

Antikonvülzan İlaç Kullanan Hastalarda İlaç Yama Testlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Drug Patch Testing in Patients Using Anticonvulsant Drugs

Sibel DOĞAN,^a
Nilgün ATAKAN,^b
Serap SAYGI^c

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^bDeri ve Zührevi Hastalıkları AD,
^cNöroloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 25.12.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 30.04.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sibel DOĞAN

Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sibel.dogan@hacettepe.edu.tr

ÖZET Amaç: Antikonvülzan ilaçlarla ciddi advers kutanöz ilaç reaksiyonu (AKİR) görülme sıklığının %2 olduğu tahmin edilmektedir. Ciddi AKİR'lerin yaklaşık %20'sinin antiepileptik ilaçlara bağlı olarak geliştiği bilinmektedir. Aromatik antikonvülzan ilaçlara karşı gelişen AKİR tanısında yama testleri uygulanabilmektedir. Çalışmamızda, antikonvülzan ilaç kullanımı planlanan hastalarda ilaç kullanımı öncesi ve sırasında yama testleri uygulanarak gelişebilecek AKİR oranının saptanması planlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza, endikasyon dâhilinde aromatik antikonvülzan (fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin) kullanımı önerilen hastalar arasından ilaç yama testleri uygulamasını kabul eden 38 hasta alındı. İlaç yama testleri ilaç kullanımının ilk günü ve ilaç kullanımının 21-24. günleri arasında olmak üzere iki kez uygulandı. Kırk sekiz saat sonra değerlendirilen ilaç yama testleri 48., 72. ve 96. saatlerde değerlendirildi. **Bulgular:** İki hastada ilaç yama testi ile pozitif reaksiyon saptandı. %30 vazeline fenitoin ile yapılan yama testi pozitif olan 54 yaşındaki kadın hastada ilaç kullanımı sonrası gelişen kaşıntı şikâyeti mevcuttu. Hastanın şikâyetleri kullanılan antikonvülzanın kesilip sistemik antihistaminik tedavi verilmesi ile geriledi. 48.saatte pozitif olarak değerlendirilen 41 yaşındaki kadın hastanın ilaç kullanımı sonrası 28. günde abdominal bölgede başlayan eritematöz maküler lezyonlarından alınan biyopsi örneğinin histolojik değerlendirilmesi ile makulopapüler ilaç reaksiyonu tanısı konuldu. Kullanmakta olduğu antikonvülzan kesilerek verilen sistemik antihistaminik ve topikal steroid tedavileri ile hastanın şikâyetleri geriledi. **Sonuç:** AKİR tanısı almış olan hastalarda yapılan ilaç yama testlerinin AKİR tipine bağlı olarak değişik sonuçlar verebildiği bilinmektedir. Elde edilen pozitif yama testi sonuçları ile ilişkili görülen AKİR'ler açısından, ilaç yama testlerinin özgüllük ve prediktif değerlerinin sağlıklı olarak saptanabilmesi için araştırmamız önemli bir adım ve bir ön çalışma niteliğindedir.

Anahtar Kelimeler: Yama testleri; antikonvülzanlar; ilaç yan etki reaksiyonu bildirim sistemleri; ilaç toksisitesi

ABSTRACT Objective: Incidence of serious adverse cutaneous drug reaction (ACDR) with anticonvulsant drugs is predicted as 2%. It is known that 20% of serious ACDR develop as a result of aromatic anticonvulsant drugs. Patch tests can be used for the diagnosis of ACDR caused by aromatic anticonvulsant drugs. In this study, we aimed to predict ACDR rates of patients using anticonvulsant drugs by the application of drug patch tests performed before and after the commence of the treatment. **Material and Methods:** 38 patients with prescribed phenytoin, carbamazepine and oxcarbazepin who accepted epicutaneous drug patch test applications were prospectively recruited for this study. Drug patch tests were applied with diluted preparations of drugs with 15% and 30% concentrations in water and vaseline separately on 1st day and 21st day of treatment on right upper back of patients. Evaluations were made on 48th, 72th and 96th hours. **Results:** Two patients had positive reactions with drug patch tests. A 54 year-old female patient was positive with 30% phenytoin in vaseline on 72nd hour, she had a pruritic eruption after the commence of treatment. The pruritus ceased with withdrawal of drug, she was treated with systemic antihistamines. A 41 year-old female patient had positive reaction with 30% phenytoin in vaseline on 48th hour. She was evaluated with a diagnosis of maculopapular drug eruption due to the histopathological examination made from the pruritic erythematous maculopapular lesions which started on 28th day of treatment. The patient had full recovery by withdrawal of drug and given systemic antihistamines and topical steroid treatments. **Conclusion:** The studies concerning drug reactions and drug patch tests reveal that results are variable according to type of drug reactions occurred. Our study is a crucial step and a preliminary study for the identification of specificity and predictivity of drug patch tests in respect to the positive drug patch test results correlating with ACDRs observed.

