Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.39; No.2; 2015

Evaluation of the results of lymphocyte transformation test in patients with hypersensitivity reactions following phenytoin usage and control group

Zahra Karami[1], Mehrnaz Mesdaghi[1,*], Zahra Chavoshzadeh[2], parvaneh Karimzadeh[2], Mahboubeh Mansouri[3], Reza Shekarriz[4]

1. Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Immunology and Allergy, Mofid Children's Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Mofid Children's Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Department of Social Medicine , Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 2015/01/14 Accept: 2015/11/28)

Abstract

Backgroundm: *Administration of phenytoin can been associated with severe adverse reactions such as hypersensitivity reactions. Lymphocyte transformation test (LTT) can be a useful method for determination of the drug, which has caused hypersensitivity reaction. This study was done to evaluate the results of lymphocyte transformation test in patients with delayed hypersensitivity reactions following phenytoin administration and control group.*

Methods: *In a case-control study, four patients with hypersensitivity reactions following administration of phenytoin and ten patients, who had used phenytoin without hypersensitivity reactions, were included. Peripheral blood mononuclear cells were isolated. The cells were stimulated with Phenytoin, PHA (Phytohaemagglutinin) as a mitogen and candida as an antigen. Lymphocyte proliferation was measured using Brdu proliferation assay kit (Roche, Germany). The stimulation index was calculated by dividing OD of stimulated to unstimulated cells. Stimulation index more than 2 was considered as positive. The results in case and control groups were compared, using Fisher's exact test.*

Results: *Out of 4 patients in the test group, 3 had positive LTT results and one had negative test result. Among patients in control group, none of them had positive LTT result. This difference was statistically significant (p=0.002). The mean time between development of drug reactions and perform the LTT was 16±6.9 months in the test group with positive result and 38 months in test group with negative test result. This difference was not statistically significant (p=0.174).*

Keywords: *LTT can be a helpful method in diagnosis of the drug that has caused hypersensitivity reaction.*

* *Corresponding author: Mehrnaz Mesdaghi , mehrnaz_mesdaghi@yahoo.com*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-18]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور۳۹، شماره ۲، ۱۳۹۴، صفحات ۸۷ تا ۹۱

بررسی نتایج تست تحریک لنفوسیتی در مبتلایان به واکنش‌های ازدیاد حساسیت به دنبال مصرف فنی‌توئین و گروه شاهد

زهرا کرمی[۱] ، مهرناز مصداقی*[۱]، زهرا چاوش زاده[۲]، محبوبه منصوری[۲]، پروانه کریم زاده[۳] ، رضا شکرریز[۴]

۱- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی
۲- گروه ایمونولوژی، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- گروه اعصاب، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۱۰/۲۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۹/۷

چکیده

سابقه و هدف: مصرف فنی‌توئین می‌تواند همراه با واکنش‌های دارویی مختلفی از جمله ازدیاد حساسیت دارویی باشد. تست تحریک لنفوسیتی ممکن است روشی مفید برای تشخیص داروی ایجادکننده واکنش افزایش حساسیت باشد. بنابراین برای بررسی نتایج تست تحریک لنفوسیتی در مبتلایان به واکنش‌های ازدیاد حساسیت به دنبال مصرف فنی توئین و گروه شاهد این مطالعه انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش مورد- شاهدی انجام شد. گروه مورد شامل چهار بیمار مبتلا به واکنش‌های ازدیاد حساسیت به دنبال مصرف فنی‌توئین و گروه شاهد، شامل ۱۰ نفر (افرادی که فنی توئین مصرف کرده، ولی عوارض حساسیت دارویی نداشتند) بودند. سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی بیماران به وسیله گرادیان غلظتی با ماده فایکول جدا شد و با فنی‌توئین، *Phytohaemagglutinin*به‌عنوان میتوژن و کاندیدا به‌عنوان آنتی‌ژن تحریک شدند. میزان تکثیر سلولی با کیت 5-bromo-2'- deoxyuridine ارزیابی شد و نتایج به صورت اندکس تحریک پذیری بیان شد. اندکس تحریک پذیری بیشتر از ۲ مثبت در نظر گرفته شد و دو گروه با آزمون دقیق فیشر مقایسه شدند.

