



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΝΤΟΣ

**ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ
ΣΤΑ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ: ΕΧ
VIVO ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ**

ΜΑΡΙΑ ΚΑΚΟΛΥΡΗ

Μοριακή Βιολόγος – Γενετίστρια

Διδακτορική Διατριβή

Αθήνα 2019



Η ερευνητική εργασία υποστηρίχτηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) και από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ), στο πλαίσιο της Δράσης «Υποτροφίες ΕΛΙΔΕΚ Υποψηφίων Διδακτόρων» (αρ. Σύμβασης 1349).

ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ-
ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ
ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ
ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΥΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ
ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝ-
ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ
ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ
ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ
ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ'
ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ
ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΕΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ
ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΨΗΓΗΣΟΜΑΙ ΕΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ
ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-
ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ,
ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η
ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ-
ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ-
ΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Ημερομηνία αίτησης: 17/02/2016

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 20/05/2016

Αίτηση αντικατάστασης μέλους της 3μελούς Επιτροπής
λόγω θανάτου του Καθηγητή Ν. Σιταρά: 26/10/2016

Μέλη της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΝΤΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ
ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΤΥΛΙΓΑΔΑ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ)	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 01/07/2016

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 27/12/2019

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Σφηκάκης

Μέλη της επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΝΤΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΤΡΑΒΟΠΟΔΗΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΞΕΠΑΠΑΔΑΚΗ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΡΑΦΑΛΗΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ
ΙΟΡΔΑΝΗΣ ΜΟΥΡΟΥΖΗΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

Βαθμός διδακτορικής διατριβής Άριστα

*Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του ΕΚΠΑ
δεν υποδηλώνει ότι αποδέχεται τις γνώμες του συγγραφέα
(Νόμος 5343/1932, άρθρο 202, Παράγραφος 2)*

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο:

Μαρία Κακολύρη

Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο:

mkakoliri@yahoo.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 2016-σήμερα Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
- 2014 Μ.Δ.Ε. «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική», Τμήμα Βιολογίας και Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ (Βαθμός 7,8)
- 2011 Πτυχίο Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης (ΔΠΘ) (Βαθμός 6,78)
- 1999 Απολυτήριο Λυκείου, 4ο Γενικό Λύκειο Περιστερίου Αττικής

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ - ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- 2018 Εκπαιδευτικό σεμινάριο «Εισαγωγή στην επιστήμη ζώων εργαστηρίου» Θεωρητικό μέρος, Τμήμα Ζωικών Προτύπων Βιοϊατρικής Έρευνας (ΤΖΠΒΕ), Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ (ΕΙΠ), Αθήνα, 22.03.2018
- 2017 Training School «One health: Potential risks for human health associated with *Dermanyssus gallinae* and dissemination strategies to communicate recommendations to professionals», EU COST Action FA1404 (COREMI), Ιτέα Φωκίδας, 31.7-3.8.2017
- 2016 Σεμινάριο-κλινικό φροντιστήριο «9ες αλλεργιολογικές εξελίξεις», Μονάδα Αλλεργιολογίας 'Δ. Καλογερομήτρος' Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ, & Εταιρεία Μελέτης Δερματολογικών, Αφροδισιολογικών και Αλλεργιολογικών Παθήσεων, Καλαμάτα, 7-9.10.2016
- 2015 «Προγράμματα Δια Βίου Εκπαίδευσης για την προβολή και προώθηση του εθνικού πολιτιστικού προϊόντος», ΕΚΠΑ (διάρκεια 6 εβδομάδες)
- 2014 Σεμινάριο «Εισαγωγή στο στατιστικό πακέτο IBM SPSS Statistics: Βασικά θέματα επεξεργασίας και στατιστικής ανάλυσης δεδομένων», Υπολογιστικό Κέντρο ΕΚΠΑ, 2-3.6.2014
- 2012 «Θερινό Σχολείο 2012», ενότητες «Βασική έρευνα στις φυσικές επιστήμες» & «Επιστήμες Ζωής», Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών (ΕΚΕΦΕ) Δημόκριτος, 9-20.7.2012
- 2009 «Συμβουλευτική ανάληψης επιχειρηματικών πρωτοβουλιών», Κέντρο Προώθησης Απασχόλησης (ΚΠΑ) 2, ΟΑΕΔ, Αλεξανδρούπολη, 21-23.10.2009

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά (άριστα), Ιταλικά (επαρκώς)

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

- 2018 Υποτροφία για παρουσίαση αναρτημένης ανακοίνωσης, 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), Κιότο, Ιαπωνία, 1-6.6.2018
- 2018 Student bursary για παρουσίαση προφορικής ανακοίνωσης, 47th Annual Meeting of the European Histamine Research Society (EHRS), Δουβλίνο, Ιρλανδία, 30.5-2.6.2018
- 2017 Υποτροφία για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής, Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ), «1η προκήρυξη για την οικονομική ενίσχυση υποψήφιων διδακτόρων» 1.11.2017 - 31.10.2019
- 2017 Trainee Grant για παρακολούθηση του H2020 EU COST Action FA1404 (COREMI) Training School, Ιτέα Φωκίδας, Ελλάδα, 31.7-3.8.2017

ΜΕΛΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

2018-σήμερα European Histamine Research Society (EHRS)

2014-σήμερα Ελληνική Εταιρεία Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας (ΕΕΒΜΒ)

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

2016-σήμερα «Μοριακοί και κυτταρικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί κατά τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: *Ex vivo* διερεύνηση στο ανθρώπινο περιφερικό αίμα», στο πλαίσιο εκπόνησης διδακτορικής διατριβής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

2013-2015 «Φαρμακολογική διερεύνηση των κυτταρικών μηχανισμών ανάπτυξης και γήρανσης στον *Saccharomyces cerevisiae*» στο πλαίσιο διπλωματικής εργασίας του ΜΔΕ «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική», Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

2010-2011 «Μελέτη της επίδρασης της *Mesna (uromitexan)* επί του οξειδωτικού stress σε πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας και επαναιμάτωσης της νήστιδος επίμυος», στο πλαίσιο εκπόνησης πτυχιακής εργασίας, Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, ΔΠΘ

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

2017 Εκπαίδευση προπτυχιακών και μεταπτυχιακών φοιτητών σε εργαστηριακές τεχνικές, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

2015-2017 Διάλεξη και φροντιστήριο με θέμα: «Μεταφραστική έρευνα στην ανοσοφαρμακολογία: *In vivo*, *ex vivo* & *in vitro* πειραματικά πρότυπα» στο πλαίσιο του μαθήματος 'Φαρμακολογία-Τοξικολογία', Π.Μ.Σ. «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική», Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

2017-2018 Συντονίστρια του *Journal Club*, Ομάδα Ανοσοφαρμακολογίας, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

2017 Μέλος της οργανωτικής επιτροπής, EU COST Action FA1404 Training School «*One health: Potential risks for human health associated with *Dermanyssus gallinae* and dissemination strategies to communicate recommendations to professionals*», Ιτέα Φωκίδας, 31.7-3.8.2017

2017 Συμμετοχή στη σύσκεψη για το συντονισμό και την οργάνωση του «COREMI One Health Training school», Αθήνα, 17.2.2017

ΟΜΙΛΙΕΣ – ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΚΑΤΟΠΙΝ ΠΡΟΣΚΛΗΣΕΩΣ

Εταιρεία των φίλων του λαού (Λαϊκό Πανεπιστήμιο), Αθήνα: «Μοριακή διαγνωστική στα κληρονομικά νοσήματα» (9.1.2017 & 21.3.2016), «Κληρονομικά νοσήματα: Αιτιολογία, πρόγνωση, γενετική συμβουλευτική» (16.2.2015), «Ανωμαλίες στην εμβρυογένεση» (10.11.2014), «Η μοριακή βιολογία στην υπηρεσία της υγείας» (28.2.2014)

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ (*ad hoc REVIEWER*): British Journal of Pharmacology

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΚΡΙΤΕΣ

1. *Kakolyri M*, Strikou F, Kavallari A, Chliva C, Makris M, Tiligada E (2019). Increased basal blood histamine levels in patients with self-reported hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* Nov 21: 1-7. doi: 10.1159/000503968 [Epub ahead of print]

2. Kakolyri M, Margaritou A, Tiligada E (2016). Dimethyl sulphoxide modifies growth and senescence and induces the non-revertible petite phenotype in yeast. *FEMS Yeast Res* 16: fow008. doi: 10.1093/femsyr/fow008

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Μαργαρίτου Α, Κακολύρη Μ, Τυλιγάδα Α (2016). Η₁-αντιισταμινικά: ένας αιώνας εξελίξεων. *Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων* 43: 118-127.

ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ

1. Tiligada E, Kakolyri M, Ennis M (2017). Histamine quantification in human blood samples. In E Tiligada & M Ennis (eds) *Histamine receptors as drug targets*, *Meth Pharmacol Toxicol*. New York, USA: Springer Science, Ch. 17, pp. 489-508.

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Gerasimidou K, Kavallari A, Kakolyri M, Tiligada E (2019). Implication of circulating histamine in psoriasis: basic and clinical perspective. *Inflamm Res* 68(S1): S23
2. Kakolyri M, Gerasimidou K, Chliva C, Aslanis D, Aggelidis X, Makris M, Tiligada E (2018). Challenges in histamine translational research: The drug allergy paradigm. *Inflamm Res* 67(S1): S18

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (POSTER) ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

3. Kakolyri M, Strikou F, Chliva C, Makris M, Tiligada E (2018). Retrospective evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced hypersensitivity reactions reported in a tertiary hospital allergy unit in Greece. *WCP2018*, Κιότο, Ιαπωνία, 1-6.7.2018, PO1-4-41
4. Kakolyri M, Margaritou A, Tiligada E (2018). Tributyltin induces dose- and phase of growth-related alterations in eukaryotic cell proliferation and carbohydrate levels. *WCP2018*, Κιότο, Ιαπωνία, PO3-13-34

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (POSTER) ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

5. Στρίκου Φ, Κακολύρη Μ, Κυτήρογλου Ε, Αγγελίδης Ξ, Μακρής Μ, Χλίβα Κ, Τυλιγάδα Α (2019). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: αναδρομική αξιολόγηση δεδομένων αρχειακού υλικού. *Το Αλλεργικό Παιδί και οι Εξελίξεις*, Αθήνα 7-10.2.2019, AA 06
6. Kakolyri M, Margaritou A, Tiligada E (2014). Dimethyl sulfoxide promotes phenotypic alterations indicative of ageing in the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*. 65ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΕΒΜΒ, Θεσσαλονίκη, 28-30.11.2014, P2
7. Margaritou A, Kakolyri M, Kyriakidis DA, Tiligada E (2014) Dosage-related effects of tributyltin on eukaryotic growth and viability. 65ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΕΒΜΒ, Θεσσαλονίκη, 28-30.11.2014, P114
8. Kakolyri M, Delitheos B, Papamichael K, Tiligada E (2014). Cellular stress response and ageing: the budding yeast as an experimental model. 8ο Συνέδριο ΕΕΦ, Αθήνα, 23-24.5.2014, PP-36

ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

- Cambridge International Diploma in IT Skills, standard level
- Έμπειρος χρήστης: Επεξεργασία κειμένου, Υπολογιστικά φύλλα, Παρουσιάσεις, Υπηρεσίες διαδικτύου (ηλεκτρονική αλληλογραφία, προγράμματα περιήγησης), Στατιστικό πακέτο IBM SPSS Statistics, Αναζήτηση σε επιστημονικές και μη επιστημονικές βάσεις δεδομένων, Μέσα κοινωνικής δικτύωσης (Facebook, ResearchGate, LinkedIn)
- Τυφλό σύστημα δακτυλογράφησης στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα

*Κι ἂν πτωχικὴ τὴν βρῇς, ἡ Ἰθάκη δὲν σὲ γέλασε.
Ἔτσι σοφὸς ποὺ ἔγινες, μὲ τόση πείρα,
ἤδη θὰ τὸ κατάλαβες ἡ Ἰθάκης τί σημαίνουν.*

Ἰθάκη, Κ. Π. Καβάφης, 1910

Στον Αποστόλη,
που έκανε τις μακριές μέρες και νύχτες
αυτού του πονήματος πιο βατές

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ευρέως χρησιμοποιούμενα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε φάρμακα. Η ετερογένεια των κλινικών εκδηλώσεών τους και οι δυσκολίες στην ταξινόμησή τους αντανakλούν την πολυπλοκότητα των υποκείμενων μηχανισμών και δυσχεραίνουν τη διάγνωση και τον χειρισμό τους. Ο ρόλος της ισταμίνης στην οξεία φάση των αλλεργικών αντιδράσεων έχει καταγραφεί από το 1910. Ωστόσο, η συμμετοχή της στη ανοσολογική διαφοροποίηση και απόκριση και στη χρόνια φλεγμονή αποκαλύφθηκε πρόσφατα, και αποτελεί σήμερα πεδίο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος στη διεθνή επιστημονική έρευνα. Οι σποραδικές αναφορές που παραπέμπουν στην πιθανή συνεισφορά της ισταμίνης, ως ρυθμιστικού αιτιολογικού παράγοντα, στην αιτιοπαθολογία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε φάρμακα είναι ανεπαρκείς, και η εμπλοκή της στις αντιδράσεις αυτές δεν έχει μελετηθεί συστηματικά μέχρι σήμερα ώστε να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της και για να εξαχθούν ασφαλή και χρήσιμα συμπεράσματα. Ο σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διερεύνηση της σχέσης της κυκλοφορούσας ισταμίνης με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ.

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα της διατριβής Καθηγήτρια Αικατερίνη Τυλιγάδα για την ανάθεση του θέματος, την ουσιαστική καθοδήγηση, την παροχή των πολύτιμων γνώσεων και συμβουλών της, για όλες τις γόνιμες συζητήσεις επί επιστημονικών και μη θεμάτων, για το χρόνο που μου έχει διαθέσει και την υπομονή της, και για την εμπιστοσύνη που μου δείχνει όλα αυτά τα χρόνια.

Επίσης, θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής Καθηγητή Κωνσταντίνο Πάντο, νυν Διευθυντή του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας, και Καθηγητή Δημήτριο Ρηγόπουλο, Διευθυντή της Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων κατά την έναρξη της διατριβής, για την υποστήριξη και τις επιστημονικές παρεμβάσεις τους, αλλά και για την αρωγή τους σε ό,τι έχω χρειαστεί. Ιδιαίτερη μνεία θα ήθελα να κάνω στον εκλιπόντα Καθηγητή Νικόλαο Σιταρά, ο οποίος, όντας Διευθυντής του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας όταν ξεκίνησα την εκπόνηση της διατριβής, μου επέτρεψε να την πραγματοποιήσω στο Εργαστήριο και με αγκάλιασε από την πρώτη στιγμή με τη θετική του αύρα.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να απευθύνω στους Ιατρούς Αλλεργιολόγους της Μονάδας Αλλεργιολογίας 'Δημήτριος Καλογερομήτρος' του Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ για τη συνεργασία και τη βοήθειά τους. Συγκεκριμένα, στον Διευθυντή Ε.Σ.Υ. Δρ. Μιχαήλ Μακρή για την παραχώρηση των βιολογικών δειγμάτων και των πληροφοριών των κλινικών ιστορικών των ασθενών, στην Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ. Δρ. Αικατερίνη Χλίβα για την παραχώρηση κάποιων από τα δείγματα και τις αντίστοιχες πληροφορίες του ιστορικού, καθώς και για την παραχώρηση της Εικόνας 1.7 από την προσωπική της συλλογή, και στον Επιμελητή Α' Ε.Σ.Υ. Ξενοφώντα Αγγελίδη για τη διαχείριση και διατήρηση των πληροφοριών του κλινικού ιστορικού των καρκινοπαθών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα σύμπλοκα πλατίνας. Επίσης, ευχαριστώ τους Ειδικευόμενους Αλλεργιολόγους Μαρία Πασσαλή, Χρήστο Φωκολόρο και Ιωάννα Κανναβάρου για τη διατήρηση των δειγμάτων και των κλινικών ιστορικών.