Key Words: Patch tests; anticonvulsants; adverse drug reaction reporting systems; drug toxicity

Advers kutanöz ilaç reaksiyonu (AKİR), ilaçların deri ve ekleri üzerinde oluşturdukları istenmeyen tüm etkileri kapsamaktadır. Şüpheli ilaç ile yapılan ilaç deri testlerinin (AKİR) nedeni bulmada yardımcı olabileceği bilinmektedir.^{1,4} Fenitoin, karbamazepin ve okskarbazepin, epileptik nöbetleri engelleme ve tedavi etmede yaygın olarak kullanılan antikonvülzan ilaçlardır.⁵⁻⁷ Antikonvülzan ilaçlara karşı gelişen duyarlanma ve advers ilaç reaksiyonlarının tanınmasında ilaç yama testleri ve diğer ilaç deri testleri uygulanabilmektedir.⁵⁻¹¹ Çalışmamızda, aromatik antikonvülzan kullanımı önerilen hastalarda fenitoin, karbamazepin ve okskarbazepin içeren ilaç yama testleri uygulamaları sonuçlarıyla hastalarda gelişebilecek AKİR'in karşılaştırılması hedeflendi. Daha önce yapılan çalışmalarda, AKİR geliştiren hastalarda ilaç kullanım hikâyesine ve bu ilaçların AKİR oluşturabilme potansiyeline göre geriye dönük olarak sorumlu ilaç tahmin edilmeye çalışılırken, bu çalışma ile sorumlu ilacın objektif bir şekilde saptanmasını sağlayabilen bir tanı yöntemi olarak ilaç yama testlerinin klinik uygulamalara kazandırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun LUT 07/79-56 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirildi. Çalışmamıza dâhil edilme kriterleri; hastanın 18 yaş ve üzerinde olması, endikasyon dâhilinde fenitoin, karbamazepin ve okskarbazepin kullanımının önerilmiş olması, hastanın bilinen veya şüpheli advers ilaç reaksiyonu hikâyesi bulunmaması, ilaç yama testinin uygulanmasını engelleyebilecek deri hastalığının bulunmaması (örn; yaygın kontakt dermatit, psoriasis vb.), ilaç yama testi değerlendirmesini etkileyebilecek ilaç kullanımının olmaması (örn; sistemik antihistaminik ve steroidler) ve hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve "Bilgilendirilmiş Onam Formu"nu okuyup imzalaması olarak belirlendi.

Çalışmaya dâhil edilen her hastanın ismi, iletişim bilgileri, yaşı, cinsiyeti, bilinen hastalıkları, devamlı kullandığı ilaçlar, daha önceden kullanılmış olduğu antikonvülzan ilaçlar, kişisel veya ailesel ilaç

reaksiyonu hikâyesi, önerilen antikonvülzan ilacın endikasyonu, seçilen preparatın adı, verilmiş yolu ve dozu, antikonvülzan ilaca başlama tarihi, ilaç reaksiyonu geliştirse ilaç reaksiyonu gelişme zamanı, ilaç reaksiyonu tipi, histopatolojik inceleme yapılmışsa biyopsi numarası, yama testlerinin uygulama tarihi ve sonuçları, önceden hazırlanmış olan "Hasta Takip Formları"na kaydedildi.