نتایج: از چهار نفر بیمار مصرف‌کننده فنی‌توئین در گروه آزمون سه نفر نتیجه تست مثبت و یک نفر نتیجه منفی داشت و در گروه کنترل نتایج همه بیماران منفی بود*(P<0. 01)*

میانگین فاصله بین زمان واکنش دارویی و انجام تست تحریک لنفوسیتی در گروه آزمون در کسانی که نتیجه تست LTT مثبت داشتند ۶/۹ ±۱۶ ماه و درکسانی که نتیجه تست منفی داشتند ۸۳ ماه بود که این اختلاف به لحاظ آماری معنادار نبود (*p*=۰/۱۷۴).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد نتایج تست تحریک لنفوسیتی می‌تواند در تشخیص عامل ایجادکننده واکنش‌های افزایش حساسیت دارویی کمک‌کننده باشد.

واژگان کلیدی: تست تحریکی لنفوسیتی، داروهای ضد تشنج، ازدیاد حساسیت دارویی، فنی‌توئین

مقدمه:

داروهای ضد تشنج می‌توانند باعث سندرم ازدیاد حساسیت شدید شوند، به‌ویژه زمانی‌که دوز بالای داروها به بیمار تجویز شود، احتمال بروز واکنش‌های جلدی افزایش می‌یابد.(۱، ۲) سندرم ازدیاد حساسیت به شکل راش ماکولوپاپولر، اگزما، تب، لنفادنوپاتی و درگیری ارگان‌های داخلی (شامل کبد، کلیه، ریه و سیستم گردش خون) خود را نشان می‌دهد.(۱، ۳) فعال شدن لنفوسیت‌های T اختصاصی دارو نقش اصلی را در واکنش‌های تأخیری مثل: SJS/TEN[۱] ایفا می‌کنند.(۴) تست تحریک لنفوسیتی (lymphocyte transformation test: LTT [۶]) و تست‌های پوستی اغلب در تشخیص این واکنش‌ها استفاده می‌شوند.(۵) تحقیق‌ها نشان داده است که LTT ممکن است در تعیین داروی ایجادکننده واکنش کمک‌کننده باشد.(۶، ۷) این تست بعد از تحریک لنفوسیت‌های T توسط میتوژن و آنتی‌ژن میزان تکثیر سلول‌ها و TH1, TH2, TH17[۲] غیره را ارزیابی می‌کند.(۸، ۱۱) نتایج تست LTT به صورت SI[۳] (نسبت پرولیفراسیون در چاهک تحریک شده به چاهک تحریک نشده) گزارش می‌شود. بالا بودن SI همیشه با علایم کلینیکی شدید همراه نیست.(۱۲)

از سال ۱۹۵۰ تاکنون روش‌های مختلفی برای بررسی واکنش‌های دارویی استفاده شده و نشان داده شده که عوامل مختلفی روی نتایج آزمایش‌ها اثرگذار است، ازجمله

نویسنده مسئول: مهرناز مصداقی استادیار گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،
mehrnaz_mesdaghi@yahoo.com

1- Necrosis Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal
2- Thelper
3- Stimulation index

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-18]

این عوامل زمان انجام تست بعد از ایجاد واکنش حساسیت دارویی، تظاهرات کلینیکی، نوع دارو و ...، را می‌توان نام برد. حساسیت تست LTT به‌طور کلی حدود ۷۰ درصد گزارش شده است.(۱۳)

ممکن است LTT روشی مناسب برای تعیین داروی ایجادکننده حساسیت در فرد بیماری که چندین داروی ضد تشنج مصرف کرده و دچار واکنش ازدیاد حساسیت دارویی شده باشد. شناسایی داروی ایجادکننده واکنش موجب می‌شود تا از حذف غیرضروری داروهای ضد تشنج که به عارضه منجر نمی‌شوند، جلوگیری شود.