Ευχαριστώ θερμά την Ιατρό Δρ. Ανδριάννα Καβαλλάρη, για την παραχώρηση των δειγμάτων των υγιών εθελοντών, την προπτυχιακή φοιτήτρια της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ Κυριακή Γερασιμίδου για τη

λήψη κάποιων από τα ιστορικά, τον προπτυχιακό φοιτητή του Τμήματος Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου (ΕΜΠ) Δήμο Ασλάνη για τον προγραμματισμό του λογισμικού MATLAB και τα μέλη του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας για τη συνεργασία σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής.

Επίσης, εκφράζω τις ευχαριστίες μου στις συνεργάτιδες του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας Αικατερίνη Μαργαρίτου, Ανδριάνα Καβαλλάρη και Φλώρα Στρίκου για την πολύτιμη ηθική υποστήριξή τους όταν την είχα ανάγκη και την πάντα παραγωγική ανταλλαγή απόψεων και ιδεών.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τους δικούς μου ανθρώπους που είναι πάντα εκεί και αντέχουν.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

5FU	5-φθοριοουρακίλη (5-FluoroUracil)
5-HPETE	5-υδροπεροξυ-εικοσατετραενοϊκό οξύ (5-HydroPeroxyEicosaTEtraenoic acid)
A3R	υποδοχέας αδενοσίνης
ADR	ανεπιθύμητη αντίδραση σε φάρμακο (Adverse Drug Reaction)
AGEP	οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (Acute Generalised Exanthematous Pustulosis)
ALOX	γονίδιο που κωδικοποιεί τη λιποξυγενάση
ANOVA	ανάλυση διασποράς (Analysis Of VAriance)
ASA	ακετυλοσαλικυλικό οξύ (AcetylSalicylic Acid, ασπιρίνη)
ATC	ανατομικό θεραπευτικό χημικό επίπεδο (Anatomical Therapeutic Chemical)
BAT	δοκιμασία ενεργοποίησης βασεοφίλων (Basophil Activation Test)
cAMP	3'-5'-κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine 3',5'-cyclic MonoPhosphate, cyclic AMP)
CBDCA	καρβοπλατίνη [carboplatin, <i>cis</i> -Diammine(cyclobutaneDiCarboxylato)Platinum II]
CCL	πρόσδεμα χημειοκίνης της οικογένειας CC (CC-chemokine Ligand)
CCR	υποδοχέας της CCL
CDDP	σισπλατίνη [cisplatin, <i>cis</i> -DiammineDichloroPlatinum (II)]
cGMP	κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cyclic Guanosine MonoPhosphate)
CI	διασταυρούμενη δυσανεξία (Cross-Intolerance)
COX	κυκλοοξυγενάση (CycloOXygenase)
Cw	αλληλόμορφο του γενετικού τόπου HLA του ανθρώπινου MHC τύπου I
CYP	κυτόχρωμα P ₄₅₀
d.H ₂ O	απεσταγμένο ύδωρ
DAG	1,2-διακυλογλυκερόλη (DiAcylGlycerol)
DAO	διαμινοξειδάση (DiAmine Oxidase)
DHF	διϋδροφυλλικό οξύ (DiHydroFolate)
DHFR	διϋδροφυλλική αναγωγάση (DiHydroFolate Reductase)
DHR	αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα (Drug Hypersensitivity Reaction)
DP	ισότυπος του γενετικού τόπου HLA του ανθρώπινου MHC τύπου II
DPT	δοκιμασία πρόκλησης σε φάρμακο (Drug Provocation Test)
DQ	ισότυπος του γενετικού τόπου HLA του ανθρώπινου MHC τύπου II
DR	ισότυπος του γενετικού τόπου HLA του ανθρώπινου MHC τύπου II

DRESS	φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
EAACI	Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)
ELISA	ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)
ENDA	Ευρωπαϊκό Δίκτυο Φαρμακευτικής Αλλεργίας (European Network on Drug Allergy)
EP	υποδοχέας προσταγλανδίνης
<i>FCER1A</i>	γονίδιο που κωδικοποιεί την α υπομονάδα του υψηλής συγγένειας υποδοχέα Fc της IgE
<i>FCER1G</i>	γονίδιο που κωδικοποιεί τη γ υπομονάδα του υψηλής συγγένειας υποδοχέα Fc της IgE
FcγRI	υποδοχέας ανοσοσφαιρινών
FcεRI	υποδοχέας υψηλής συγγένειας της IgE
FDE	σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα (Fixed Drug Eruption)
FU	φθοριομετρική μονάδα (Fluorescence Unit)
G	πρωτεΐνη G
G6PD	6 φωσφορική δεϋδρογονάση της γλυκόζης (Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase)
GA ² LEN	Διεθνές Δίκτυο για την Αλλεργία και το Άσθμα (Global Allergy and Asthma European Network)
GPCR	υποδοχέας που συνδέεται με G πρωτεΐνες (G Protein-Coupled Receptor)
Gα	α υπομονάδα πρωτεΐνης G
HDC	αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης (Histidine DeCarboxylase)
HIV	ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus)
HLA	ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (Human Leukocyte Antigen), αντιγόνο ιστοσυμβατότητας
Hx	υποδοχέας ισταμίνης
HNMT	N-μεθυλοτρανσφεράση της ισταμίνης (Histamine N-Methyl Transferase)
IAA	ιμιδαζολοξικό οξύ (Imidazole Acetic Acid)
ICON	διεθνής ομοφωνία (International Consensus)
Ig	ανοσοσφαιρίνη (Immunoglobulin)
IL	ιντερλευκίνη (InterLeukin)
INF	ιντερφερόνη (INterFeron)
IP ₃	1,4,5- τριφωσφορική ινοσιτόλη (1,4,5- Inositol trisPhosphate)
kb	kilobase
kD	kiloDalton

Kit	υποδοχέας του SCF
L-OHP	οξαλιπλατίνη [oxaliplatin, Oxalato-(1,2-cycloHexanediamine)Platinum II]
LOX	5-λιποξυγενάση (5-LipOXygenase)
LPS	λιποπολυσακχαρίτης (LipoPolySaccharides)
LT	λευκοτριένιο (LeukoTriene)
MHC	μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex)
MIP	φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγων (Macrophage Inflammatory Protein · CCL3)
MRGPRX2	συνδεόμενος με πρωτεΐνες G X2 υποδοχέας που σχετίζεται με το Mas (Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2)
NADP	νικοτιναμιδο-αδενινο-φωσφο-δινουκλεοτίδιο (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate)
NECD	Δερματική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ (NSAIDS Exacerbated Cutaneous Disease)
NERD	Αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ (NSAIDS-Exacerbated Respiratory Disease)
NF-κB	πυρηνικός παράγοντας κB (Nuclear Factor κB)
NIUA	Κνίδωση/αγγειοοίδημα επαγόμενα από ΜΣΑΦ (NSAIDs-Induced Urticaria/Angioedema)
NO	μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide)
o-PT	o-φθαλαλδεΰδη (o-PhThalaldehyde)
PAF	παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor)
PG	προσταγλανδίνη (ProstaGlandin)
PGN	πεπτιδογλυκάνη (PeptidoGlycaN)
PL	φωσφολιπάση (PhosphoLipase)
<i>PTGER</i>	γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της προσταγλανδίνης E
RANTES	χημειοκίνη της οικογένειας CC (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted · CCL5)
RAST	δοκιμασία ραδιοαπορρόφησης (RadioAllergoSorbent Test)
rpm	στροφές ανά λεπτό (revolutions per minute)
RT	θερμοκρασία δωματίου (Room Temperature)
SCAR	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (Severe Cutaneous Adverse Reactions)
SCF	προγονικός κυτταρικός παράγοντας (Stem Cell Factor)
SD	τυπική απόκλιση (Standard Deviation)
SJS	σύνδρομο Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome)
SNIDR	Επιβραδυνόμενη αντίδραση που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ (Single NSAID-Induced Delayed Reaction, ή NIDHR: NSAIDS-Induced Delayed Hypersensitivity Reaction)

SNIUAA	Κνίδωση/αγγειοοίδημα ή αναφυλαξία που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ (Single NSAID-Induced Urticaria/Angioedema or Anaphylaxis)
SR	εκλεκτική απόκριση (Selective Response)
TBXAS ₁	γονίδιο που κωδικοποιεί την συνθάση της TBXA ₁
TCR	υποδοχέας T κυττάρων (T Cell Receptor)
TEN	τοξική επιδερμική νεκρόλυση (Toxic Epidermal Necrolysis)
TGF	αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (Transforming Growth Factor)
THF	τετραϋδροφυλλικό οξύ (TetraHydroFolate)
TLR	υποδοχέας τύπου Toll (Toll-Like Receptor)
t-MH	N-μεθυλισταμίνη (τελε-μεθυλισταμίνη, tele-methylhistamine)
TNF	ογκονεκρωτικός παράγοντας (Tumor Necrosis Factor)
Treg	ρυθμιστικά T κύτταρα (regulatory T cells)
TX	θρομβοξάνη (ThromboXane)
T _C	κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CD8+)
T _H	βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (CD4+)
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization)
A	άρρεν
α.α.	αμινοξύ (aminoacid)
αΜΕΑ	αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης
B44	αλληλόμορφο του HLA-B
Δ/Δ	δεν διευκρινίζεται
ΔΔ	δερματική δοκιμασία
ΔΔΝ	δερματική δοκιμασία δια νυγμού (Skin Prick Test, SPT)
Ε.Δ.	Ενδοπλασματικό Δίκτυο
ΕΔ	ενδοδερμική δοκιμασία (IntraDermal test, ID)
Θ	θήλυ
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΛΜΙ	Λείες Μυικές Ίνες
ΜΟ	Μέσος Όρος
ΜΣΑΦ	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
Π.Γ.Ν.	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	V
ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ	X
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	XIII
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ	XIX
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ	XXI
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	2
1.1. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	2
1.2. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	3
1.2.1. Ταξινόμηση των DHRs	6
1.2.2. Μηχανισμοί των DHRs.....	11
1.3. ΜΣΑΦ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ.....	15
1.3.1. ΜΣΑΦ	15
1.3.2. Μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ	16
1.3.3. Παρακεταμόλη	19
1.3.4. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη .	20
1.3.5. Ταξινόμηση των DHRs στα ΜΣΑΦ	23
1.3.6. Διαγνωστική προσπέλαση των DHRs σε ΜΣΑΦ.....	26
1.4. ΙΣΤΑΜΙΝΗ.....	28
1.4.1. Υποδοχείς ισταμίνης και αντισταμινικά φάρμακα.....	31
1.4.2. Δράσεις της ισταμίνης	35
1.4.3. Η ισταμίνη στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας.....	37
1.4.4. Η ισταμίνη στην ανοσορρύθμιση και τη φλεγμονή	38
1.5. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	43
1.5.1. Σύμπλοκα πλατίνας	45
1.5.2. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε σύμπλοκα πλατίνας.....	47
1.5.3. Απευαισθητοποίηση στα σύμπλοκα πλατίνας.....	49
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	50
ΣΚΟΠΟΣ.....	51
2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	53
2.1. ΥΛΙΚΑ.....	53
2.1.1. Πληθυσμός της μελέτης	53
2.1.2. Χημικές ουσίες και αντιδραστήρια	59
2.1.3. Διαλύματα	59
2.2. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	60
2.2.1. Αιμοληψία	60
2.2.2. Ολικό περιφερικό αίμα και πλάσμα.....	60
2.2.3. Απομόνωση ισταμίνης.....	61
2.2.4. Ποσοτικός προσδιορισμός της ισταμίνης.....	64
2.2.5. Προσδιορισμός TNFα και IL-6.....	66
2.2.6. Στατιστική ανάλυση και επεξεργασία	66
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	68
3.1. ΥΓΙΕΙΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ.....	68
3.1.1. Χαρακτηριστικά των υγιών εθελοντών	68
3.1.2. Επίπεδα ισταμίνης στο αίμα των υγιών εθελοντών	68
3.2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΜΣΑΦ	74
3.2.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ.....	74

3.2.2.	Χαρακτηριστικά των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και/ή την παρακεταμόλη	75
3.2.3	Επίπεδα ισταμίνης στο αίμα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ.....	80
3.2.4.	Επίπεδα ισταμίνης στο αίμα ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ένα ή πολλαπλά ΜΣΑΦ	89
3.2.5.	Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο αίμα ασθενών με DHRs και της εκλεκτικότητας των ενοχοποιούμενων φαρμάκων για την αναστολή των ισοενζύμων της COX	92
3.3.	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΠΛΑΤΙΝΑΣ	96
3.3.1.	Χαρακτηριστικά των ασθενών με καρκίνο.....	96
3.3.2.	Βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με καρκίνο...	97
3.3.3.	Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα μετά την απευαισθητοποίηση	100
3.3.4.	Επίπεδα ισταμίνης σε ασθενείς που εκδήλωσαν αντίδραση υπερευαισθησίας κατά την απευαισθητοποίηση	102
3.4.	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ	103
4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	106
	Συμπεράσματα	120
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	123
	SUMMARY.....	124
5.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	125

Περιεχόμενα Εικόνων

	Σελ.
Εικόνα 1.1 Ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων	3
Εικόνα 1.2 Συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων	4
Εικόνα 1.3 Φάρμακα που συχνά προκαλούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας	5
Εικόνα 1.4 Διαγνωστική προσπέλαση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας	5
Εικόνα 1.5 Ταξινόμηση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας σύμφωνα με την κατάταξη των Gell & Coombs	6
Εικόνα 1.6 Βασικές διεργασίες στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I	7
Εικόνα 1.7 Ενδεικτική κλινική εικόνα κνίδωσης και αγγειοοιδήματος	8
Εικόνα 1.8 Φλεγμονώδης απάντηση στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας Τύπου IV	9
Εικόνα 1.9 Ταξινόμηση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας σύμφωνα με τον χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων	10
Εικόνα 1.10 Μηχανισμός των IgE-μεσολαβούμενων DHRs	12
Εικόνα 1.11 Μηχανισμοί DHRs που δε μεσολαβούνται από ανοσοσφαιρίνες	14
Εικόνα 1.12 Γονιδιακοί τόποι του υποδοχέα MRGPR	14
Εικόνα 1.13 Μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος	17
Εικόνα 1.14 Συχνότητα και πιθανοί μηχανισμοί DHRs στα ΜΣΑΦ	21
Εικόνα 1.15 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση DHRs	21
Εικόνα 1.16 Αλγόριθμος για τη διάγνωση των DHRs στα ΜΣΑΦ	27
Εικόνα 1.17 Πηγές, μεταβολισμός και δράσεις της ισταμίνης μέσω των υποδοχέων της	28
Εικόνα 1.18 Απελευθέρωση μεσολαβητών από ενεργοποιημένο μαστοκύτταρο	29
Εικόνα 1.19 Κύριες δράσεις της ισταμίνης	36
Εικόνα 1.20 Η ισταμίνη στην ανοσορρύθμιση	39
Εικόνα 1.21 Ο ρόλος της ισταμίνης στη φλεγμονή	42
Εικόνα 1.22 Ταξινόμηση των αντινεοπλασματικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων	44
Εικόνα 1.23 Μηχανισμοί δράσης των αντικαρκινικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων	45
Εικόνα 1.24 Μηχανισμός δράσης των συμπλόκων πλατίνας	46
Εικόνα 2.1 Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας απομόνωσης της ισταμίνης από το ολικό περιφερικό αίμα και το πλάσμα	62
Εικόνα 2.2 Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας ποσοτικού προσδιορισμού της ισταμίνης	64
Εικόνα 2.3 Ενδεικτική καμπύλη αναφοράς για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ισταμίνης στα δείγματα	66
Εικόνα 3.1 Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των υγιών εθελοντών	70
Εικόνα 3.2 Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των δύο φύλων υγιών ατόμων	70
Εικόνα 3.3 Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των δύο φύλων των υγιών ατόμων	71
Εικόνα 3.4 Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των υγιών εθελοντών	71
Εικόνα 3.5 Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα και της ηλικίας των υγιών εθελοντών	72
Εικόνα 3.6 Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο ολικό περιφερικό αίμα και της ηλικίας των υγιών εθελοντών	72

