 در جمعیت چینی‌های هان (Han Chinese) با SJS/TEN در بیماران مبتلا به صرع تحت درمان با کاربامازپین گزارش شد (۱۶).

در سال ۲۰۰۵ آلل HLA-B\*58:01 به عنوان یک شاخص ژنتیکی مهم در جمعیت یکی از اقوام چینی (Han Chinese) که به دلیل مصرف آلپورینول (درمان نقرس و هایپر اورسمی) به حساسیت شدید و خطرناک پوستی از نوع بیماری SJS/TEN; SCAR مبتلا شده بودند، معرفی شد. در این مطالعه ۵۱ بیمار مصرف کننده‌ی آلپورینول که فنوتیپ SJS/TEN; SCAR داشتند و ۲۲۸ کنترل (۱۳۵ بیمار مصرف کننده و

فعالیت ضد ویروسی خود را حفظ کرده و در عین حال توانایی اتصال به HLA-B\*57:01 و فعال سازی سلول های T را از دست داده است، امکان استفاده از دارویی که ایمن تر بوده و برای تجویز نیاز به بررسی های فارماکوژنتیک ندارد را ایجاد کنند (۳۴). در سال ۲۰۱۶ در مطالعه ای که بر روی جمعیت Han Chinese صورت گرفت مشخص شد که در بیماران که داروی متازولامید (درمان آب مروارید و سایر بیماری های چشم) مصرف می کنند و فنوتیپ SJS/TEN را بروز دادند، همراهی قوی با آلل HLA-B\*59:01 وجود دارد و پیشنهاد شد که پیش از درمان وجود این مارکر به منظور جلوگیری از بروز عواقب نامطلوب بررسی شود (۳۵). سپس در مطالعه ای مجزا بر روی همان جمعیت، تاثیر آلل HLA-B\*58:01 که پیش از این همراهی آن با SJS/TEN ناشی از مصرف آلپورینول به اثبات رسیده بود، در بیماران کلیوی مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که از تجویز این دارو برای بیماران ناقل آلل مورد نظر که مبتلا به بیماری کلیوی هستند (به خصوص افرادی که میزان فیلتراسیون گلومرولی شان کمتر از  $30 \text{ ml/minute/1.73 m}$  است) باید به شدت پرهیز شود (۳۶).

علاوه بر این با مطالعه بر روی جمعیت مالایی در همان سال مشخص شد که دو آلل HLA-B\*15:13 و HLA-B\*15:02 در بیماران که داروی فنیتوئین (درمان صرع) مصرف می کنند منجر به واکنش های نامطلوب شدید پوستی از جمله DRESS و SJS/TEN می شود، همچنین نشان دادند افرادی که حامل دو کپی از این آلل ها باشند ریسک ابتلای بالاتری برای بروز علائم را دارند (۳۷). در سال ۲۰۱۷ همراهی پلی مورفیسم های ژن های IL4، IL10، IFN- $\gamma$  و CTLA-4 با حساسیت شدید به داروی افاویرنز (Efavirenz) در بیماران مبتلا به ایدز (AIDS) مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت مشخص شد که وجود پلی مورفیسم در نواحی تنظیمی ژن های سایتوکاین می تواند فرد را نسبت به حساسیت به این دارو مستعد سازد؛ همچنین روشن شد که پارامترهای دیگری افزون بر HLA می توانند در فعال شدن سیستم ایمنی در پاسخ به دارو دخیل باشند (۳۸). در سال ۲۰۱۸ مطالعه ای بر روی جمعیت تایوانی و

در مستعد شدن فرد نسبت به DILI ناشی از مصرف آموکسی سیلین موثر بوده و پاسخ سیستم ایمنی اکتسابی در مطالعه پاتوژنز آن نقش دارد. با این حال به دلیل پایین بودن گزارش های مثبت، نمی تواند بعنوان بیومارکر در تشخیص و پیشگیری مورد استفاده قرار بگیرد (۲۶). در سال ۲۰۱۲ مطالعات متعددی در جهت شرح اساس بروز حساسیت شدید به آباکاویر و SJS/TEN ناشی از مصرف کاربامازپین صورت گرفت و در نهایت با استفاده از مدل پیشنهادی گنجینه پپتیدی تغییر یافته (altered peptide repertoire) موفق به توضیح دقیق سازوکار مولکولی بروز حساسیت شدید دارویی به واسطه HLA شدند (۲۷، ۲۸).