از آنجا که مطالعه‌های پیشین نتایج مختلفی نشان داده‌اند و مطالعه‌ای در ایران برای بررسی نتایج LTT در بیماران مبتلا به واکنش‌های افزایش حساسیت به دنبال مصرف داروها انجام نشده است، این مطالعه در بیمارستان کودکان مفید در سال ۱۳۹۲ با مقایسه گروه مورد و شاهد انجام شد.

مواد و روش‌ها:

مطالعه به صورت مورد- شاهد و از میان بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان مفید، چهار بیمار که در گذشته به دلیل تشنج، فنی‌توئین مصرف کرده و دچار سندرم ازدیاد حساسیت دارویی شده بودند، وارد این مطالعه شدند. تشخیص سندرم ازدیاد حساسیت دارویی در این افراد از سوی پزشک فوق تخصص آلرژی- ایمونولوژی انجام شد.(۳۷) نمونه‌گیری با رضایت کامل و آگاهانه (در بیمارانی که به سن قانونی نرسیده‌اند با رضایت والدین بیمار) انجام شد و تمام نتایج محرمانه تلقی شد و در صورت تمایل در اختیار آن‌ها قرار گرفت و به ازای انجام آزمایش‌ها، افراد متقبل هیچ گونه هزینه‌ای نشدند.

گروه کنترل: از میان بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان مفید، ۱۰ بیمار که درگذشته به دلیل تشنج، داروی فنی‌توئین مصرف کرده و دچار سندرم ازدیاد حساسیت دارویی نشده بودند، وارد مطالعه شدند.

مکان و زمان مطالعه: این مطالعه در آزمایشگاه مرکز تحقیقات عفونی و درمانگاه اعصاب بیمارستان کودکان مفید و گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد.

تهیه محلول دارو: مقدار Mg ۵ از پودر دارو در پنج سی سی آب مقطر حل شد. سپس با دستگاه سونیکاتور، سونیکیت و در فریزر ۲۰- ذخیره شد.

انجام تست تحریک لنفوسیتی:

از هر بیمار پنج سی سی خون هپارینه گرفته شد، جداسازی و تخلیص سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی، با استفاده از فایکول انجام شد. در هر چاهک پلیت کشت سلولی ۲۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی ریخته شد و با غلظت مناسب و غیرتوکسیک فنی‌توئین (۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) تحریک شد. در یک چاهک ۲۰۰ لاندا سوسپانسیون سلولی بدون تحریک باقی ماند و در یک چاهک سلولی PHA2% به‌عنوان میتوژن استفاده شد. در یک چاهک نیز از کاندیدای آلبیکنس به‌عنوان آنتی ژن استفاده شد.

تعیین میزان پرولیفراسیون سلولی با استفاده از کیت Brdu[1] شرکت Roche بررسی شد. نتایج تست در گروه بیماران با نتایج گروه کنترل (افرادی که داروی فنی توئین را مصرف کرده‌اند و دچار واکنش نشده‌اند) مقایسه شد. نتیجه به صورت SI (نسبت OD در چاهک تحریک شده به چاهک تحریک نشده) گزارش شد. همه موارد به صورت triplicate انجام شد و میانگین آن‌ها برای محاسبه استفاده شد. اندکس تحریک پذیری بیشتر از ۲ مثبت در نظر گرفته شد و دو گروه با آزمون دقیق فیشر مقایسه شدند.

تعیین دوز توکسیک و دوز مناسب داروها:

برای تعیین دوز توکسیک، برای دارو پنج چاهک اختصاص داده شد. سوسپانسیون سلولی با غلظت یک میلیون در هر میلی‌لیتر محیط کشت کامل تهیه شد و ۲۰۰ میکرولیتر از آن در هر چاهک پلیت کشت سلولی ریخته و PHA2 درصد به‌عنوان میتوژن ریخته و غلظت دارو به مقدار پنج میکروگرم بر میلی‌لیتر، ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به هر چاهک اضافه و خوب پیپتاژ شد و پلیت در انکوباتور ۳۷ درجه با ۵ درصد CO_2 به مدت پنج روز قرار داده شد و پرولیفراسیون لنفوسیت‌ها با کیت Brdu با روش بالا بررسی شد.