Εικόνα 3.7	Συχνότητα εμφάνισης DHRs στα ΜΣΑΦ	77
Εικόνα 3.8	Συχνότητα εμφάνισης DHRs στις ομάδες των ΜΣΑΦ	78
Εικόνα 3.9	ΜΣΑΦ που ενοχοποιήθηκαν σε μεμονωμένες και πολλαπλές DHRs	79
Εικόνα 3.10	Ομάδες ΜΣΑΦ που ενοχοποιήθηκαν στις μεμονωμένες και στις πολλαπλές DHRs	79
Εικόνα 3.11	Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα υγιών εθελοντών και ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ	81
Εικόνα 3.12	Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των υγιών εθελοντών και των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ	81
Εικόνα 3.13	Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των ατόμων με DHRs σε ΜΣΑΦ	82
Εικόνα 3.14	Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των δύο φύλων των ασθενών με DHRs στα ΜΣΑΦ	83
Εικόνα 3.15	Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των δύο φύλων των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ	83
Εικόνα 3.16	Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ	84
Εικόνα 3.17	Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα και της ηλικίας των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ	84
Εικόνα 3.18	Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο ολικό αίμα και της ηλικίας των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ	86
Εικόνα 3.19	Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με ή χωρίς συννοσηρότητες	86
Εικόνα 3.20	Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των ασθενών με ή χωρίς συννοσηρότητες	86
Εικόνα 3.21	Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών που εκδήλωσαν διαφόρων τύπων DHRs σε ΜΣΑΦ	87
Εικόνα 3.22	Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των ασθενών που εκδήλωσαν διαφόρων τύπων DHRs σε ΜΣΑΦ	88
Εικόνα 3.23	Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με εκδηλώσεις μόνο από το δέρμα ή/και από άλλα συστήματα	88
Εικόνα 3.24	Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των ασθενών με εκδηλώσεις μόνο από το δέρμα ή/και από άλλα συστήματα	89
Εικόνα 3.25	Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα υγιών ατόμων και ασθενών με μεμονωμένες ή πολλαπλές DHRs	90
Εικόνα 3.26	Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα υγιών ατόμων και ασθενών με μεμονωμένες ή πολλαπλές DHRs	91
Εικόνα 3.27	Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ με διαφορετική εκλεκτικότητα ως προς την αναστολή των ισοενζύμων της COX	93
Εικόνα 3.28	Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ με διαφορετική εκλεκτικότητα ως προς την αναστολή των ισοενζύμων της COX	94
Εικόνα 3.29	Βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα υγιών εθελοντών, ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ και καρκινοπαθών με DHRs σε σύμπλοκα πλατίνας	99
Εικόνα 3.30	Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με καρκίνο πριν και μετά την απευαισθητοποίηση	100
Εικόνα 3.31	Επίπεδα της IL-6 στο πλάσμα ασθενών με καρκίνο	104
Εικόνα 3.32	Επίπεδα του TNFα στο πλάσμα ασθενών με καρκίνο	105

Περιεχόμενα Πινάκων

	Σελ.
Πίνακας 1.1 Κατηγορίες ΜΣΑΦ	16
Πίνακας 1.2 Χαρακτηριστικά των ισοενζύμων COX-1 και COX-2	18
Πίνακας 1.3 Ενδεικτικοί πολυμορφισμοί γονιδίων που έχουν συνδεθεί με τις DHRs στα ΜΣΑΦ	22
Πίνακας 1.4 Τύποι DHRs στα ΜΣΑΦ	25
Πίνακας 2.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ	54
Πίνακας 2.2 Χαρακτηριστικά των DHRs σε ΜΣΑΦ	55
Πίνακας 2.3 Φύλο και ηλικία των υγιών εθελοντών	56
Πίνακας 2.4 Χαρακτηριστικά των ασθενών με DHRs σε σύμπλοκα πλατίνας	57
Πίνακας 2.5 Χαρακτηριστικά των DHRs σε σύμπλοκα πλατίνας	58
Πίνακας 2.6 Χημικές ουσίες και αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωση και την ποσοτικοποίηση της ισταμίνης	59
Πίνακας 3.1 Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των υγιών εθελοντών	69
Πίνακας 3.2 Συχνότητα των χαρακτηριστικών των ασθενών που ανέφεραν DHRs στα ΜΣΑΦ και/ή την παρακεταμόλη	74
Πίνακας 3.3 Συχνότητα των χαρακτηριστικών των DHRs στα ΜΣΑΦ και/ή την παρακεταμόλη	76
Πίνακας 3.4 Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ	80
Πίνακας 3.5 Συχνότητα των DHRs σε ΜΣΑΦ με διαφορετική εκλεκτικότητα ως προς την αναστολή των ισοενζύμων της COX	92
Πίνακας 3.6 Συχνότητα των χαρακτηριστικών των ασθενών με καρκίνο που εκδήλωσαν DHRs σε σύμπλοκα πλατίνας	97
Πίνακας 3.7 Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με καρκίνο πριν και μετά την απευαισθητοποίηση	98
Πίνακας 3.8 Επίπεδα σημαντικότητας της αύξησης ισταμίνης στο πλάσμα των καρκινοπαθών μετά την απευαισθητοποίηση	101

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ως ανεπιθύμητη αντίδραση σε φάρμακο (Adverse Drug Reaction – ADR) ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organisation – WHO) «Μια απάντηση σε ένα φάρμακο που είναι επιβλαβής και ακούσια και εμφανίζεται σε δόσεις που χρησιμοποιούνται κανονικά στον άνθρωπο για την προφύλαξη, τη διάγνωση ή τη θεραπεία της νόσου ή για την τροποποίηση της φυσιολογικής λειτουργίας» (WHO, 1972). Οι ADRs είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή. Υπολογίζεται ότι στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό ευθύνονται για το 3,6% των εισαγωγών στα νοσοκομεία, ενώ περίπου το 10% των νοσηλευόμενων ασθενών εμφανίζει ADRs (Bouvy *et al.*, 2015).

Οι ADRs ταξινομούνται σε έξι τύπους όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.1 (Edwards and Aronson, 2000 · Schatz and Weber, 2015 · Tanno *et al.*, 2018). Οι αντιδράσεις τύπου Α (προβλέψιμες) και τύπου Β (μη προβλέψιμες) είναι συχνότερες (Joint Task Force on Practice Parameters, 2010 · Sukasem *et al.*, 2014). Οι ADRs τύπου Α, οι οποίες αποτελούν το 80% του συνόλου των ADRs, είναι δοσοεξαρτώμενες και οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της εκάστοτε ουσίας (Joint Task Force on Practice Parameters, 2010). Αντίθετα, οι αντιδράσεις τύπου Β αναφέρεται ότι αποτελούν το 10 - 15% των ADRs και δε σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση της ουσίας, ενώ, συνήθως, δεν είναι δοσοεξαρτώμενες (Εικόνα 1.1) και θεωρείται ότι μπορεί να εξαρτώνται και από το γενετικό υπόστρωμα του ατόμου (Sukasem *et al.*, 2014).

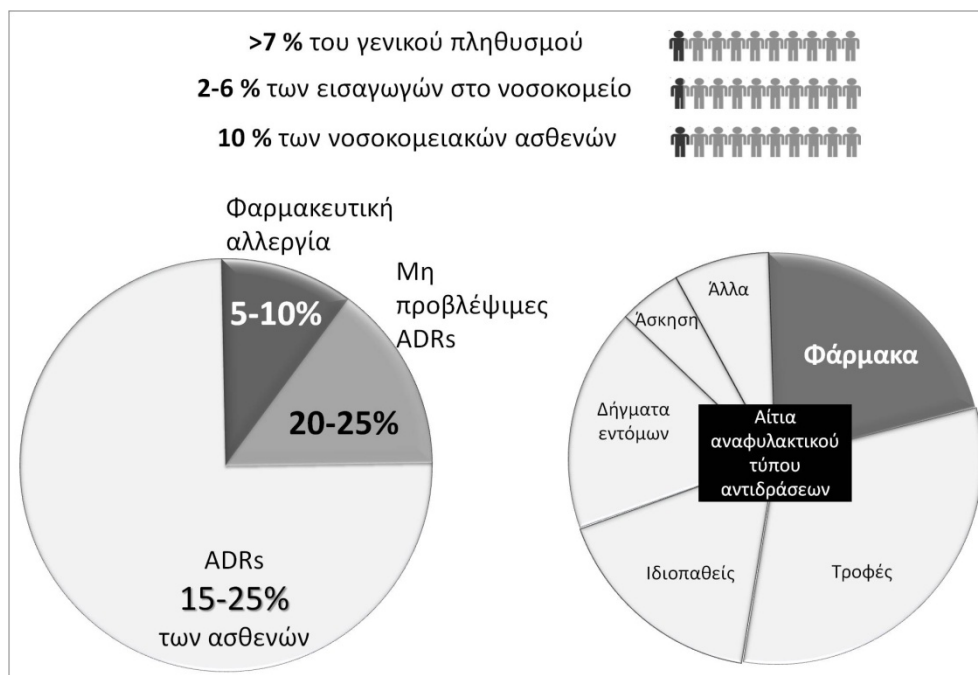
Augmented ΠΡΟΒΛΕΨΙΜΕΣ • Οφείλονται στις <i>φαρμακολογικές ιδιότητες</i> του φαρμάκου ή των μεταβολιτών • Είναι <i>δοσοεξαρτώμενες</i> και <i>αναστρέψιμες</i> με μείωση της δόσης <i>π.χ. υπόταση από αντιυπερτασικά φάρμακα</i>	Bizzare ΜΗ ΠΡΟΒΛΕΨΙΜΕΣ • Απρόβλεπτες • (Συνήθως) <i>ανεξάρτητες</i> της δόσης του φαρμάκου και του φαρμακολογικού μηχανισμού • Δυνητικά <i>θανατηφόρες</i> <i>π.χ. αντιδράσεις υπερευαισθησίας</i>	Chronic ΠΡΟΒΛΕΨΙΜΕΣ • Οφείλονται στις <i>χημικές ιδιότητες</i> του φαρμάκου ή των μεταβολιτών • Είναι <i>δοσοεξαρτώμενες</i> και <i>χρονοεξαρτώμενες</i> <i>π.χ. ηπατοτοξικότητα από παρακεταμόλη</i>
Delayed ΟΨΙΜΕΣ • Εμφανίζονται <i>αργά</i> μετά τη χορήγηση του φαρμάκου • Συνήθως <i>δεν είναι διαχειρίσιμες</i> <i>π.χ. δευτερογενείς όγκοι μετά από θεραπεία με χημειοθεραπευτικά</i>	End of use ΜΕΤΑ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ <i>π.χ. σύνδρομο στέρησης μετά τη διακοπή βενζοδιαζεπινών</i>	Failure ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ <i>π.χ. ανεπαρκής δοσολογία, αντισυλληπτικών, αντοχή σε αντιμικροβιακά φάρμακα</i>



Εικόνα 1.1. Ταξινόμηση των ανεπιθυμητών ενεργειών των φαρμάκων. (Edwards and Aronson, 2000 · Schatz and Weber, 2015 · Tanno et al., 2018).

1.2. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φάρμακα (Drug Hypersensitivity Reactions, DHRs) ορίζονται ως «*ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, οι οποίες κλινικά μοιάζουν με αλλεργία*» (Demoly et al., 2014). Οι DHRs εμφανίζονται περίπου στο 7% του πληθυσμού και αποτελούν το 15% όλων των ADRs (Εικόνα 1.2) (Gomes and Demoly, 2005).



Εικόνα 1.2. Συχνότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών των φαρμάκων (ADRs). (Pirmohamed et al., 1998 · Demoly et al., 2014 · Tanno et al., 2018 · Warrington et al., 2018).

DHRs μπορούν να προκαλέσουν όλα τα φάρμακα, ωστόσο όχι με την ίδια συχνότητα. Μεταξύ των φαρμάκων που ενοχοποιούνται συχνά για DHRs είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), οι αντιμικροβιακοί παράγοντες, τα χημειοθεραπευτικά, τα αναισθητικά και τα σκιαγραφικά μέσα (Εικόνα 1.3) (Joint Task Force on Practice Parameters, 2010). Αν και οι DHRs ανήκουν στις ADRs τύπου Β, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις δοσο-εξάρτησης, όπως με κάποιες αντιδράσεις σε ΜΣΑΦ (Blanca-López et al., 2015).

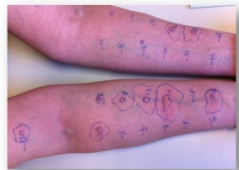
Τα μέσα για τη διάγνωση των DHRs, όπως και άλλων αντιδράσεων υπερευαισθησίας γενικότερα, περιλαμβάνουν το κλινικό ιστορικό, δερματικές δοκιμασίες (ΔΔ) (Watson et al., 2009 · Brockow et al., 2013), εργαστηριακές δοκιμασίες, όπου αυτές είναι διαθέσιμες (Gueant et al., 1991 · Fontaine et al., 2007) και τη δοκιμασία πρόκλησης (Εικόνα 1.4) (Aberer et al., 2003 · Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007).



Αντιβιοτικά [β-λακταμικά]	Αντι-φλεγμονώδη	Σκιαγραφικές ουσίες	Αντιεπιληπτικά
Αντινεο-πλασματικά [πλατίνες, ταξάνες]	Αλλοπουρινόλη	Πρεδνιζολόνη	Αναισθητικά Νευρομυικοί αποκλειστές
Οπιοειδή [μορφίνη, πεθιδίνη, κωδεΐνη]	αΜΕΑ Κινιδίνη Αμιοδαρόνη Μεθυλντόπα	Ηπαρίνη	Ινσουλίνη Ένζυμα
Αντισηπτικά [χλωρεξιδίνη, ιώδιο]	Έκδοχα [θειώδη, Βενζοϊκό νάτριο]	Βιολογικοί παράγοντες [mAbs]	Άλλα...