در سال ۲۰۱۳ با مطالعه روی جمعیت سیاه پوست های آفریقا همراهی آلل HLA-C\*04:01 با SJS/TEN و آلل های HLA-DRB1\*01:02 و HLA-B\*58:01 با هیاتیت ناشی از مصرف نویراپین گزارش شد (۲۹، ۳۰). در مطالعه ای دیگر که بر روی جمعیت اسپانیا انجام شد، مشخص شد که برخی از کلاس های HLA که در ایجاد حساسیت به آموکسی سیلین مشارکت دارند در شدت و زمان بروز DILI نیز موثر هستند (۳۱). در مطالعه ای دیگر در همان سال همراهی آلل HLA-B\*13:01 با سندرم حساسیت شدید نسبت به داروی داپسون (داروی موثر در درمان عفونت و بیماری های التهابی مانند جذام) که در ۹،۹٪ موارد با خطر مرگ همراه بوده، در جمعیت Han Chinese مشخص شد (۳۲). در سال ۲۰۱۴ مطالعه گسترده ارتباطی ژنومی (GWAS) بر روی جمعیت های تایوانی، ژاپنی و مالزیایی برای یافتن واریانت هایی که با واکنش های شدید پوستی ناخواسته (Severe cutaneous adverse reactions: SCARs) ناشی از مصرف فنیتوئین همراهی دارند انجام شد. در نهایت ۱۶ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphisms) در ژن CYP2C و یک واریانت بد معنی CYP2C9\*3 یافته شد. این مطالعه نشان دهنده همراهی این واریانت ها با کاهش سرعت پاکسازی پلازما از این دارو و بروز فنوتیپ SCAR است (۳۳).

در سال ۲۰۱۵ محققین با اعمال تغییرات شیمیایی با استفاده از روش های مبتنی بر کامپیوتر (In silico) بر روی آباکاویر تلاش کردند تا با ایجاد مولکولی که

واکنش‌ها صورت گرفته است. بررسی تفاوت‌های ژنتیکی و واریانت‌های HLA در مطالعات مختلفی شواهد نوید بخشی را ارائه کرده است. تفاوت‌های ژنتیکی در نژادهای گوناگون انجام این مطالعات را در جمعیت‌ها و کشورهای مختلف ضروری می‌سازد. بنابراین برپایه بررسی متون پیشنهاد می‌شود که این مطالعات در جمعیت ایرانی به ویژه در بیماری‌های آلرژیک انجام گردد.

## References

1. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser. 1972;498:1-25.
2. Walley TJ. Davies textbook of adverse drug reactions. Postgrad Med J. 2000;76741E.
3. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. Qual Saf Health Care. 2004;13:306-14.
4. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:832-6.
5. Bohm R, Cascorbi I. Pharmacogenetics and Predictive Testing of Drug Hypersensitivity Reactions. Front Pharmacol. 2016;7:396.
6. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Buus S, Metushi I, Peters B, et al. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. Ann Rev Med. 2015;66:439-54.
7. Wong A, Seger DL, Lai KH, Goss FR, Blumenthal KG, Zhou L. Drug hypersensitivity reactions documented in electronic health records within a large health system. J Allergy Clin Immunol. 2019;7:1253-1260.
8. Chen CB, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity. J Immunol Res. 2018;2018.
9. Karlin E, Phillips E. Genotyping for severe drug hypersensitivity. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14:418.
10. Yip VL, Pirmohamed M. The HLA-A\*31:01 allele: influence on carbamazepine treatment. Pharmgenomics Pers Med. 2017;10:29-38.
11. Chan SH, Tan T. HLA and allopurinol drug eruption. Dermatologica. 1989;179:32-3.
12. Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, Demanet C, Henricion J, Verbist L, et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate--induced hepatitis. Gastroenterology. 1999;117:1181-

مالزیایی در مورد همراهی آلل HLA-B\*13:01 با SCAR ناشی از مصرف آنتی بیوتیک داپسون صورت گرفت که نشان دهنده همراهی مثبت این آلل با فنوتیپ DRESS بود، به طوری که در بیماران و سلول‌های کشت داده شده حامل این آلل، پروتئین سایتوتوکسیک آزاد شده توسط سلول T سایتوتوکسیک در مقایسه با نمونه‌های کنترل افزایش یافته بود (۳۹). در یک مطالعه مجزا که هدف آن بررسی نقش پلی مورفیسم‌های موجود در مولکول‌های دخیل در مسیرهای تنظیمی سیستم ایمنی در گیر در آلرژیک زایی، از جمله ژنهای IL4، IL10، CTLA-4 و DAO در بروز حساسیت پوستی شدید نسبت به داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بود، مشخص شد که وجود پلی مورفیسم در اهداف تنظیمی پاسخ سیستم ایمنی و ژن DAO می‌تواند در استعداد افراد به واکنش‌های آلرژیک شدید نسبت به این داروها موثر باشد هر چند مطالعات بیشتری برای تایید و تکمیل این نتایج لازم است (۴۰). در سال ۲۰۱۹ طی مطالعه‌ای که بر روی واریانت‌های مستعد کننده افراد نسبت به DILI صورت گرفت، مشخص شد که یک پلی مورفیسم بد معنی که موجب جابجایی تریپتوفان با آرژنین در ژن PTPN22 می‌شود بیشترین همراهی را با این فنوتیپ داشته و قوی‌ترین همراهی با DILI ناشی از مصرف آنتی بیوتیک کوآموکسی کلاو در بیماران با نژاد اروپایی بود و احتمال ابتلا به DILI در این جمعیت در افرادی که افزون بر پلی مورفیسم اشاره شده ناقل آلل‌های مستعد کننده HLA-A\*02:01 و DRB1\*15:01 نیز هستند، دو برابر است (۴۱).