دوزتوکسیک، میزان غلظتی از دارو است که تکثیر سلولی ناشی از PHA را مهار می‌کند.(۱۰)

دوز مناسب برای انجام آزمون تکثیر لنفوسیتی، غلظتی از دارو است که تکثیر ناشی از PHA لنفوسیت هارا مهارنکرده و بیشترین پرولیفراسیون را در لنفوسیت‌های افراد حساس به آن دارو ایجاد می‌کند.(۱۰)

یافته‌ها:

اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده‌اند.

جدول۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران در گروه آزمون و کنترل

سابقه واکنش ازدیاد حساسیت	مثبت	منفی	P value
سن (سال)	۲۵/۱±۶/۵	۱۶/۷±۸/۲	P=0. 19
نسبت مرد به زن	۰ به ۴	۲ به ۸	P=0. 62

دوز مناسب دارو فنی‌توئین با غلظت ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تعیین شد. برای اطمینان از عملکرد سیستم ایمنی و قابل اعتماد بودن تست LTT، همزمان LTT با PHA به‌عنوان میتوژن و کاندیدا به‌عنوان آنتی ژن انجام شد و نتایج در همه موارد نرمال بود.

در گروه آزمون میانگین سن در بیمارانی که نتیجه تست LTT مثبت داشتند ۶/۵± ۱۵/۳۴ سال و در کسانی که نتیجه تست منفی داشتند ۱۹سال بود و در گروه کنترل میانگین سن در کسانی که نتیجه تست LTT منفی داشتند، ۱۶/۷±۸/۲ سال، که در آزمون mann-whitney test به عمل آمده اختلاف معناداری بین نتایج تست LTT و متغیر سن در گروه کنترل (p=۰/۱۹) و نتایج تست LTT و متغیر سن در گروه آزمون دیده نشد (p=۰/۵۲۲).

از چهار بیمار گروه آزمون چهار بیمار مذکر بودند که سه بیمار از این افراد نتیجه تست مثبت و یک بیمار نتیجه منفی داشتند، از ۱۰ بیمار گروه کنترل هشت بیمار مذکر و دو بیمار مونث بودند که همه نتیجه تست منفی داشتند. در آزمون Fisher's exact test (آزمون دقیق فیشر) به عمل آمده اختلاف معناداری بین جنسیت و نتایج تست LTT در دو گروه آزمون و کنترل دیده نشد (p=۰/۶۲۵).

در بیماران گروه آزمون ۷۵ درصد نتیجه تست مثبت و ۲۵ درصد منفی و در گروه کنترل ۰ درصد نتیجه تست مثبت و ۱۰۰ درصد منفی داشتند. این تفاوت مشاهده شده به لحاظ آماری معناداری نبود (p=۰/۲) (جدول ۲).

جدول۲: نتیجه تست LTT در بیماران گروه آزمون با مصرف داروی فنی‌توئین

	مثبت	منفی	P value
آزمون	۳	۱	p=۰/۲
کنترل	۰	۱۰	p=۰/۲

از میان چهار بیمار گروه آزمون سه بیمار SJS/TEN و یک بیمار DRESS داشتند و اختلاف آماری معناداری بین نوع داروی مصرفی و عارضه ناشی از آن دیده نشد (p=۰/۵۴۴).

میانگین فاصله بین زمان واکنش دارویی و انجام تست LTT در گروه آزمون در کسانی که نتیجه تست LTT مثبت داشتند۶/۹± ۱۶ ماه و درکسانی که نتیجه تست منفی داشتند ۳۸ ماه بود. در آزمون mann-whitney test به عمل آمده بین فاصله زمانی انجام تست LTT و زمان واکنش دارویی و نتایج تست اختلاف معناداری به لحاظ آماری دیده نشد (p=۰/۱۷۴).