Εικόνα 1.3. Φάρμακα που συχνά προκαλούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας. (Pirmohamed et al., 1998 · Thong and Tan, 2011 · Demoly et al., 2014 · Tanno et al., 2018 · Warrington et al., 2018). αΜΕΑ: αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

- **Κλινικό ιστορικό**
- **Εργαστηριακός έλεγχος**
Αξιολόγηση βιοχημικών και/ή ανοσολογικών δεικτών (π.χ. β-λακταμικά αντιβιοτικά)
 - Προσδιορισμός ειδικών IgE [radioallergosorbent test, RAST - ImmunoCAP]
 - Τρυπτάση ορού
 - Δοκιμασία ενεργοποίησης βασεοφίλων (BAT)
- **Δερματικές δοκιμασίες [Skin tests]**
 - Δερματική δοκιμασία δια νυγμού (ΔΔΝ) [Skin Prick Test, SPT]
 - Ενδοδερμική δοκιμασία (ΕΔ) [IntraDermal test, ID]
- **Επιδερμικές δοκιμασίες [Patch test]**
- **Δοκιμασία πρόκλησης [Drug Provocation Test, DPT]** (π.χ. ασπιρίνη)



Εικόνα 1.4. Διαγνωστική προσπέλαση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στη ένθετη εικόνα παρουσιάζεται ενδεικτική ΔΔΝ (Συλλογή φωτογραφιών Α. Τυλιγάδα, Ιούλιος 2015) (Gueant et al., 1991 · Fontaine et al., 2007 · Aberer et al., 2003 · Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007 · Waton et al., 2009 · Brockow et al., 2013). Ig: ανοσοσφαιρίνη.

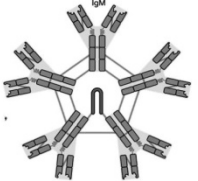
1.2.1. Ταξινόμηση των DHRs

Αντιδράσεις ανοσολογικής ή μη ανοσολογικής αιτιολογίας

Οι DHRs μπορεί να είναι ανοσολογικής ή μη ανοσολογικής αιτιολογίας (Demoly *et al.*, 2014). Κλινικά, χαρακτηρίζονται ως «φαρμακευτική αλλεργία», όταν συμμετέχει ανοσολογικός μηχανισμός. Σε αυτόν μπορεί να εμπλέκεται είτε ειδικό αντίσωμα για το αντιγόνο, είτε T λεμφοκύτταρα, τα οποία στρέφονται έναντι του φαρμάκου ή/και κάποιου προϊόντος του μεταβολισμού του (Johansson *et al.*, 2004).

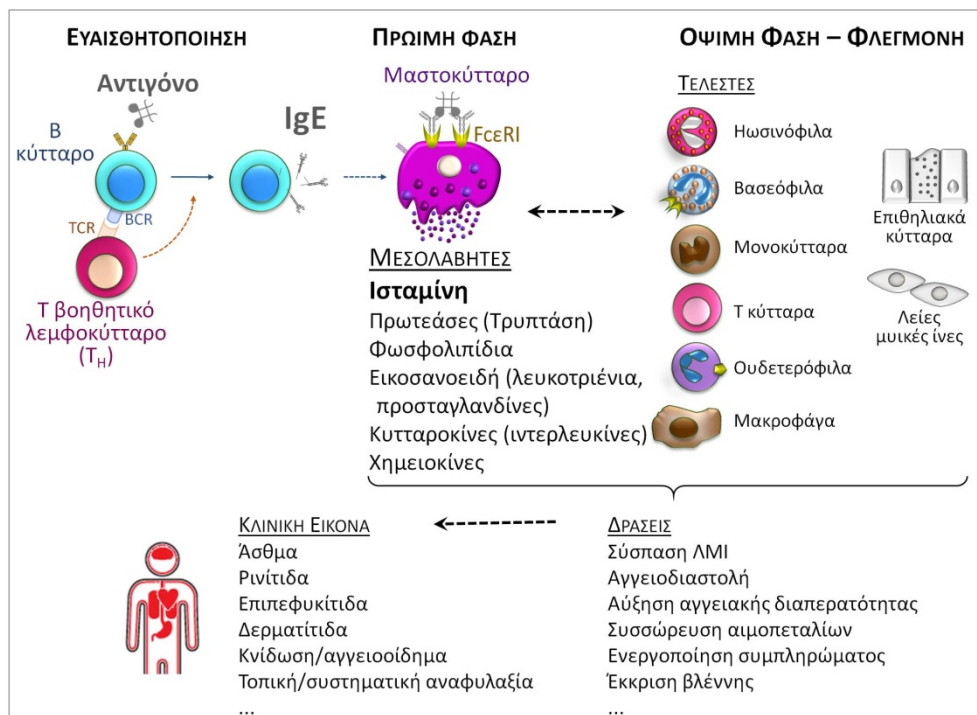
Ανοσολογικές DHRs

Η ανοσολογικής αιτιολογίας DHRs χαρακτηρίζονται ως αντιδράσεις τύπου I – IV, σύμφωνα με την κατάταξη των Gell and Coombs (Εικόνα 1.5) (Gell and Coombs, 1963 · Uzzaman and Cho, 2012).

Τύπου I Άμεσες Αναφυλακτικές	min – h Κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, καρδιοαναπνευστικές διαταραχές, έμετος, διάρροια, αναφυλαξία	
Τύπου II Κυτταροτοξικές	Διάφορος χρόνος εμφάνισης Αιμολυτική αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	
Τύπου III Ανοσοσυμπλέγματα	1-3 εβδομάδες Ορονοσία, πυρετός, αρθραλγία, λεμφαδενοπάθεια, κνίδωση, αγγειίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα	
Τύπου IV Επιβραδυνόμενες	2-14 ημέρες Δερματίτιδα εξ' επαφής, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	

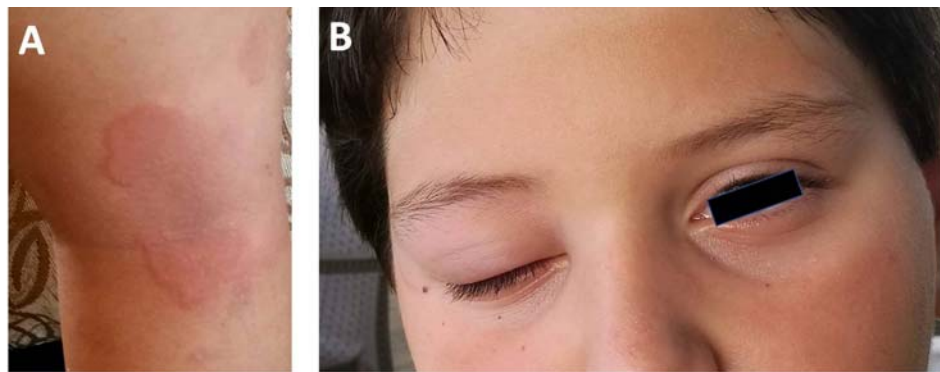
Εικόνα 1.5. Ταξινόμηση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας σύμφωνα με την κατάταξη των Gell & Coombs. Στις αντιδράσεις τύπου I-III συμμετέχουν αντίστοιχα οι ανοσοσφαιρίνες IgE, IgG και IgM, ενώ στον τύπο IV συμμετέχουν τα T λεμφοκύτταρα (Gell and Coombs, 1963 · Uzzaman and Cho, 2012).

Στις αντιδράσεις τύπου I, το φάρμακο δρα ως αντιγόνο (αλλεργιογόνο), το οποίο προκαλεί την παραγωγή μορίων ανοσοσφαιρίνης (Ig) E από τα ευαισθητοποιημένα B λεμφοκύτταρα. Οι IgE προσδένονται στον υψηλής συγγένειας υποδοχέα τους FcεRI επί των mastοκυττάρων και βασεόφιλων κυττάρων, δημιουργώντας θέσεις πρόσδεσης για το φάρμακο-αντιγόνο. Σε επόμενη έκθεση, το αντιγόνο προσδένεται σε γειτονικά μόρια IgE και τα γεφυρώνει. Η επακόλουθη ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των mastοκυττάρων και των βασεόφιλων κυττάρων οδηγεί στην άμεση απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως τρυπτάση, λευκοτριένια και κυτταροκίνες (Εικόνα 1.6) (Zweiman, 1993 · Hausman *et al.*, 2012).



Εικόνα 1.6. Βασικές διεργασίες στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I. Κατά τη φάση ευαισθητοποίησης, η επαφή με το αντιγόνο οδηγεί στη δημιουργία ανοσοσφαιρινών (Ig) E και στην πρόσδεσή τους στον υψηλής συγγένειας υποδοχέα τους FcεRI επί των mastοκυττάρων. Στην πρώιμη φάση της αντίδρασης, το αντιγόνο γεφυρώνει γειτονικές IgE, με επακόλουθο την αποκοκκίωση των mastοκυττάρων και την απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής. Στην όψιμη φάση της αντίδρασης, η φλεγμονή εγκαθίσταται μέσω της στρατολόγησης κυττάρων τελεστών (Zweiman, 1993 · Hausman *et al.*, 2012). ΑΜΙ: λείες μυϊκές ίνες.

Οι αντιδράσεις τύπου I εκδηλώνονται τυπικά εντός 6 ωρών από την έκθεση στο φάρμακο (Demoly *et al.*, 2014). Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις τους είναι η κνίδωση (Εικόνα 1.7Α), το αγγειοοίδημα (Εικόνα 1.7Β), ο βρογχόσπασμος και σπανιότερα η αναφυλαξία (Εικόνα 1.6) (Uzzaman and Cho, 2012 · Sukasem *et al.*, 2014 · Brockow *et al.*, 2019).



Εικόνα 1.7. Ενδεικτική κλινική εικόνα (Α) κνίδωσης και (Β) αγγειοοιδήματος. (Συλλογή φωτογραφιών Κατερίνα Χλίβα, Αύγουστος 2019).

Οι αντιδράσεις τύπου II αφορούν κυτταροτοξικότητα μεσολαβούμενη κυρίως από ανοσοσφαιρίνες IgG και το συμπλήρωμα και εκδηλώνονται ως κυτταροπενία και αιμολυτική αναιμία (Εικόνα 1.5) (Uzzaman and Cho, 2012 · Sukasem *et al.*, 2014) .

Οι αντιδράσεις τύπου III προκαλούνται από την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στους ιστούς με τη συμμετοχή κυρίως ανοσοσφαιρινών IgM και του συμπληρώματος (Εικόνα 1.5), και οδηγούν σε ορονοσία, αγγειίτιδα και κνίδωση (Εικόνα 1.7Α) (Demoly *et al.*, 2014).

Οι αντιδράσεις τύπου IV μεσολαβούνται από T λεμφοκύτταρα και εμφανίζονται σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 24 ώρες μετά την έκθεση στο φάρμακο (Εικόνα 1.5) (Castells, 2017). Προκαλούν κυρίως δερματίτιδα εξ' επαφής και άλλες δερματικές εκδηλώσεις, μεταξύ των

οποίων το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα (Fixed Drug Eruption, FDE) (Uzzaman and Cho, 2012 · Brockow *et al.*, 2019). Οι αντιδράσεις τύπου IV διακρίνονται σε τέσσερις υποκατηγορίες, ανάλογα με τον τύπο των T λεμφοκυττάρων και άλλων λευκοκυττάρων που συμμετέχουν (Εικόνα 1.8) (Hausman *et al.*, 2012 · Castells, 2017).

Τύπου IVa Εμπλεκόμενα κύτταρα: T_H1 Μονοκυτταρική φλεγμονή Εμφάνιση > 1-21 ημέρες, κυρίως με έκζεμα	Τύπου IVb Εμπλεκόμενα κύτταρα: T_H2 Ηωσινοφιλική φλεγμονή Εμφάνιση > εντός ολίγων ημερών, κυρίως με κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα > 2-6 εβδομάδες ως φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Τύπου IVc Εμπλεκόμενα κύτταρα: Tc CD4+ / CD8+ μεσολαβούμενος θάνατος κερατινοκυττάρων Εμφάνιση > 1-2 ημέρες ως κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα > 4-28 ημέρες ως τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)	Τύπου IVd Εμπλεκόμενα κύτταρα: T κύτταρα Ουδετεροφιλική φλεγμονή Εμφάνιση > 1-2 ημέρες ως οξεία γενικευμένη εξανθηματική φυλκταίνωση (AGEP)

Εικόνα 1.8. Φλεγμονώδης απάντηση στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας Τύπου IV. Η κάθε κατηγορία χαρακτηρίζεται από διαφορετικούς κύριους τύπους κυττάρων που συμμετέχουν στην αντίδραση (Castells, 2017). Tc: κυταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CD8+), T_H: βοηθητικά T λεμφοκύτταρα (CD4+).

Τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν οποιονδήποτε από τους παραπάνω τύπους αντιδράσεων, ωστόσο πιο συχνά απαντούν αντιδράσεις τύπου I και IV (Demoly *et al.*, 2014).

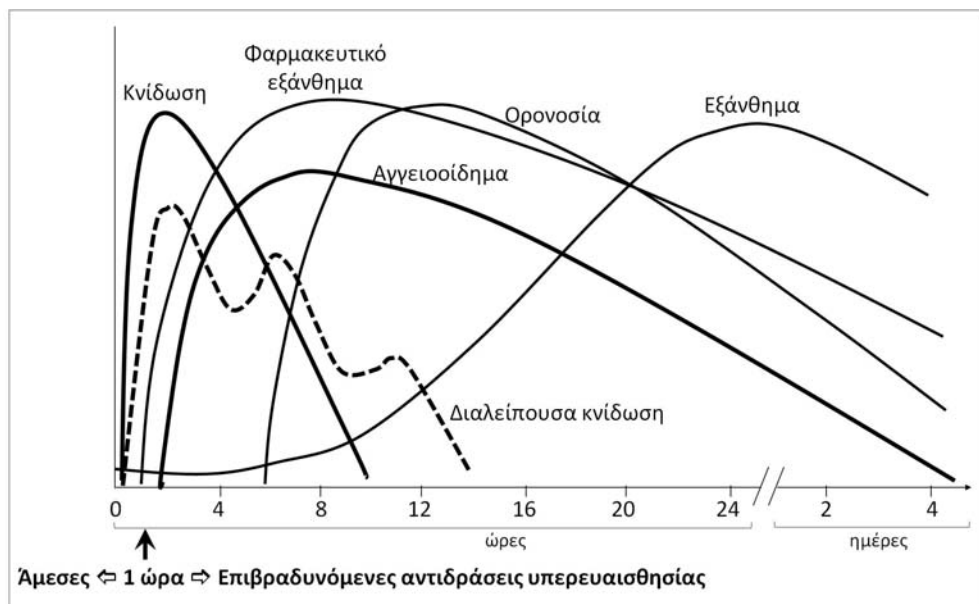
Μη ανοσολογικές DHRs

Οι μη ανοσολογικής αιτιολογίας DHRs αναφέρονται και ως «ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις», καθώς η κλινική τους εικόνα είναι παρόμοια με αυτή των IgE-μεσολαβούμενων αντιδράσεων, οι οποίες εκδηλώνονται με κνίδωση (Εικόνα 1.7A), αγγειοοίδημα (Εικόνα 1.7B),

βρογχόσπασμο, αναφυλαξία. Επίσης, χαρακτηρίζονται από ταχεία έναρξη των συμπτωμάτων, ωστόσο χωρίς τη συμμετοχή ανοσολογικών μηχανισμών (Pichler and Hausmann, 2017 · Pichler, 2019).

Κλινική ταξινόμηση των DHRs

Κλινικά, με βάση το χρόνο έναρξης και τη συμπτωματολογία της αντίδρασης, οι DHRs διακρίνονται σε «άμεσου» και «επιβραδυνόμενου» τύπου (Εικόνα 1.9) (Demoly *et al.*, 2014).



Εικόνα 1.9. Ταξινόμηση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας σύμφωνα με το χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων μετά την έκθεση στο υπεύθυνο/αναφερόμενο φάρμακο (Bircher and Scherer, 2010 · Demoly *et al.*, 2014 · Castells, 2017 · Tanno *et al.*, 2018 · Warrington *et al.*, 2018).