Çalışmamızda hastalara uygulanan ilaç yama testlerinin hazırlanması ve uygulanması hakkında "sistemik kutanöz ilaç allerjisinde ilaç yama testi" ve "kutanöz advers ilaç reaksiyonlarının araştırılmasında ilaçlar ile deri testi uygulamaları için kurallar" başlıklı iki kılavuz referans olarak alındı.^{12,13} Kullanılan ticari preparatlardan ezilerek elde edilen ve ince toz şekline getirilerek su ve vazelinde ayrı ayrı olmak üzere %15 ve %30 konsantrasyonlarda hazırlanan ilaçlar alüminyum kutucuklar içeren beyaz flasterler içerisine konularak ilaç yama testi uygulamasına hazır hale getirildi (Resim 1). Hastalara uygulanacak ilaç yama testleri ilaç kullanımının ilk gün ve 21-24. günleri arasında olmak üzere iki kez %15 ve %30 su ve vazelinde ayrı ayrı olmak üzere fenitoin, karbamazepin ve okskarbazepin içerecek şekilde hastaların sırt sağ üst bölgesine yapıştırıldı. Kırk sekiz saat sonra açılan ilaç yama testleri 48., 72. ve 96. saatlerde değerlendirildi. Yama test sonuçları skorlaması Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (ICDRG) sınıflandırmasına göre yapıldı.¹⁴

BULGULAR

Çalışmaya 38 hasta dâhil edildi (Tablo 1). Hastaların yaş ortalaması 44,7±11,3 (minimum: 23, maks-



RESİM 1: İlaç yama testi hazırlanmasında kullanılan malzemeler.

TABLO 1: İlaç yama testi yapılan hastaların antikonvülzan kullanma endikasyonları, antikonvülzan tipi, ilaç yama testi sonucu ve gözlenen advers kutanöz ilaç reaksiyonu (AKİR)'nin dağılımı.

No	Hasta Tanı	Verilen Tedaviler	21. gün ilaç yama testi	AKİR
1	Epilepsi	Karbamazepin		
2	Epilepsi	Karbamazepin		
3	Epilepsi	Fenitoin		
4	Epilepsi	Karbamazepin		
5	İKK	Fenitoin	72.sa + reaksiyon; %30 vaz fenitoin	Pruritik intertriginöz erüpsiyon; geçici
6	AVM	Fenitoin		
7	PNP	Karbamazepin		
8	İKK	Fenitoin		
9	SVO	Fenitoin		
10	Epilepsi	Karbamazepin		
11	Epilepsi	Okskarbazepin		
12	Epilepsi	Okskarbazepin		
13	SVO	Fenitoin		
14	SVO	Fenitoin		
15	İKK	Fenitoin		
16	AVM	Fenitoin		
17	Epilepsi	Karbamazepin	48.sa + reaksiyon; %30 vaz fenitoin	Makulopapüler eritematöz erüpsiyon; histopatoloji ilaç erüpsiyonu ile uyumlu
18	Epilepsi	Fenitoin		
19	Epilepsi	Karbamazepin		
20	Epilepsi	Okskarbazepin		
21	Epilepsi	Okskarbazepin		
22	Epilepsi	Fenitoin		
23	Epilepsi	Fenitoin		
24	İKK	Fenitoin		
25	İKK	Fenitoin		
26	Epilepsi	Okskarbazepin		
27	Epilepsi	Karbamazepin		
28	Epilepsi	Okskarbazepin		
29	İKK	Fenitoin		
30	SVO	Fenitoin		
31	Epilepsi	Fenitoin		
32	Epilepsi	Karbamazepin		
33	Epilepsi	Karbamazepin		
34	Epilepsi	Okskarbazepin		
35	Epilepsi	Fenitoin		
36	Epilepsi	Fenitoin		
37	Epilepsi	Karbamazepin		
38	Epilepsi	Fenitoin		

İKK: İntrakraniyal kitle; AVM: Arteriovenöz malformasyon; PNP: Polinöropati; SVO: Serebrovasküler olay; Vaz: Vazelin.