از چهار بیمار در گروه آزمون سه بیمار نتیجه تست مثبت داشتند، از بین این افراد دو بیمار واکنش SJS/TEN، یک نفرواکنش DRESS، از چهار بیمار یک بیمار نتیجه تست منفی داشتند که مبتلا به واکنش SJS/TEN بود.(جدول ۳)

- *-5bromo2-'-deoxyuridine*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-18]

جدول۳: ارتباط نتایج تست LTT با انواع مختلف واکنش‌های دارویی در گروه آزمون

نوع واکنش	بیماران LTT مثبت	بیماران LTT منفی
S SJS/TEN	۲ نفر (۶۶/۶%)	۱ نفر (۱۰۰%)
DRESS	۱ نفر (۳۳/۴)	---

بحث:

یکی از عوارض مصرف داروهای ضد تشنج واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری است. سندرم حساسیت شدید به داروهای ضد تشنج ناشایع، اما بالقوه خطرناک و تهدیدکننده حیات هستند، شایع‌ترین این داروها شامل فنی‌توئین، فنوباربیتال و کاربامازپین است.(۱۵،۱۹) از جمله عوارض این داروها DRESS ،SJS/TEN همراه با ائوزینوفیلی است که ممکن است به مرگ منجر شود. (۱۸) ازدیاد حساسیت دارویی یکی از مشکلات عمده در میان کودکان و بزرگسالان بستری در بیمارستان و بیماران غیربستری است. در دهه‌های اخیر روش‌های تشخیص، ارزیابی و درمان این بیماران در دسترس قرار گرفته است.(۲۰) تشخیص زود هنگام سندرم حساسیت دارویی و قطع داروی واکنش‌گربرای جلوگیری از نتایج مرگبار کمک‌کننده است.(۲۱) پرکاربردترین تست‌های استفاده شده در تشخیص داروی ایجادکننده واکنش و انتخاب داروی مناسب و بدون عوارض برای درمان، تست پوستی patch test و LTT است.(۷،۸،۲۲،۲۹) براساس نتایج این مطالعه، LTT می‌تواند در تشخیص واکنش‌های ازدیاد حساسیت به دنبال فنی‌توئین مؤثر باشد.

فعال شدن لنفوسیت‌های اختصاصی داروها نقش مهم و اساسی در واکنش‌ها و عوارض دارویی ایفا می‌کند.(۱۰،۳۰،۳۲) تست LTT مزایای بسیاری دارد از جمله بی‌خطر بودن تست و امکان بررسی همزمان چند دارو است، همچنین این تست حساسیتی حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد و اختصاصیتی حدود۱۰۰ درصد برای داروهای ضد تشنج دارد.(۹, ۱۰) محدودیت حساسیت تست باعث می‌شود برای تشخیص دقیق‌تر، علاوه بر انجام تست مواردی از قبیل: بررسی تاریخچه بیماری فرد، تست پوستی، تعیین میزان IgE و تست‌های تحریکی نیز انجام شود. با وجود محدود بودن حساسیت تست LTT، حساسیت این تست نسبت به تست‌های دیگر بالاتر است. بهترین و مفیدترین تست برای تشخیص واکنش‌های دارویی و مشخص کردن داروی ایجادکننده واکنش محسوب می‌شود. تست LTT پاسخ سلول‌های خاطره به عامل محرک (دارو) را بررسی می‌کند، بنابراین می‌توان این تست را بعد از علایم واکنش دارویی و حتی حدود ۱۰ سال بعد از درمان اولیه با داروهای ضد تشنج و بتالاکتام که به واکنش دارویی منجر می‌شوند، انجام داد.

در مطالعه‌ای که Y. Kano و همکارانش انجام دادند میزان SI تست LTT را در بیماران از۱/۸ به بالا مثبت در نظر گرفتند.(۳۳) در مطالعه انجام شده از سوی Y. H. Tangو همکارانش میزان SI تست LTT را در بیماران از ۲ به بالا مثبت در نظر گرفتند۰(۳۴) در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم میزان SI تست LTT را در بیماران از ۲ به بالا مثبت در نظر گرفتیم.

در مطالعه Y. H. Tang و همکارانش تست LTT را دو بار، اول در مرحله فاز حاد و دوم در مرحله بهبود، بعد از واکنش دارویی انجام دادند و مشاهده کردند که در فاز حاد نتیجه LTT در برخی بیماران به‌ویژه بیماران با عوارض دارویی SJS/TEN منفی است. نتیجه مثبت ضعیف در واکنش‌های SJS/TEN در مرحله فاز حاد به دلیل آزاد شدن مدیاتورهای مرگبار است که باعث آپوپتوز لنفوسیت‌هایT می‌شود. پس بهتر است تست در مرحله بهبود، بعد از ایجاد واکنش دارویی انجام شود.(۳۴) در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم تست در تمام بیماران در مرحله‌ای انجام شد که بیمار فاز حاد را طی کرده بود و حد اقل شش هفته از زمان واکنش گذشته بود.