DHRs άμεσου τύπου

Οι άμεσου τύπου αντιδράσεις εμφανίζονται 1-6 ώρες μετά τη λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου, συνήθως όμως εντός της πρώτης ώρας (Εικόνα 1.9), και θεωρείται ότι είναι μεσολαβούμενες από την IgE (Εικόνες 1.5 και 1.6). Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι μεμονωμένες, όπως κνίδωση, αγγειοοίδημα, αναπνευστικά ή γαστρεντερικά συμπτώματα ή

να παρουσιάζονται σε περισσότερα του ενός συστήματα, όπως στην αναφυλαξία (Demoly *et al.*, 2014). Σε αυτήν την περίπτωση, ως συχνότερα ενοχοποιούμενα φάρμακα έχουν αναφερθεί τα ΜΣΑΦ (Blanca-López *et al.*, 2015).

DHRs επιβραδυνόμενου τύπου

Οι επιβραδυνόμενου τύπου DHRs μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή μετά την πρώτη ώρα από τη λήψη του φαρμάκου (Εικόνα 1.9). Συνήθως, όμως, εμφανίζονται μετά από 48 ώρες και πιστεύεται ότι εμπλέκονται τα T λεμφοκύτταρα (Εικόνα 1.5). Οι συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις τους είναι δερματικές και ποικίλλουν από καλοήγη εξανθήματα μέχρι απειλητικές για τη ζωή συστηματικές καταστάσεις (Demoly *et al.*, 2014).

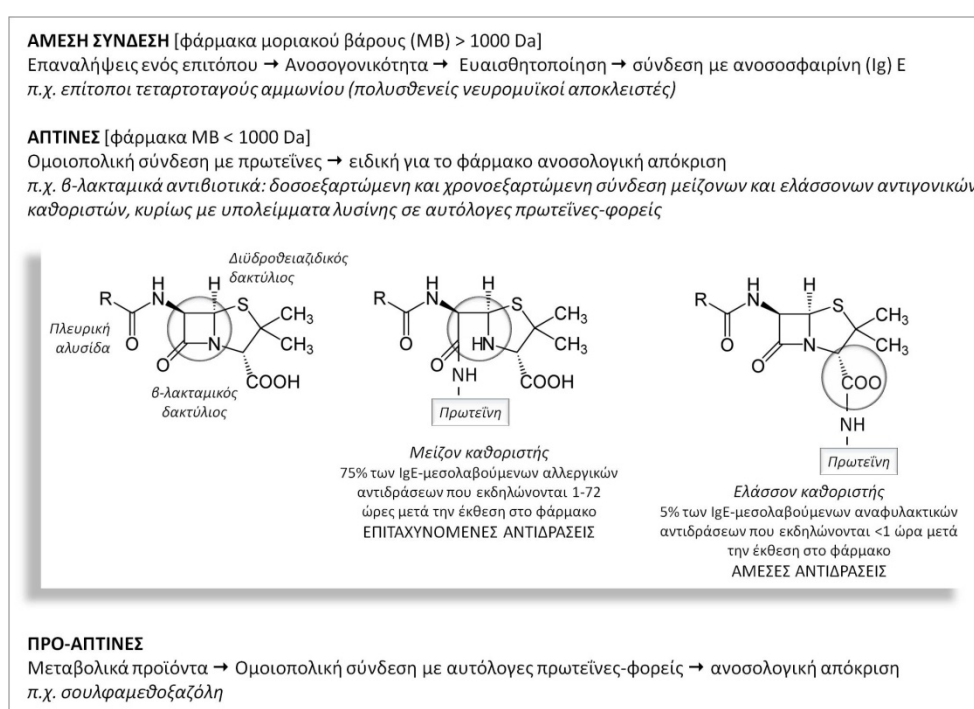
1.2.2. Μηχανισμοί των DHRs

Η αρχική ταξινόμηση των DHRs σύμφωνα με την κατάταξη των αντιδράσεων υπερευαισθησίας από τους Gell και Coombs (Εικόνα 1.5) αφορούσε μόνο τις ανοσολογικού τύπου αντιδράσεις και περιγράφει τη δράση των φαρμάκων ως αντιγόνα. Η άποψη αυτή έχει πλέον αναθεωρηθεί και, παρότι η ταξινόμηση σύμφωνα με τους Gell και Coombs παραμένει χρήσιμη και εφαρμόζεται μέχρι σήμερα, δεν μπορεί να ερμηνεύσει όλες τις DHRs (Pichler, 2019). Οι επικρατέστερες θεωρίες σήμερα για την ερμηνεία του μηχανισμού των ανοσολογικών και μη ανοσολογικών DHRs περιγράφονται συνοπτικά παρακάτω.

Μοντέλο απτίνης (ανοσολογική διέγερση)

Οι IgE-εξαρτώμενες DHRs προκύπτουν είτε από φάρμακα που έχουν ανοσολογική δράση είτε από ουσίες που δρουν ως απτίνες (Schnyder and Brockow, 2015). Σύμφωνα με το μοντέλο της απτίνης, τα φάρμακα

χαμηλού μοριακού βάρους που δεν έχουν αντιγονική ικανότητα συνδέονται ομοιοπολικά με ενδογενείς πρωτεΐνες, σχηματίζοντας έτσι σύμπλοκα απτίνης-πεπτιδίου με αντιγονικές ιδιότητες (Εικόνα 1.10). Τα φάρμακα που δρουν ως απτίνες μπορούν να πυροδοτήσουν οποιονδήποτε από τους τύπους αντιδράσεων I-IV και, μάλιστα, μπορούν να προκαλέσουν ταυτόχρονα αντιδράσεις που μεσολαβούνται από B και T κύτταρα (Schnyder and Brockow, 2015).



Εικόνα 1.10. Μηχανισμός των IgE-μεσολαβούμενων DHRs. Τα φάρμακα μεγάλου μοριακού βάρους δρουν ως αντιγόνα, ενώ τα μικρά μόρια συνδέονται ομοιοπολικά με ενδογενείς πρωτεΐνες και το σύμπλοκο φαρμάκου-απτίνης αποκτά ανοσογονικές ιδιότητες (Schnyder and Brockow, 2015).

Ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις

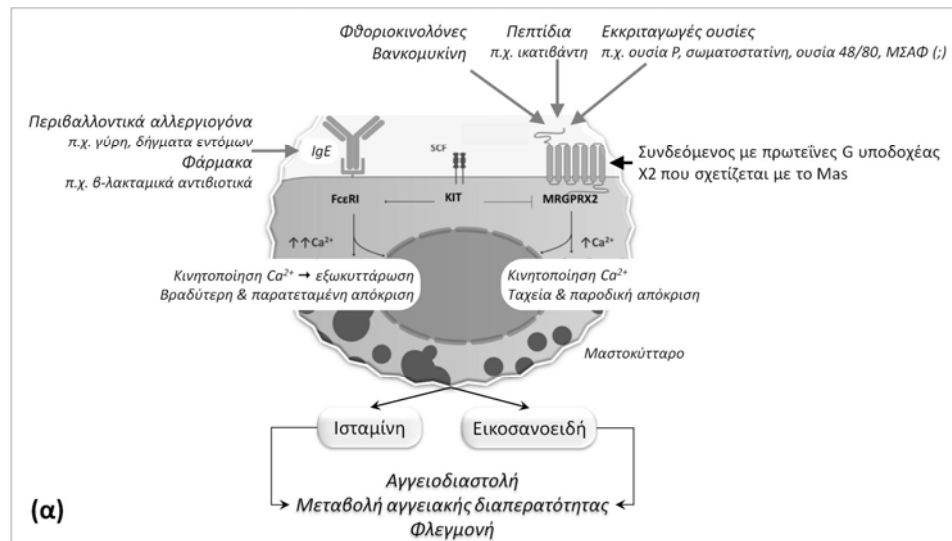
Οι ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενες και πυροδοτούμενες από μεγαλύτερη συγκέντρωση του φαρμάκου σε σύγκριση με τις IgE-μεσολαβούμενες αντιδράσεις (Pichler, 2019). Στην περίπτωση των ψευδοαλλεργικών αντιδράσεων, πιστεύεται ότι τα

φάρμακα προσδένονται σε υποδοχείς των φλεγμονωδών κυττάρων-τελεστών και, συγκεκριμένα, σε μαστοκύτταρα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα και, ίσως, ουδετερόφιλα, προκαλώντας απάντηση όμοια με αυτή των IgE-μεσολαβούμενων αντιδράσεων, χωρίς τη συμμετοχή αντισωμάτων και χωρίς να απαιτείται προηγούμενη ευαισθητοποίηση (Εικόνες 1.6 και 1.11) (Pichler and Hausmann, 2017 · Porebski *et al.*, 2018 · Zhang *et al.*, 2018). Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιου στόχου αποτελεί ο συνδεόμενος με πρωτεΐνες G X2 υποδοχέας που σχετίζεται με το Mas (Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2, MRGPRX2) στον άνθρωπο (Εικόνα 1.11α) (Karhu *et al.*, 2017 · Porebski *et al.*, 2018), και ο ορθόλογός του MRGPRB2 στο ποντίκι (Εικόνα 1.12), οι οποίοι έχουν εντοπισθεί σχετικά πρόσφατα στην κυτταρική μεμβράνη των μαστοκυττάρων (McNeil *et al.*, 2015).

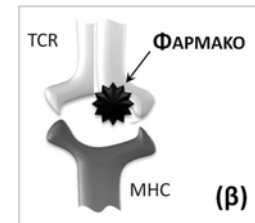
Ο μηχανισμός των ψευδοαλλεργικών αντιδράσεων δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Οι παράμετροι που διαφοροποιούν τα άτομα που εκδηλώνουν ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις από τον υπόλοιπο πληθυσμό δεν είναι ακόμα γνωστές. Θεωρείται, ωστόσο, ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν διάφοροι συμπαράγοντες και το γενετικό υπόστρωμα των ατόμων (Pichler, 2019). Για παράδειγμα, έχουν βρεθεί πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα MRGPRX2G με απώλεια λειτουργίας ως προς την ικανότητα να επάγουν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων (Alkanfari *et al.*, 2018). Επιπλέον, διάφοροι άλλοι πολυμορφισμοί έχουν συνδεθεί με DHRs σε ΜΣΑΦ σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (Kim *et al.*, 2010a · Kim *et al.*, 2010b).

ΨΕΥΔΟΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

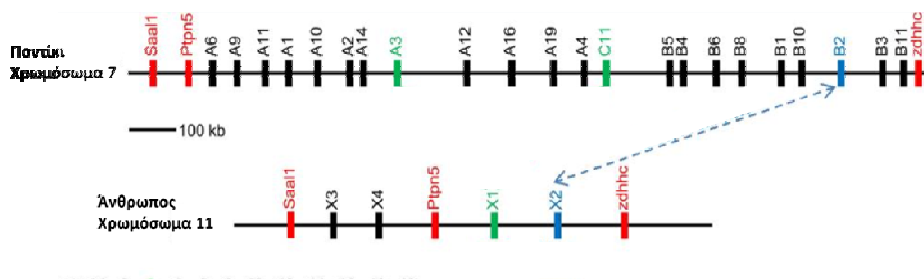
Άμεση αλληλεπίδραση του φαρμάκου με κύτταρα-τελεστές (μαστοκύτταρα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα)
→ απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών



ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕ ΑΝΟΣΟΪΠΟΔΟΧΕΑ (p-i)
Σύνδεση φαρμάκων και/ή μεταβολιτών με υποδοχείς του ανοσοποιητικού συστήματος [π.χ. TCR-MHC] → Φαρμακολογική διέγερση T κυττάρων χωρίς σχηματισμό νέων ανοσογονικών συμπλόκων



Εικόνα 1.11. Μηχανισμοί DHRs που δε μεσολαβούνται από ανοσοσφαιρίνες. (α) Πιθανή συμμετοχή του ειδικού υποδοχέα *MrgprX2* των μαστοκυττάρων στις ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις. Συγκριτικά, παρουσιάζονται οι εξαρτώμενες από την ανοσοσφαιρίνη E (IgE) DHRs που εκδηλώνονται μέσω του υποδοχέα υψηλής συγγένειας της IgE (*FcεRI*) (Porebski et al., 2018) (β) Δέσμευση φαρμάκου με τον υποδοχέα των T κυττάρων (TCR) στη θέση αλληλεπίδρασης με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) (Yun et al., 2016). *KIT*: υποδοχέας του SCF, ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, SCF: προγονικός κυτταρικός παράγοντας.



Εικόνα 1.12. Γονιδιακοί τόποι του συνδεδεμένου με πρωτεΐνες G υποδοχέα (MRGPR). Ο *MRGPRB2* του ποντικού είναι ο ορθόλογος του ανθρώπινου *MRGPRX2* (McNeil et al., 2015).

Φαρμακολογικό μοντέλο *p-i*

Το φαρμακολογικό μοντέλο περιγράφει τη φαρμακολογική αλληλεπίδραση με ανοσολογικούς υποδοχείς (Εικόνα 1.11β). Σύμφωνα με αυτό, τα φάρμακα προσδένονται εκτός στόχου σε πρωτεΐνες ανοσοϋποδοχέων όπως ο υποδοχέας Τ κυττάρων (T Cell Receptor, TCR), πυροδοτώντας αντιδράσεις μεσολαβούμενες από Τ λεμφοκύτταρα (Pichler *et al.*, 2015). Η προκύπτουσα ανοσολογική απάντηση είναι άμεση και δεν απαιτεί προηγούμενη ευαισθητοποίηση, αλλά μπορεί να συμβεί από την πρώτη επαφή με το φάρμακο (Yun *et al.*, 2016).

Αυτού του είδους οι αντιδράσεις είναι δόσοεξαρτώμενες και εν δυνάμει προβλέψιμες, και είναι πιθανό να αποτελούν, τελικά, αντιδράσεις τύπου Α και όχι τύπου Β (Pichler, 2019).

1.3. ΜΣΑΦ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ

1.3.1. ΜΣΑΦ

Τα ΜΣΑΦ βρίσκονται μεταξύ των συχνότερα χρησιμοποιούμενων φαρμάκων παγκοσμίως. Αποτελούν μια ετερογενή ομάδα φαρμάκων, τα οποία, ωστόσο, διαθέτουν κοινές αναλγητικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιπυρετικές ιδιότητες και λαμβάνονται ευρέως ως μακροχρόνια αγωγή για φλεγμονώδεις καταστάσεις (Conaghan, 2012).

Τα ΜΣΑΦ μπορούν να ταξινομηθούν με κριτήριο διάφορα χαρακτηριστικά τους, μεταξύ των οποίων η χημική τους δομή (Πίνακας 1.1).

Πίνακας 1.1. Κατηγορίες μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η ταξινόμηση παρουσιάζεται σύμφωνα με το Ανατομικό Θεραπευτικό Χημικό (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) σύστημα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2019). Σε κάθε κατηγορία αναφέρονται ενδεικτικά οι κυριότερες ουσίες.