## نتیجه گیری

واکنش‌های دارویی به دو دسته کلی قابل پیش بینی و غیر قابل پیش بینی تقسیم می‌شوند. واکنش‌های قابل پیش بینی، بر مبنای حوادث فارماکولوژیک هستند و داشتن اطلاعات فارماکولوژیک مناسب می‌تواند در مدیریت این واکنش‌ها تاثیر بسزایی داشته باشد. با توجه به بار مالی و تاثیرات منقی حساسیت‌های دارویی که واکنش‌های دارویی غیر قابل پیش بینی به واسطه عملکرد سیستم ایمنی هستند، مطالعات زیادی در راستای یافتن مارکرهای پیشگویی کننده در این نوع از



- 6.
13. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RN, et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut*. 2000;47:717-20.
14. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002;359:1121-2.
15. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359:727-32.
16. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428:486.
17. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:4134-9.
18. Martin AM, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1\*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *Aids*. 2005;19:97-9.
19. Littera R, Carcassi C, Masala A, Piano P, Serra P, Ortu F, et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *Aids*. 2006;20:1621-6.
20. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b\*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1111-8.
21. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568-79.
22. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet*. 2009;41:816-9.
23. Chantarangsu S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Manosuthi W, et al. HLA-B\*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19:139-46.
24. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2011;20:1034-41.
25. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364:1134-43.
26. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*. 2011;141:38-47.
27. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1562-9.e5.
28. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, Kostenko L, Chen Z, Bharadwaj M, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature*. 2012;486:554-8.
29. Phillips E, Bartlett JA, Sanne I, Lederman MM, Hinkle J, Rousseau F, et al. Associations between HLA-DRB1\*0102, HLA-B\*5801, and hepatotoxicity during initiation of nevirapine-containing regimens in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:e55-7.
30. Carr DF, Chaponda M, Jorgensen AL, Castro EC, van Oosterhout JJ, Khoo SH, et al. Association of human leukocyte antigen alleles and nevirapine hypersensitivity in a Malawian HIV-infected population. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1330-9.
31. Stephens C, Lopez-Nevot MA, Ruiz-Cabello F, Ulzurrun E, Soriano G, Romero-Gomez M, et al. "LA alleles influence the clinical signature of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity. *PLoS One*. 2013;8:e68111.
32. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, Fu XA, Li Y, Yu GQ, et al. HLA-B\*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369:1620-8.
33. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *Jama*. 2014;312:525-34.
34. Naisbitt DJ, Yang EL, Alhaidari M, Berry NG, Lawrenson AS, Farrell J, et al. Towards depersonalized abacavir therapy: chemical modification eliminates HLA-B\*57: 01-restricted CD8+ T-cell activation. *Aids*. 2015;29:2385-95.
35. Yang F, Xuan J, Chen J, Zhong H, Luo H, Zhou P, et al. HLA-B\*59:01: a marker for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis caused by methazolamide in Han Chinese. *Pharmacogenomics J*. 2016;16:83-7.
36. Ng CY, Yeh YT, Wang CW, Hung SI, Yang CH, Chang YC, et al. Impact of the HLA-B(\*)58:01 Allele and Renal Impairment on Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Reactions. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1373-1381.

37. Chang CC, Ng CC, Too CL, Choon SE, Lee CK, Chung WH, et al. Association of HLA-B\*15:13 and HLA-B\*15:02 with phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions in a Malay population. *Pharmacogenomics J.* 2017;17:170-173.
38. de Oliveira Rodrigues R, Helena Barem Rabenhorst S, Germano de Carvalho P, Luri Sasahara G, Mabel Ferreira Vasconcelos L, Antonio Gomes de Arruda E, et al. Association of IL10, IL4, IFNG, and CTLA4 Gene Polymorphisms with Efavirenz Hypersensitivity Reaction in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Jpn J Infect Dis.* 2017;70:430-436.
39. Chen WT, Wang CW, Lu CW, Chen CB, Lee HE, Hung SI, et al. The Function of HLA-B\*13:01 Involved in the Pathomechanism of Dapsone-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Invest Dermatol.* 2018;138:1546-1554.
40. Ferreira Vasconcelos LM, Rodrigues RO, A. Albuquerque A, Barroso GD, Sasahara GL, Severo Ferreira JF, et al. Polymorphism of IL10, IL4, CTLA4, and DAO Genes in Cross-Reactive Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. *J Clin Pharmacol.* 2018;58:107-113.
41. Cirulli ET, Nicoletti P, Abramson K, Andrade RJ, Bjornsson ES, Chalasani N, et al. A Missense Variant in PTPN22 is a Risk Factor for Drug-induced Liver Injury. *Gastroenterology.* 2019;156:1707-1716.e2.