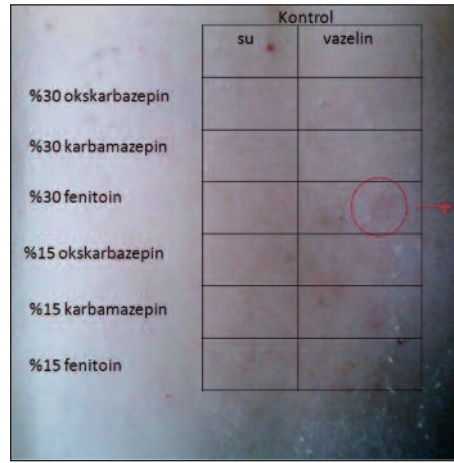
mum: 67) idi. Kadın hasta sayısı 22, erkek hasta sayısı 16 idi. Hastaların tümünde ilaç kullanımı öncesi yapılan yama testler negatif olarak değerlendirildi.

İlaç kullanımının 21. gününde uygulanan ikinci yama test uygulamasında ise 2 (%5,3) hastada pozitif reaksiyon saptandı. İlaç yama testi %30

vazelinde fenitoin ile 72. saatte yapılan değerlendirmede eritematöz papülleri bulunan 54 yaşındaki kadın hastanın ilaç kullanımının 17. gününde başlayan intertriginöz kaşıntısı mevcuttu. Bu hastanın kullandığı antikonvülzan ilacın kesilmesi (fenitoin tablet 3x100 mg, p.o, ilk üç gün iv fenitoin ampul 3x1) ve sistemik antihistaminik tedavisi (klemastin tablet 1 g, p.o, 3x1) ile şikâyetleri geriledi. İlaç yama testi %30 vazelinde fenitoin ile 48. saatte yapılan değerlendirmede eritemli papülleri olan 41 yaşındaki kadın hasta yama test pozitifliği saptandıktan sonraki yedinci günde abdominal bölgeden başlayan pruritik eritematöz makülleri nedeni ile tekrar değerlendirildi (Resim 2, 3). Yapılan histopatolojik incelemede papiller dermis ve süperfiyel vasküler yapılar çevresinde eozinofillerden zengin ve mononükleer hücreli infiltrat birikimi ve epidermal spongios görülerek hastaya makülopapüler ilaç reaksiyonu tanısı konuldu. Hastanın kullandığı antikonvülzanın (okskarbazepin tablet 200 mg, p.o, 2x1) kesilmesi ve sistemik antihistaminik (desloratadin 5 mg tablet, p.o, 1x1) ve topikal steroid (metilprednizolon aseponat losyon, topikal, 2x1) tedavileri ile hastanın şikâyetleri tamamen geriledi.

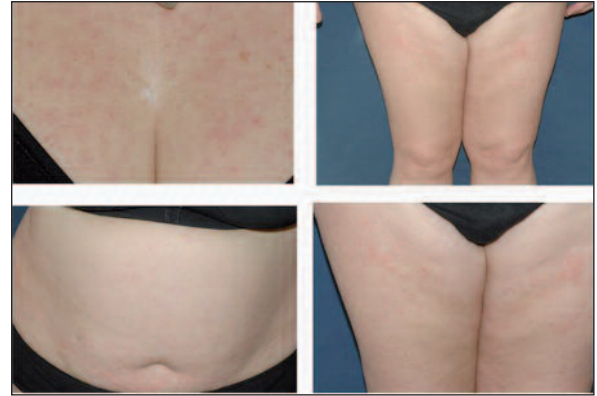
TARTIŞMA

Advers ilaç reaksiyonlarının bir bölümü, öngörülemez şekilde, dozdan bağımsız olarak, aşırı duyarlılık mekanizmaları sonucunda meydana gelmektedir. Bu tip reaksiyonlar advers ilaç reaksiyonlarının %10-15'ini oluşturur.¹⁻³ Şüpheli ilaç ile yapılan ilaç deri testlerinin AKİR nedenini bulmada yardımcı olabileceği bilinmektedir.⁴⁻¹¹ Bu amaçla kullanılan deri testleri arasında ilaç yama testi, ilaç prick (delme) testi ve intradermal ilaç testi bulunmaktadır.^{12,13} Fenitoin, karbamazepin ve okskarbazepin, epileptik nöbetleri engelleme ve tedavi etmede yaygın olarak kullanılan antikonvülzan ilaçlardır. Moleküler benzerlikleri nedeniyle aromatik antikonvülzan ilaçlar olarak da isimlendirilmektedirler. Antikonvülzan ilaçlar ile ciddi AKİR görülme sıklığının %2 olduğu tahmin edilmekte ve ciddi AKİR'in yaklaşık %20'sinin antiepileptik ilaçlara bağlı geliştiği bilinmektedir.^{7,8} Aromatik antikonvülzan ilaçlara karşı gelişen du-



RESİM 2: Kırk sekizinci saat değerlendirilmesinde %30 vazelinde fenitoin ile eritemli palpabl papülleri gözlenen hastada 21. günde uygulanan ilaç yama testi.