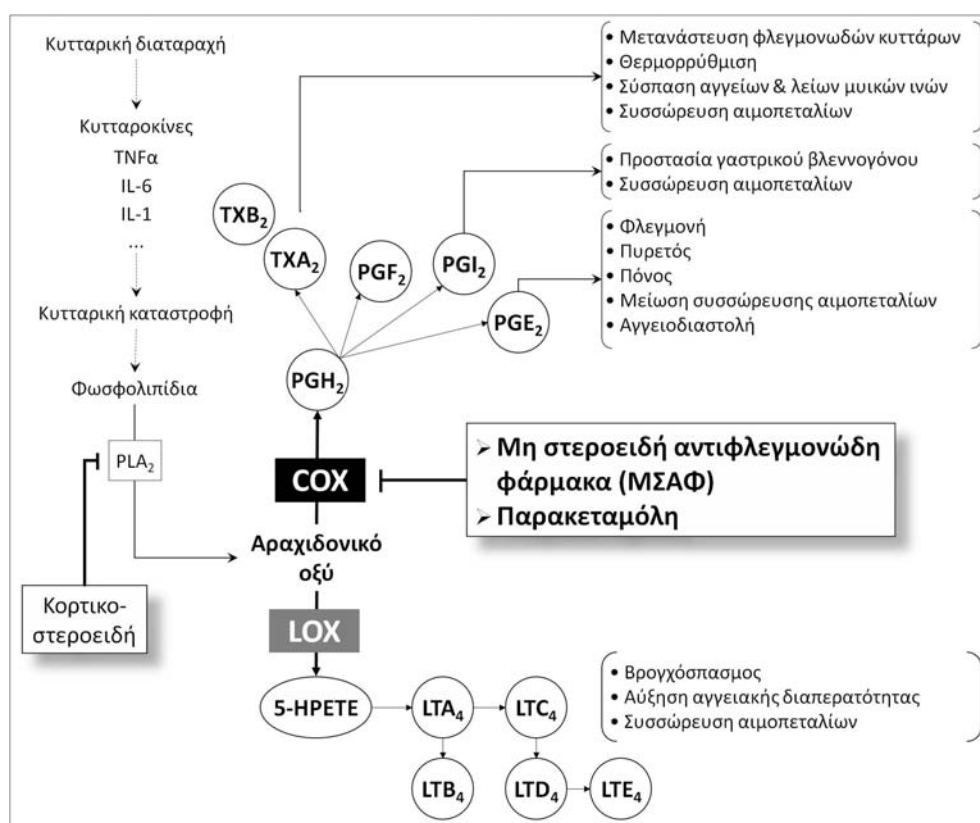
Κατηγορία	Ενδεικτικοί εκπρόσωποι
Σαλικυλικό οξύ και παράγωγα	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA)
Παράγωγα οξικού οξέος	Ασεκλοφενάκη Ασεμετασίνη Δικλοφενάκη Ετοδολάκη Ινδομεθακίνη
Παράγωγα προπιονικού οξέος	Θειαπροφαινικό οξύ Ιβουπροφαίνη Κετοπροφαίνη Ναβουμετόνη Ναπροξένη Φαινοπροφαίνη Φλουρβιπροφαίνη
Παράγωγα ανθρανιλικού οξέος (φαιναμάτες)	Μεφαιναμικό οξύ Τολφαιναμικό οξύ
Οξικάμες	Λορνοξικάμη Μελοξικάμη Πιροξικάμη Τενοξικάμη
Κοξίμπες	Ετορικοξίμπη Σελεκοξίμπη
Άλλα	Αζαπροαζόνη διϋδρική Διακετυλρεΐνη Νιφλουμικό οξύ Νιμεσουλίδη

1.3.2. Μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ

Μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος – Κυκλοοξυγενάση

Το αραχιδονικό οξύ, το οποίο βρίσκεται στη φωσφολιπιδική στιβάδα των κυτταρικών μεμβρανών, μεταβολίζεται μέσω διακριτών μονοπατιών με τη συμμετοχή της κυκλοοξυγενάσης (COX) και της 5-

λιποξυγενάσης (LOX) (Vane and Botting, 1998 · Korbecki *et al.*, 2014). Το μονοπάτι της COX καταλήγει σε παραγωγή εικοσανοειδών, δηλαδή προσταγλανδινών (PGs) και θρομβοξανών (TXs), τα οποία συμμετέχουν στον πόνο, τη φλεγμονή, την αιμόσταση και την προστασία του γαστρικού βλεννογόνου (Εικόνα 1.13) (Funk, 2001). Το μονοπάτι της LOX οδηγεί σε παραγωγή λευκοτριενίων (LTs), τα οποία, μεταξύ άλλων, επιδρούν στις λείες μυικές ίνες και μεσολαβούν σε φλεγμονώδεις διαδικασίες (Εικόνα 1.13) (Lewis *et al.*, 1990 · Τυλιγάδα και Αντωνογεώργος, 2003).



Εικόνα 1.13. Μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος. Το μονοπάτι της κυκλοοξυγενάσης (COX) καταλήγει σε παραγωγή προσταγλανδινών (PG) και θρομβοξανών (TX) με προστατευτική ή φλεγμονώδη δράση. Το μονοπάτι της 5-λιποξυγενάσης (LOX) παράγει λευκοτριένια (LT), τα οποία συμμετέχουν στην εκδήλωση φλεγμονής. Τα ΜΣΑΦ και η παρακεταμόλη αναστέλλουν τη δραστηριότητα της COX (Vane and Botting, 1998). Τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν τη φωσφολιπάση A₂ (PLA₂). 5-HPETE: 5-υδροπεροξυ-εικοσατετραενοϊκό οξύ, IL: ιντερλευκίνη, TNF: ογκονεκρωτικός παράγοντας.

Οι ισομορφές COX-1 και COX-2

Η COX απαντά σε δύο ισομορφές, τη *συστατική* (constitutive) COX-1 και την *επαγόμενη* (inducible) COX-2 (Vane *et al.*, 1998). Οι δύο μορφές παρουσιάζουν δομικές και καταλυτικές ομοιότητες, ωστόσο η παθοφυσιολογική λειτουργία τους διαφέρει (Πίνακας 1.2) (Vane *et al.*, 1998 · Korbecki *et al.*, 2014). Η COX-1 εκφράζεται φυσιολογικά και καταλύει τη σύνθεση PGs στα αιμοπετάλια, το αγγειακό ενδοθήλιο, το βλεννογόνο του στομάχου και σε άλλους ιστούς (Süleyman *et al.*, 2007 · Korbecki *et al.*, 2014). Η έκφραση της COX-2 φαίνεται να επάγεται στις φλεγμονώδεις καταστάσεις και έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση κυρίως προφλεγμονωδών PGs (Süleyman *et al.*, 2007 · Korbecki *et al.*, 2014).

Πίνακας 1.2. Χαρακτηριστικά των ισοενζύμων COX-1 και COX-2 (Vane *et al.*, 1998 · Rao and Knaus, 2008 · Korbecki *et al.*, 2014).

Χαρακτηριστικό	COX-1	COX-2
Εντοπισμός	Ε.Δ.	Πυρηνική μεμβράνη, ΕΔ
Μοριακό βάρος	70 kD	70-72 kD
Μέγεθος	~600 α.α.	~600 α.α.
Χρωμόσωμα	9q32-q33.3	1q25.2-q25
Μέγεθος γονιδίου	22 kb	8,3 kb
Εξόνια	11	10
Μέγεθος mRNA	2,8 kb	4,1 kb
Ρύθμιση mRNA	Συστατική	Επαγόμενη

α.α.: αμινοξέα, Ε.Δ.: ενδοπλασματικό δίκτυο, kb: kilobase, kD: kilodalton

Αναστολή των ισοενζύμων COX από τα ΜΣΑΦ

Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη δράση της COX ανταγωνιζόμενα την πρόσδεση του αραχιδονικού οξέος στο ενεργό κέντρο του ενζύμου, παρεμποδίζοντας έτσι, τη σηματοδότηση καθοδικά της COX και, κατ' επέκταση, την παραγωγή PGs και TXs (Εικόνα 1.13) (Vane and Botting, 1998). Η ελάττωση της παραγωγής φλεγμονωδών μεσολαβητών

μειώνει τις φλεγμονώδεις διεργασίες, ενώ όταν αναστέλλεται κυρίως η COX-1, μειώνεται η σύνθεση κυτταροπροστατευτικών εικοσανοειδών. Στην αναστολή αυτή της COX αποδίδεται και η κυριότερη παρενέργεια των ΜΣΑΦ, η οποία είναι η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα (Rao and Knaus, 2008).

Με κριτήριο την εκλεκτικότητά τους για την ισομορφή της COX, τα ΜΣΑΦ μπορούν να ταξινομηθούν σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-1, μη εκλεκτικούς αναστολείς της COX και εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 (Vane *et al.*, 1998 · Brune and Patrignani, 2015). Ωστόσο, η κατάταξη αυτή παρουσιάζει περιορισμούς, καθώς οι μέθοδοι προσδιορισμού της εκλεκτικότητας διαφέρουν μεταξύ τους και τα αποτελέσματα είναι συχνά αντικρουόμενα (Cryer and Feldman, 1998 · Knights *et al.*, 2010).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 αναπτύχθηκαν με στόχο την επίτευξη μεγαλύτερου αντιφλεγμονώδους αποτελέσματος, και μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι, αν όχι όλοι, κάποιοι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Rao and Knaus, 2008 · Gunter *et al.*, 2017 · Walker, 2018).

1.3.3. Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη (ακεταμινοφαίνη), αν και δεν ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ, ωστόσο εξετάζεται παράλληλα, επειδή εμφανίζει παρόμοια δράση. Συγκεκριμένα, αναστέλλει μέσω αλλοστερικής πρόσδεσης στην COX τη σύνθεση των PGs και παρουσιάζει αναλγητική και αντιπυρετική, αλλά όχι αντιφλεγμονώδη δράση (Graham *et al.*, 2013). Αν και ο μηχανισμός δράσης της δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως (Rao and Knaus, 2008), η παρακεταμόλη θεωρείται ασθενής αναστολέας των ισοενζύμων COX-1 και COX-2. Πρόσφατες έρευνες, πάντως,

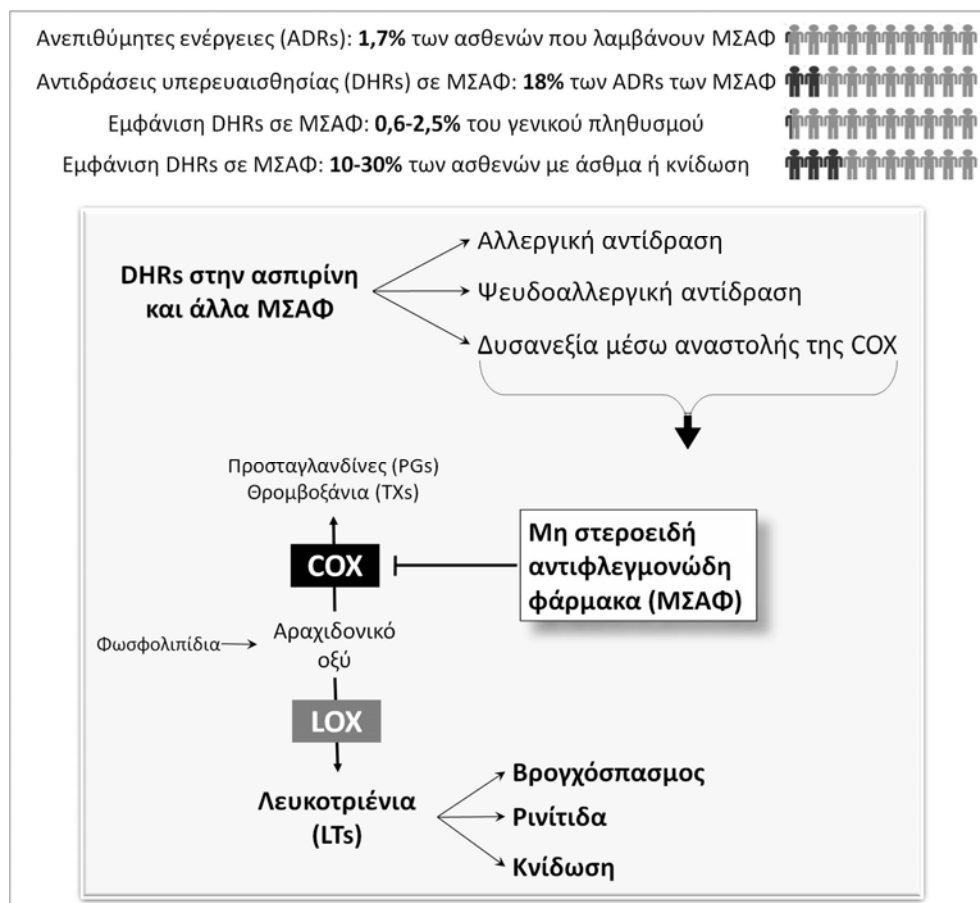
υποδεικνύουν ότι η αντιπυρετική δράση της παρακεταμόλης, μπορεί να οφείλεται στην αναστολή μιας πρωτεΐνης, η οποία αποτελεί εναλλακτικό προϊόν του γονιδίου της COX-1 (Ayoub and Flower, 2019).

1.3.4. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη

Τα ΜΣΑΦ αποτελούν μια από τις συχνότερες αιτίες DHRs στην Ελλάδα (Makris *et al.*, 2017) και παγκοσμίως (Kowalski *et al.*, 2013 · Blanca-López *et al.*, 2018) και μπορούν όλα να τις προκαλέσουν, ανεξάρτητα από τη χημική τους δομή και τη συγγένεια για την COX (Kowalski *et al.*, 2011).

Μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν ΜΣΑΦ, ADRs εμφανίζονται στο 1,7% των περιπτώσεων και από αυτές περίπου το 18% αποτελούν DHRs (Εικόνα 1.14) (Blumenthal *et al.*, 2017). Οι DHRs σε ΜΣΑΦ έχει αναφερθεί ότι εμφανίζονται στο 0,6-5,7% του γενικού πληθυσμού (Kowalski *et al.*, 2013). Σε περιπτώσεις συννοσηρότητας, όπως χρόνια κνίδωση ή άσθμα, το ποσοστό αυτό έχει αναφερθεί ότι ανέρχεται στο 30% και 25% αντίστοιχα (Εικόνα 1.14) (Nissen *et al.*, 2015).

Ως παράγοντες κινδύνου (Εικόνα 1.15) θεωρούνται επίσης το γυναικείο φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία, η ατοπική κατάσταση –όπως επιβεβαιώνεται με θετικές ΔΔ σε αεροαλλεργιογόνα–, το ιστορικό προηγούμενων αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε άλλους παράγοντες και το οικογενειακό ιστορικό DHRs σε ΜΣΑΦ (Arikoglu *et al.*, 2017 · Makris *et al.*, 2017). Επιπλέον, ποικίλοι πολυμορφισμοί γονιδίων σε διαφορετικούς πληθυσμούς έχουν συνδεθεί με τις DHRs σε ΜΣΑΦ (Πίνακας 1.3) (Pham *et al.*, 2016 · Garon *et al.*, 2017).



Εικόνα 1.14. Συχνότητα και πιθανοί μηχανισμοί αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ (Kowalski et al., 2019). COX: κυκλοοξυγενάση, LOX: 5-λιποξυγενάση.



Εικόνα 1.15. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε φάρμακα (Demoly et al., 2014 · Castells, 2017 · Tanno et al., 2018 · Warrington et al., 2018). HIV: ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας.

Πίνακας 1.3. Ενδεικτικοί πολυμορφισμοί γονιδίων που έχουν συνδεθεί με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ.