مطالعه Y. Kano و همکارانش روی بیمارانی که سندرم DRESS/DIHS و راش ماکولوپاپولر داشتند در هفته اول، در هفته دو تا چهار، در هفته پنج تا هشت، در هفته ۱۲ تا ۱۶ و یک سال بعد از واکنش دارویی تست LTT را انجام دادند، نشان دادند، نتایج تست LTT دربیمارانی که راش ماکولوپاپولر داشتند در مرحله فاز حاد و مرحله بهبود بیماری، از نظر SI تفاوتی وجود نداشت. میزان SI در بیمارانی که به TEN دچار شده بودند بالاتر از بیماران با عارضه SJS بود. نتایج منفی تست در بیماران با عارضهDRESS/DIHS در مرحله فاز حاد مشاهده شد، اما در مرحله بهبود، نتیجه تست مثبت بود و مقادیر بالای ۱/۸ در گروه کنترل دیده نشد.(۳۳) در مطالعه‌ای که C. Gex-Collet و همکارانش روی بیمارانی که چندین دارو همزمان مصرف کرده بودند، انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که بعد از گذشت ۱۰ سال از واکنش دارویی باز هم نتیجه تست می‌تواند مثبت شود و ارزش تشخیصی دارد و زمان انجام تست بعد از واکنش (پس از گذشتن فاز حاد بیماری) تأثیری روی نتیجه انجام تست ندارد.(۳۵) در مطالعه حاضر نشان داده شد که بین فاصله زمانی واکنش دارویی و انجام تست LTT با نتیجه تست اختلاف معناداری وجود ندارد و انجام تست بعد از فاز حاد بیماری تا حتی چندسال پس از واکنش می‌تواند کمک‌کننده باشد.

در مطالعه‌ای که J. Houwerzijl و همکارانش انجام دادند، تست LTT را در زمان کوتاهی پس از واکنش دارویی انجام دادند، نتیجه تست بیماران منفی شد. چند ماه بعد دوباره تست را روی همان بیماران انجام دادند و نتیجه تست مثبت شد. در این مطالعه نتیجه گرفتند که انجام تست در فاز حاد واکنش دارویی به نتایج منفی کاذب منجر می‌شود که به دلیل تخریب لنفوسیت‌ها است.(۳۶)

ما نیز در این مطالعه نشان دادیم که دوز دارو روی نتایج تست اثرگذار است و دوز مناسب داروی فنی‌توئین با غلظت ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تعیین شد. این به آن معنا است که اگر دوز بالاتری از این دارو در کشت استفاده شود به تخریب لنفوسیت‌ها و مانع از تکثیر آن‌ها منجر می‌شود و و اگر دوز کمتری از این میزان دارو استفاده شود تأثیرکافی برای تحریک تکثیر لنفوسیت‌ها ندارد و نتایج در هر دو صورت منفی کاذب خواهد شد.

منابع

REFERENCES:

1. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Annals of internal medicine. 2003;139 (8): 683-93.
2. Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi M, Depta J, Strasser I, Schmid S, et al. Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. American journal of clinical dermatology. 2002;3 (4): 229-38.
3. Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. Drug safety. 2000;23 (6): 483-507.
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Seminars in cutaneous medicine and surgery. 1996;15 (4): 250-7.
5. Pichler WJ, Zanni M, von Greyerz S, Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Wendland T. High IL-5 production by human drug-specific T cell clones. International archives of allergy and immunology. 1997;113 (1-3): 177-80.
6. Friedmann PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. Archives of dermatology. 1994;130 (5): 598-604.
7. Mori H, Yamanaka K, Kaketa M, Tamada K, Hakamada A, Isoda K, et al. Drug eruption caused by azathioprine: value of using the drug-induced lymphocytes stimulation test for diagnosis. The Journal of dermatology. 2004;31 (9): 731-6.
8. Luque I, Leyva L, Jose Torres M, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. Allergy. 2001;56 (7): 611-8.
9. Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, Depta JP, Dodd CC, Hopkins JE, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. The