(Renkli hal için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)



RESİM 3: Okskarbazepine bağlı makülopapüler ilaç reaksiyonu gelişiren hastada boyun V'si, gövde ve ekstremitelerde yaygın eritemli makül ve papüller.

(Renkli hal için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

yarlanma ve advers ilaç reaksiyonlarının tanınmasında ilaç yama testleri ve diğer ilaç deri testleri uygulanabilmektedir.⁷⁻¹¹

Aromatik antikonvülzanlara bağlı AKİR gelişiminde deri ilaç biyotransformasyonunu yaparak epoksite türevlerini oluşturur, derideki toksik etkilerin bu türevlerin epoksite hidrolazlar tarafından yeterli olarak uzaklaştırılmaması nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir.⁸ Derideki CYP P450 sistemi kişisel farklılıklar göstermektedir ve derideki CYP enzim değişkenliği karbamazepin ve karbamazepin epoksite verilen yama test sonuçlarındaki değişiklikler ile gösterilmeye de çalışılmış-

tır.^{7-11,15} Çalışmamızda ilaç kullanımı başlangıcında yapılan ilk yama testinin amacı, önceden var olabilecek muhtemel bir duyarlanmayı saptayabilmek olarak belirlenmiştir, hasta grubumuzda daha önceden çeşitli antiepileptik preparatları kullanmış olan hastalar bulunması ayrıca literatürde antikonvülzan kullanımı ile ilk bir hafta sonunda dahi AKİR gelişebildiğinin bildirilmiş olması ilaç kullanımını öncesi gelişen bir sensitizasyon ihtimalini akla getirdiğinden, tüm hastalara ilk gün testleri uygulanmıştır.⁹⁻¹¹ İlk gün testleri tüm hastalarımızda negatif olduğu için hastalarımızın daha önceden yeni başladıkları ilaçlara veya çapraz reaksiyon gösterebilecekleri diğer iki aromatik antikonvülzan ilaca karşı duyarlanmamış oldukları kabul edilmiştir. İlaç kullanımının 21. gününde yaptığımız ikinci ilaç yama testi ile ilacın sistemik olarak alımı ile gelişebilecek yeni duyarlanmanın ne zaman geliştiğinin tahmin edilmesi planlanmıştır. Geç tip hipersensitivite reaksiyonu ile geliştiği düşünülen makulopapüller ilaç reaksiyonlarının gelişme sürelerinin özellikle ilaç kullanımının 14-28. günleri arasında olması nedeniyle ikinci yama testi uygulama zamanı olarak ilaç kullanımının üçüncü haftasında yapılması uygun görülmüştür.¹⁶⁻²⁰⁹

İlaç metabolizasyonundaki bireysel farklılıklar ve ilaç yama testlerinde elde edilen yüksek pozitiflik oranları nedeni ile aromatik antikonvülzan kullanan hastalar ile yürüttüğümüz çalışmamızda, 38 hastanın 2 (%5,3)'sinde deri yama testi ile pozitif reaksiyon saptanabilmiştir. %30 vazelinde fenitoin ile pozitiflik gösteren hastamızın karbamazepin kullanımı sonrası gelişen makulopapüller ilaç reaksiyonu, aromatik antikonvülzanların etken maddeleri arasında çapraz reaksiyon gelişebileceğini gösteren önemli bir bulgu olarak yorumlanmıştır. Ayrıca yine aromatik antikonvülzanlar arasında çapraz reaksiyon gelişebildiğine dair birçok bildiri de literatürde yer almaktadır.⁶⁻¹³ İntrak-

raniyal kitle nedeniyle fenitoin verilen hastada gelişen intertriginöz pruritus ve geçici eritemin bu hastada ilaç kullanımının kısa sürede kesilmesi nedeniyle kendi kendine gerilediği, yine de gelişen kaşıntının ve ilaç yama testi pozitifliğinin anlamlı ve birbiri ile ilişkili olabileceği kabul edilmiştir.