Διεργασία	Γονίδιο	Πληθυσμός
Μεταβολισμός ισταμίνης	<i>HNMT</i>	Κορεάτες (Kim <i>et al.</i> , 2009)
Μεταβολισμός αραχιδονικού οξέος	<i>COX-2</i>	Πολωνοί (Szczeklik <i>et al.</i> , 2004)
	<i>ALOX₅</i>	Κορεάτες (Choi <i>et al.</i> , 2004 · Kim <i>et al.</i> , 2005), Ισπανοί (Plaza-Serón Mdel <i>et al.</i> , 2016)
	<i>ALOX₁₅</i>	Ισπανοί (Cornejo-García <i>et al.</i> , 2012)
	<i>TBXAS₁</i>	Κορεάτες (Palikhe <i>et al.</i> , 2011), Ισπανοί (Vidal <i>et al.</i> , 2013)
	<i>PTGER₁</i>	Ισπανοί (Plaza-Serón Mdel <i>et al.</i> , 2016)
Ενεργοποίηση μαστοκυττάρων	<i>FCER1G</i>	Κορεάτες (Palikhe <i>et al.</i> , 2008)
	<i>FCER1A</i>	Κορεάτες (Bae <i>et al.</i> , 2007 · Palikhe <i>et al.</i> , 2008)
	<i>IL-13</i>	Κορεάτες (Palikhe <i>et al.</i> , 2008) Ιάπωνες (Kohyama <i>et al.</i> , 2011b)
Άλλοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές	<i>TNFα</i>	Κορεάτες (Choi <i>et al.</i> , 2009)
	<i>IL-17A</i>	Ιάπωνες (Kohyama <i>et al.</i> , 2011b)
Σύστημα HLA	<i>DPB1*0401</i>	Βρετανοί, Γερμανοί (Lympany <i>et al.</i> , 1993)
	<i>DQB1*0301</i> , <i>DQB1*011</i> , <i>DQB1*0302</i> , <i>DRB1*04</i>	Ιρανοί (Esmaeilzadeh <i>et al.</i> , 2015)
	<i>Cw4</i> , <i>Cw7</i> , <i>B44</i>	Ιταλοί (Pacor <i>et al.</i> , 2006)
	<i>CYP2C19</i>	Ιάπωνες (Kohyama <i>et al.</i> , 2011a)

ALOX: λιποξυγενάση, *B44*: αλληλόμορφο του HLA-B, *COX*: κυκλοοξυγενάση, *Cw*: αλληλόμορφο του γενετικού τύπου HLA του ανθρώπινου μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου I, *CYP*: κυτόχρωμα P₄₅₀, *DR*, *DQ*, *DP*: ισότυποι του γενετικού τύπου HLA του ανθρώπινου μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου II, *FCER1A*: α υπομονάδα του υψηλής συγγένειας υποδοχέα Fc της IgE, *FCER1G*: γ υπομονάδα του υψηλής συγγένειας υποδοχέα Fc της IgE, *HLA*: ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο, *HNMT*: N-μεθυλοτρανσφεράση της ισταμίνης, *IL*: ιντερλευκίνη, *PTGER*: υποδοχέας της προσταγλανδίνης E, *TBXAS₁*, συνθάση της θρομβοξάνης *TBXA₁*, *TNF*: ογκονεκρωτικός παράγοντας.

1.3.5. Ταξινόμηση των DHRs στα ΜΣΑΦ

Οι DHRs που πυροδοτούνται από ΜΣΑΦ μπορεί να είναι άμεσου ή επιβραδυνόμενου τύπου (Εικόνα 1.9), ανοσολογικής (Εικόνα 1.10) ή μη ανοσολογικής αιτιολογίας (Εικόνα 1.11) (Nissen *et al.*, 2015).

Το φάσμα των κλινικών τους εκδηλώσεων είναι ευρύ και περιλαμβάνει συμπτώματα όπως κνίδωση, αγγειοοίδημα, ρινίτιδα, άσθμα, αναφυλαξία, FDE και σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας από το δέρμα (SCAR), όπως τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), με το μεγαλύτερο ποσοστό των συμπτωμάτων να εκδηλώνονται από το δέρμα (Pham *et al.*, 2016 · Makris *et al.*, 2017 · Blanca-López *et al.*, 2018). Οι επαγόμενες από ΜΣΑΦ DHRs διακρίνονται σε δύο κατηγορίες.

(α) Εκλεκτική απόκριση (Selective Response – SR): Πρόκειται για αντιδράσεις οι οποίες εμφανίζονται μόνο σε ένα ΜΣΑΦ ή σε περισσότερα από ένα ΜΣΑΦ, τα οποία ανήκουν στην ίδια χημική ομάδα.

Οι ασθενείς που εκδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις συνήθως μπορούν να ανεχθούν ΜΣΑΦ άλλων χημικών ομάδων (Blanca-López *et al.*, 2017). Θεωρείται ότι οι αντιδράσεις αυτού του τύπου οφείλονται σε ανοσολογικό μηχανισμό, στον οποίο εμπλέκονται είτε αντισώματα IgE είτε T λεμφοκύτταρα (Kowalski *et al.*, 2013).

(β) Διασταυρούμενη δυσανεξία (Cross-Intolerance – CI): Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να προκληθούν από χημικώς διαφορετικά μεταξύ τους ΜΣΑΦ, και φαίνεται να οφείλονται στις φαρμακολογικές ιδιότητες και όχι στη χημική δομή του φαρμάκου (Lee *et al.*, 2019).

Η αντίδραση πιστεύεται ότι είναι μη ανοσολογική και οφείλεται στην αναστολή της COX, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μετατόπιση της ισορροπίας του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος προς το μονοπάτι της LOX και την αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών LTs (Εικόνα 1.14) (Lee *et al.*, 2019).

Υπαίτιοι για την CI θεωρείται ότι είναι κυρίως οι ισχυροί αναστολείς της COX-1, αν και μπορούν να προκληθούν και από ασθενείς αναστολείς της COX-1 ή και από εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 (Blanca-López *et al.*, 2015).

Σε μια προσπάθεια να κατηγοριοποιηθούν περαιτέρω οι DHRs στα ΜΣΑΦ, λαμβάνοντας υπόψη επιπλέον τις κλινικές εκδηλώσεις και τις υποκείμενες νόσους, η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI), το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Φαρμακευτικής Αλλεργίας (European Network on Drug Allergy – ENDA) και το Διεθνές Δίκτυο για την Αλλεργία και το Άσθμα (Global Allergy and Asthma European Network – GA²LEN) θέσπισαν τρεις υποκατηγορίες για τις CIs και δύο για τις SRs (Kowalski *et al.*, 2011 · Kowalski *et al.*, 2013) (Πίνακας 1.4), ενώ ο όρος «ψευδοαλλεργία», ο οποίος αντιστοιχεί στις CIs, τείνει να εγκαταλειφθεί (Kowalski *et al.*, 2013). Η ταξινόμηση αυτή, παρουσιάζει ελλείψεις και δεν είναι καθολικά αποδεκτή (Blanca-López *et al.*, 2018), καθώς υπάρχουν DHRs που δεν μπορούν να ταξινομηθούν σε κάποια υποκατηγορία, παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των κλινικών οντοτήτων και είναι αρκετά συχνή η εκδήλωση «μικτών» αντιδράσεων (Nissen *et al.*, 2015 · Arikoglu *et al.*, 2017). Μικτές θεωρούνται οι αντιδράσεις που εκδηλώνονται ταυτόχρονα από το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα και δεν μπορούν να καταταχθούν σε κάποια από τις πέντε κατηγορίες (Blanca-López *et al.*, 2018).

Πίνακας 1.4. Τύποι αντιδράσεων υπερευαισθησίας (DHRs) στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (Kowalski et al., 2011 · Kowalski et al., 2013 · Blanca-López et al., 2015 · Kowalski and Makowska, 2015 · Lee et al., 2019).

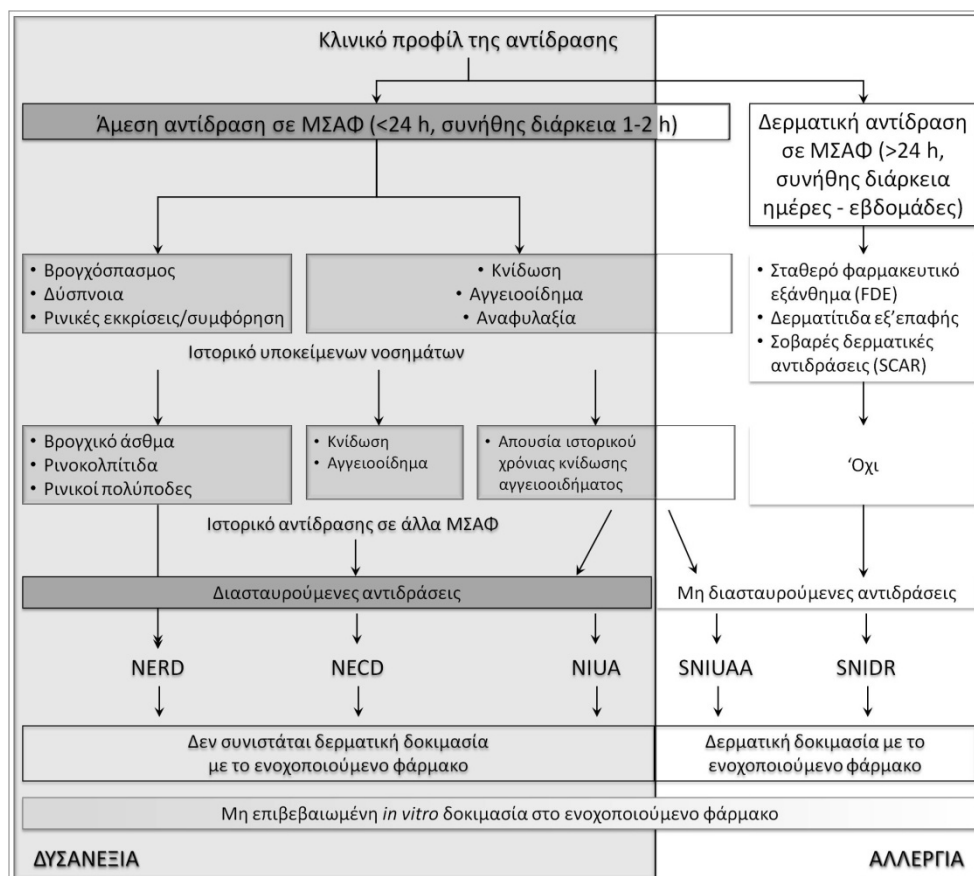
Τύπος DHR [συχνότητα]	Περιγραφή
Διασταυρούμενες [μη ανοσολογικές – αναστολή κυκλοοξυγενάσης (COX)-1]	
Αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ (NERD) [συχνή]	- Εκδηλώνεται κυρίως με βρογχόσπασμο, δύσπνοια και/ή ρινική συμφόρηση/ρινόρροια σε ασθενείς με συνυπάρχουσα υποκείμενη χρόνια φλεγμονή του αναπνευστικού συστήματος, όπως άσθμα, ρινίτιδα, ρινοκολπίτιδα, ρινικοί πολύποδες - Αναφερόμενη και ως «τριάδα της ασπιρίνης», άσθμα επαγόμενο από ασπιρίνη, σύνδρομο de Fernand Widal ή σύνδρομο Samter
Δερματική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ (NECD) [πολύ συχνή]	- Εκδηλώνεται με εξάνθημα και/ή αγγειοοίδημα σε ασθενείς με χρόνια αυτόματη κνίδωση - Αναφερόμενη και ως κνίδωση επαγόμενη από ασπιρίνη
Κνίδωση/αγγειοοίδημα επαγόμενα από ΜΣΑΦ (NIUA) [πολύ συχνή]	Εκδηλώνεται με εξάνθημα και/ή αγγειοοίδημα σε άτομα χωρίς ιστορικό δερματικής ή αναπνευστικής νόσου
Αλλεργικές (ανοσολογικές) DHRs στα ΜΣΑΦ	
Κνίδωση/αγγειοοίδημα ή αναφυλαξία που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ (SNIUAA) [πολύ σπάνια]	- Άμεσου τύπου αντίδραση σε ένα ΜΣΑΦ ή σε πολλά χημικώς συγγενή ΜΣΑΦ που εκδηλώνεται με κνίδωση, αγγειοοίδημα και/ή αναφυλαξία - Εμφανίζεται συνήθως σε άτομα χωρίς ιστορικό κνίδωσης ή άσθματος που ανέχονται χημικώς μη συγγενή ΜΣΑΦ - IgE-μεσολαβούμενες (τύπου I, Εικόνες 1.5, 1.8)
Επιβραδυνόμενη αντίδραση που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ (NIDHR ή SNIDR) [σπάνια]	- Εμφάνιση συμπτωμάτων >24 ώρες μετά την έκθεση στο ΜΣΑΦ. Στην πρώτη επαφή με το φάρμακο, τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν ημέρες έως και εβδομάδες μετά τη λήψη, ενώ σε ευαισθητοποιημένα άτομα μπορεί να εμφανιστούν νωρίτερα - Εκδηλώνεται με συμπτώματα από το δέρμα (εξάνθημα, σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα), άλλα όργανα (π.χ. νεφροί, πνεύμονες), ή με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις - Μεσολαβούμενες από T κύτταρα (τύπου IV, Εικόνες 1.5, 1.8)

1.3.6. Διαγνωστική προσπέλαση των DHRs σε ΜΣΑΦ

Η ετερογένεια, οι δυσκολίες στην ταξινόμηση, καθώς και το γεγονός ότι οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί, δυσχεραίνουν τη διάγνωση και τον χειρισμό των DHRs στα ΜΣΑΦ (Nissen *et al.*, 2015 · Blanca-López *et al.*, 2018) και οδηγούν συχνά σε λανθασμένη διάγνωση (Blanca-López *et al.*, 2017).

Το πρώτο βήμα για τη διάγνωση των DHRs στα ΜΣΑΦ είναι η λήψη του κλινικού ιστορικού (Εικόνα 1.4) (Pham *et al.*, 2016), το οποίο, ωστόσο, δεν οδηγεί πάντα σε ασφαλή συμπεράσματα (Blanca-López *et al.*, 2015 · Arikoglu *et al.*, 2017). Οι ΔΔ (Εικόνα 1.4) αποτελούν πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση των DHRs για διάφορες κατηγορίες φαρμάκων (Demoly *et al.*, 2014). Όμως, στην περίπτωση των ΜΣΑΦ, οι ΔΔ είναι περιορισμένης χρησιμότητας καθώς αφορούν μόνο τις DHRs που οφείλονται σε ανοσολογικούς μηχανισμούς, ενώ η ευαισθησία τους είναι πολύ χαμηλή (Εικόνα 1.16) (Warrington *et al.*, 2018). Επιπλέον, οι *in vitro* διαγνωστικές δοκιμασίες που έχουν αναπτυχθεί δεν έχουν τυποποιηθεί και διακριβωθεί μέχρι σήμερα για χρήση στην κλινική πράξη (Blanca-López *et al.*, 2018). Επομένως, στις περιπτώσεις που το ιστορικό δεν επαρκεί για να τεθεί η διάγνωση, εφαρμόζονται δοκιμασίες πρόκλησης, εάν δεν υπάρχει κάποια αντένδειξη (Εικόνες 1.4 και 1.16) (Nissen *et al.*, 2015).