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-18]

Journal of allergy and clinical immunology. 2003;111 (6): 1393-403.
10. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JP, Chadwick DW, et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. Molecular pharmacology. 2003;63 (3): 732-41.
11. Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, Yawalkar N, Zanni MP, Schnyder B, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2001;31 (9): 1398-408.
12. Roujeau JC, Albengres E, Moritz S, Piacentino A, Cuny M, Revuz J, et al. Lymphocyte transformation test in drug-induced toxic epidermal necrolysis. International archives of allergy and applied immunology. 1985;78 (1): 22-4.
13. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. In vitro testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. Molecular diagnosis & therapy. 2009;13 (5): 313-30.
14. Pham BABANH. Drage Allergy: Clinical Aspect, Diagnosis, Mecanism, Structure-Activity Relationships. New York2013 2013. 120-7 p.
15. Galindo PA, Borja J, Gomez E, Mur P, Gudin M, Garcia R, et al. Anticonvulsant drug hypersensitivity. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2002;12 (4): 299-304.
16. Kaur S, Sarkar R, Thami GP, Kanwar AJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Pediatric dermatology. 2002;19 (2): 142-5.
17. Bavdekar SB, Muranjan MN, Gogtay NJ, Kantharia V, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: lymphocyte toxicity assay for the confirmation of diagnosis and risk assessment. The Annals of pharmacotherapy. 2004;38 (10): 1648-50.
18. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology. 2005;64 (7): 1134-8.
19. Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Brocker EB, Trautmann A. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: cross-reactivity with tricyclic antidepressant agents. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2006;97 (5): 698-702.
20. Thong BY, Mirakian R, Castells M, Pichler W, Romano A, Bonadonna P, et al. A world allergy organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity. The World Allergy Organization journal. 2011;4 (12): 257-70.
21. Armin S, Chavoshzadeh Z, Mohkam M, Rezaei N. Antiepileptic hypersensitivity and DRESS syndrome due to phenytoin in two pediatric cases. The Turkish journal of pediatrics. 2009;51 (1): 76-7.
22. Constable S, Farrell J, Naisbitt D, King C, Leonard N, Pirmohamed M. Systemic illness with skin eruption, fever and positive lymphocyte transformation test in a patient on irbesartan. The British journal of dermatology. 2006;155 (2): 491-3.
23. Kardaun SH, de Monchy JG. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine, confirmed by positive patch test and lymphocyte transformation test. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006;55 (2 Suppl): S21-3.
24. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. The British journal of dermatology. 2006;155 (2): 344-9.
25. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Archives of dermatology. 1993;129 (1): 92-6.
26. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology. 2006;55 (1): 1-8.
27. Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. Clinical reviews in allergy & immunology. 2007;33 (1-2): 124-33.
28. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. The British journal of dermatology. 2007;156 (5): 1083-4.
29. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. Archives of dermatology. 2004;140 (2): 183-8.
30. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1997;27 (2): 175-81.
31. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy. 2004;59 (8): 809-20.
32. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. Journal of immunology. 1995;155 (1): 462-72.
33. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. Allergy. 2007;62 (12): 1439-44.
34. Tang YH, Mockenhaupt M, Henry A, Bounoua M, Naldi L, Le Gouvello S, et al. Poor relevance of a lymphocyte proliferation assay in lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2012;42 (2): 248-54.
35. Gex-Collet C, Helbling A, Pichler WJ. Multiple drug hypersensitivity--proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2005;15 (4): 293-6.
36. Houwerzijl J, De Gast GC, Nater JP, Esselink MT, Nieweg HO. Lymphocyte-stimulation tests and patch tests to carbamazepine hypersensitivity. Clinical and experimental immunology. 1977;29 (2): 272-7.
8420497
37- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Archives of dermatology. 1993;129 (1): 92-6

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-18]