AKİR tanısı almış olan hastalarda yapılan ilaç yama testleri AKİR tipine bağlı olarak değişik sonuçlar verebilmektedir.^{15,16} Ancak literatürde vaka ve vaka serilerini içeren çalışmalarda, deri yama testleri AKİR gelişmiş olan hastalarda klinik tablo tamamen geriledikten sonra uygulanan ve AKİR'i tetikleyen ajanın saptanmasına yönelik olarak uygulanmaktadır.⁶⁻¹³ Literatürde yaptığımız taramalarımıza göre ilaç kullanımı ile eş zamanlı yapılan tekrarlı ilaç yama testi bulunmamaktadır. Bu yönü ile araştırmamız bir öncül çalışma niteliğindedir. Elde edilen pozitif yama testi sonuçları ile ilişkili görülen AKİR özgüllük ve prediktif değerlerinin hesaplanabilmesi için geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalar ile bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir. Bu nedenle araştırmamız, devam ettirilmesi gereken bir ön (pilot) çalışma niteliğindedir.

Sonuç olarak; ilaç yama testi hazırlanması konusunda kılavuzlar bulunmaktadır ve bu testler hastalara özel olarak uzman dermatolog tarafından rahatlıkla, basit ve ucuz yöntemlerle hazırlanabilmektedir. Bu yönden ilaç yama testlerinin risk faktörleri yüksek olan hastalarda, örneğin; daha önce AKİR hikâyesi olan olgularda veya ailesinde aromatik antikonvülzan hipersensitivitesi olan kişilerde ilaç öncesi ve kullanımı sırasında uygulamaları önerilebilir. İlaç yama testlerinin özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin daha kesin bir şekilde belirlenebilmesi için çok daha geniş popülasyonlar ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356(9237):1255-9.
2. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37(7):989-99.
3. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139(8):683-93.
4. Barbaud A. [Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136(8-9):635-44.
5. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54(9):999-1003.
6. Jones M, Fernández-Herrera J, Dorado JM, Sols M, Ruiz M, García-Díez A. Epicutaneous test in carbamazepine cutaneous reactions. *Dermatology* 1994;188(1):18-20.
7. Vaillant L, Camenen I, Lorette G. Patch testing with carbamazepine: reinduction of an exfoliative dermatitis. *Arch Dermatol* 1989;125(2):299.
8. Lee AY, Choi J, Chey WY. Patch testing with carbamazepine and its main metabolite carbamazepine epoxide in cutaneous adverse drug reactions to carbamazepine. *Contact Dermatitis* 2003;48(3):137-9.
9. Puig L, Nadal C, Fernández-Figueras MT, Alomar A. Carbamazepine-induced drug rashes: diagnostic value of patch tests depends on clinico-pathologic presentation. *Contact Dermatitis* 1996;34(6):435-7.
10. Silva R, Machado A, Brandão M, Gonçalves S. Patch test diagnosis in carbamazepine erythroderma. *Contact Dermatitis* 1986;15(4):254-5.
11. Camarasa JG. Patch test diagnosis of exfoliative dermatitis due to carbamazepine. *Contact Dermatitis* 1985;12(1):49.
12. Barbaud A, Gonçalves M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45(6):321-8.
13. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209(2):209-16.
14. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Contact dermatitis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(3 Suppl 2):S1-38.
15. Nebert DW, Nelson DR, Coon MJ, Estabrook RW, Feyereisen R, Fujii-Kuriyama Y, et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol* 1991;10(1):1-14.
16. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(3):373-97, v-vi.
17. Barbaud A, Bene MC, Faure G. Immunological physiopathology of cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Dermatol* 1997;7(5):319-23.
18. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Daries DM, ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1977. p.10.
19. Martin T, Li H. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J (Engl)* 2008;121(8):756-61.
20. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;68(9):1781-90.