Η πρόκληση με το ενοχοποιούμενο φάρμακο επιβεβαιώνει ή διαψεύδει την υπερευαισθησία, ενώ η πρόκληση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη, ASA) χρησιμοποιείται για να διαχωρίσει τις CIs από τις SRs (Πίνακας 1.4), καθώς το ASA αποτελεί αναστολέα της COX-1 (Blanca-López *et al.*, 2015 · Pérez-Alzate *et al.*, 2017). Ιδιαίτερα, στην περίπτωση των DHRs σε πολλαπλά ΜΣΑΦ, συστήνεται οι αντιδράσεις να χαρακτηρίζονται ως SRs μόνο εφόσον οι ασθενείς ανέχονται το ASA (Pérez-Alzate *et al.*, 2017).

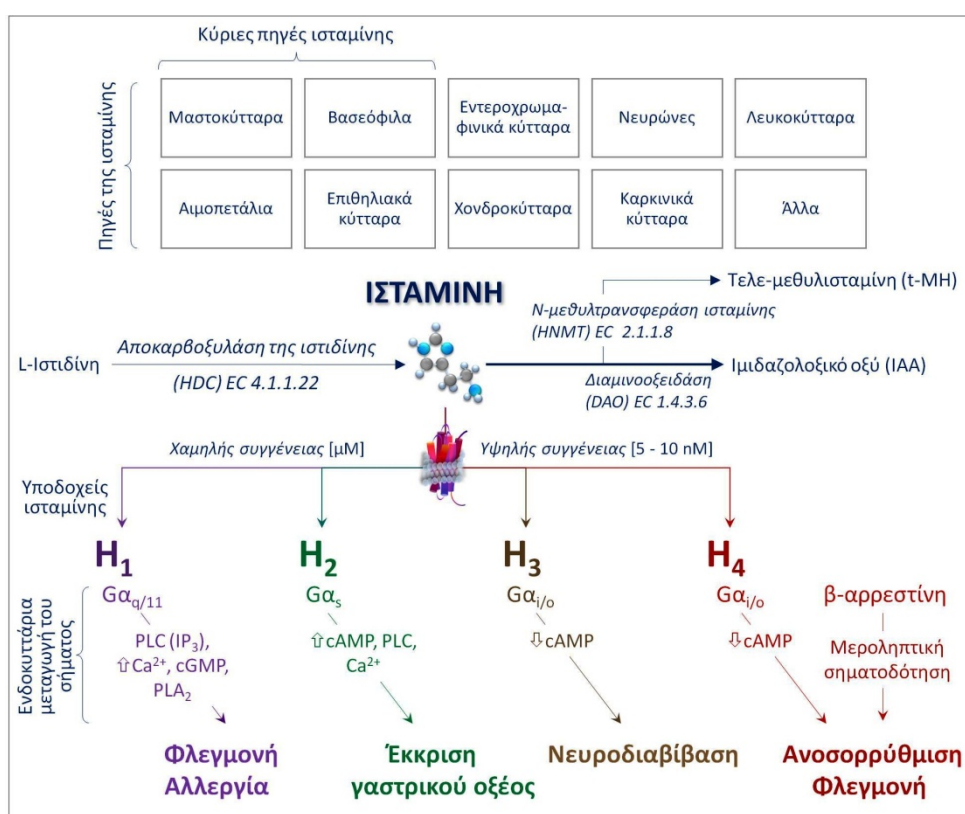


Εικόνα 1.16. Αλγόριθμος για τη διάγνωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (Kowalski *et al.*, 2013 · Wöhrl, 2018). NECD: δερματική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ, NERD: αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ, NIUA: κνίδωση/αγγειοοίδημα επαγόμενα από ΜΣΑΦ, SNIDR: επιβραδυνόμενη αντίδραση που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ, SNIUAA: κνίδωση/αγγειοοίδημα ή αναφυλαξία που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ.

Στην περίπτωση των SRs, δίνεται οδηγία για αποφυγή του ένοχου φαρμάκου, ενώ στην περίπτωση των CIs, η οδηγία αφορά αποφυγή όλων των αναστολέων της COX-1 και χρήση μόνο αναστολέων της COX-2 (Demoly *et al.*, 2014). Κατά περίπτωση, είναι δυνατό να αποφασιστεί αποφυγή των αναστολέων της COX-1 και του ενοχοποιούμενου ΜΣΑΦ χωρίς να προηγηθεί δοκιμασία πρόκλησης (Demoly *et al.*, 2014).

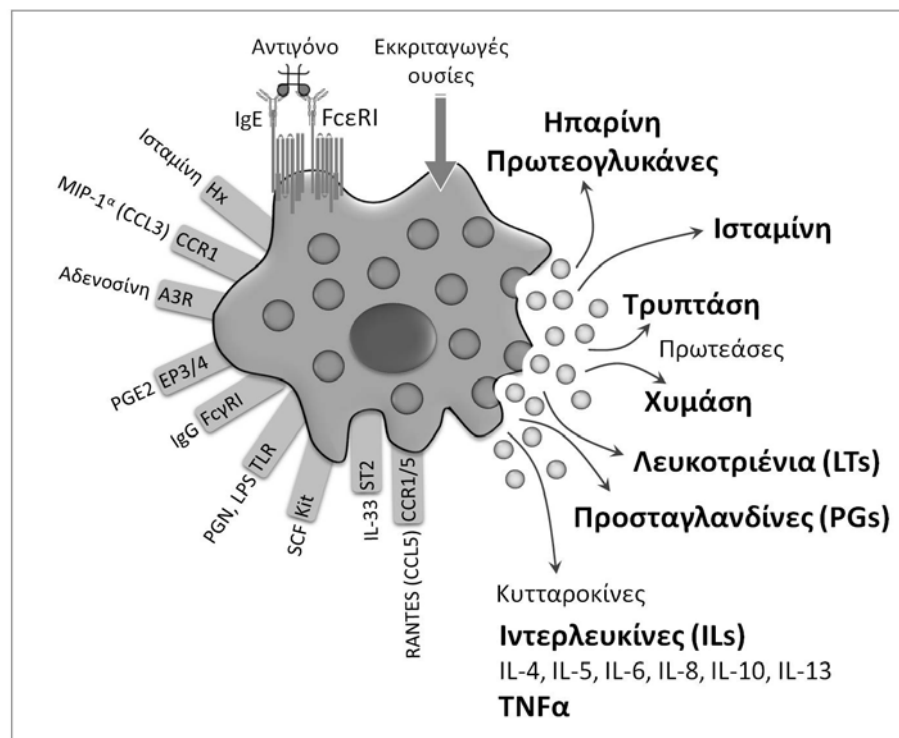
1.4. ΙΣΤΑΜΙΝΗ

Η ισταμίνη [2-(4-ιμιδαζολυλ)-αιθυλαμίνη] είναι μία βιογενής αμίνη βραχείας δράσης, η οποία κατανέμεται σε όλους τους ιστούς των θηλαστικών και ασκεί ποικίλες δράσεις μέσω τεσσάρων τύπων υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες (GPCRs) και οι οποίοι ορίζονται ως H₁, H₂, H₃ και H₄ (Tiligada and Ennis, 2018) (Εικόνα 1.17).



Εικόνα 1.17. Πηγές, μεταβολισμός και δράσεις της ισταμίνης μέσω των υποδοχέων της (Hx) (Tiligada and Ennis, 2018). cAMP: 3'-5'-κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, cGMP: κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη, Gα: α υπομονάδα πρωτεΐνης G, IP3: τριφωσφορική ινοσιτόλη, PL: φωσφολιπάση.

Η κύρια πηγή της ισταμίνης είναι τα πολυδύναμα μαστοκύτταρα ή σιτευτικά κύτταρα (Riley and West, 1952 · Kakavas *et al.*, 2006 · Beaven, 2009) και τα βασεόφιλα κύτταρα (Graham *et al.*, 1955 · Schwartz *et al.*, 2016), όπου βρίσκεται αποθηκευμένη σε κοκκία και απελευθερώνεται μετά από ενεργοποίηση των κυττάρων (Εικόνα 1.18) (Kakavas *et al.*, 2006 · Galli and Tsai, 2010 · Yu *et al.*, 2016 · Mukai *et al.*, 2018).



Εικόνα 1.18. Απελευθέρωση μεσολαβητών από ενεργοποιημένο μαστοκύτταρο. Τα μαστοκύτταρα διαθέτουν πληθώρα μεμβρανικών υποδοχέων (σκιασμένα παραλληλόγραμμα) και μπορούν να αποκοκκιωθούν μετά από ενεργοποίηση από διάφορα ανοσολογικά και μη ανοσολογικά ερεθίσματα, με αποτέλεσμα τη διαφορική απελευθέρωση μεσολαβητών (Kakavas *et al.*, 2006 · Beaven, 2009 · Galli and Tsai, 2010 · Yu *et al.*, 2016 · Mukai *et al.*, 2018). A3R: υποδοχέας αδενοσίνης, CCL: πρόσδεμα CC χημειοκίνης, CCR: υποδοχέας της CCL, EP: υποδοχέας προσταγλανδίνης, FcεRI: υποδοχέας ανοσοσφαιρινών, Hx: υποδοχέας ισταμίνης, Ig: ανοσοσφαιρίνη, Kit: υποδοχέας του SCF, LPS: λιποπολυσακχαρίτης, MIP/CCL3: φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγων, PGN: πεπτιδογλυκάνη, RANTES/CCL5: χημειοκίνη της οικογένειας CC, SCF: προγονικός κυτταρικός παράγοντας, TNF: παράγοντας νέκρωσης των όγκων, TLR: υποδοχέας τύπου Toll.

Εκτός από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα, τα οποία διαδραματίζουν κύριο ρόλο στην αλλεργική φλεγμονή (Siebenhaar *et al.*, 2015 · Thangam *et al.*, 2018), άλλες πηγές ισταμίνης (Εικόνα 1.17) είναι τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του στομάχου (Rubin and Schwartz, 1979), οι ισταμινεργικοί νευρώνες στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (Watanabe *et al.*, 1984), καθώς και έμμορφα στοιχεία του αίματος και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως αιμοπετάλια (Mannaioni *et al.*, 1995), πολυμορφοπύρρηνα και ουδετερόφιλα κύτταρα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα (Zwadlo-Klarwasser *et al.*, 1994), τα χονδροκύτταρα (Tetlow and Woolley, 2004), τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Tippens and Gruetter, 2004) και τα επιθηλιακά κύτταρα, μεταξύ των οποίων τα κερατινοκύτταρα του δέρματος (Gutowska-Owsiak *et al.*, 2014) και της στοματικής κοιλότητας (Salem *et al.*, 2017).

Η ισταμίνη σχηματίζεται με αποκαρβοξυλίωση του αμινοξέος L-ιστιδίνη, μέσω της δράσης του ενζύμου αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης (HDC) (Εικόνα 1.17) (Schayer, 1956 · Huang *et al.*, 2018). Ο καταβολισμός της πραγματοποιείται μέσω δύο μονοπατιών (Εικόνα 1.17). Η μεθυλίωση της ισταμίνης προς N-μεθυλισταμίνη (τελε-μεθυλισταμίνη, t-MH) από την N-μεθυλοτρανσφεράση της ισταμίνης (HNMT) είναι η κύρια καταβολική οδός στο ΚΝΣ, ενώ η απαμίνωσή της προς ιμιδαζολοξικό οξύ (IAA) μέσω της διαμινοξειδάσης (DAO) κυριαρχεί στην περιφέρεια (Best and McHenry, 1930 · Schayer, 1956 · Schwelberger *et al.*, 2013). Ο προσδιορισμός των επιπέδων της t-MH, κυρίως στα ούρα, χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης αξιολόγησης των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (Raithel *et al.*, 2015).

Ο χρόνος ημιζωής της ισταμίνης είναι πολύ μικρός (2-4 λεπτά), γεγονός που, σε συνδυασμό με την απαιτητική και χρονοβόρα

διαδικασία απομόνωσης από τα βιολογικά υλικά, καθιστά τον ποσοτικό προσδιορισμό της δύσκολο (Oosting *et al.*, 1990b · Tiligada *et al.*, 2017).

1.4.1. Υποδοχείς ισταμίνης και αντισταμινικά φάρμακα

Η ισταμίνη ασκεί τις δράσεις της μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς H_1 - H_4 (Εικόνα 1.17) (Bongers *et al.*, 2010 · Panula *et al.*, 2015), αν και έχουν παρατηρηθεί δράσεις της ισταμίνης ανεξάρτητες των υποδοχέων σε διάφορα συστήματα και οργανισμούς (Walther *et al.*, 2011 · Kyriakidis *et al.*, 2012 · Kyriakidis and Tiligada, 2013 · Papamichael *et al.*, 2013).

Οι υποδοχείς της ισταμίνης ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων με 7 διαμεμβρανικές περιοχές (Alexander *et al.*, 2017). Και οι τέσσερις τύποι των υποδοχέων της ισταμίνης, όπως και άλλοι GPCRs, μπορούν να υπάρξουν σε αυθόρμητα ενεργή διαμόρφωση, χωρίς την ανάγκη παρουσίας αγωνιστή (Milligan *et al.*, 1995 · Hill, 2006), η οποία βρίσκεται σε ισορροπία με τη μη ενεργή διαμόρφωση (Church and Church, 2013). Η πρόσδεση αγωνιστών στους υποδοχείς έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση της ενεργής μορφής, ενώ η πρόσδεση αναστροφών αγωνιστών εκτρέπει την ισορροπία προς την ανενεργή διαμόρφωση (Leurs *et al.*, 2002). Μετά από τις πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση αυτών των φαρμακολογικών ιδιοτήτων των GPCRs (Kenakin, 2006 · Kenakin, 2017), πολλοί ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης επαναπροσδιορίστηκαν ως αναστροφοί αγωνιστές (Leurs *et al.*, 2002 · Church and Church, 2013 · Tiligada and Ennis, 2018). Οι υποδοχείς H_1 και H_2 παρουσιάζουν χαμηλή συγγένεια για την ισταμίνη σε σχέση με τους υποδοχείς H_3 και H_4 , οι οποίοι είναι υψηλής συγγένειας (Panula *et al.*, 2015). Επομένως, η απόκριση στην ισταμίνη διαφοροποιείται ανάλογα με την τοπική συγκέντρωσή της και το είδος του υποδοχέα στο κυτταρικό μικροπεριβάλλον.

Παρά την ετερογένεια και την πολυπλοκότητα των φαρμακολογικών ιδιοτήτων τους (Coruzzi *et al.*, 2012), οι υποδοχείς της ισταμίνης αποτελούν στόχο για μεγάλο αριθμό φαρμάκων και για σχετικά ευρύ θεραπευτικό φάσμα για περίπου 80 χρόνια (Parsons and Ganellin, 2006 · Tiligada and Ennis, 2018). Συγκεκριμένα, αν και το πρώτο H₁ αντισταμινικό φάρμακο δοκιμάστηκε στον άνθρωπο το 1942 (φαινβενζαμίνη, Antergan®) για την ανακούφιση των αλλεργικών συμπτωμάτων (Halpern, 1942), αποτελεσματικότερα H₁ αντισταμινικά φάρμακα συνεχίζουν να αναπτύσσονται έως σήμερα (π.χ. βιλαστίνη, Bilaxten® Bilaz® Bilidren® Ilaxten®) και αποτελούν θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση των αλλεργικών νοσημάτων, της κνίδωσης, του ιλίγγου και της ναυτίας των ταξιδιωτών (Simons and Simons, 2011 · Church and Church, 2013 · Tiligada and Ennis, 2018). Επίσης, οι ανταγωνιστές του H₂ υποδοχέα χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση των διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος για περισσότερα από σαράντα χρόνια (π.χ. ρανιτιδίνη Zantac®, νιζατιδίνη Axid®) (Tiligada and Ennis, 2018), παρά την εισαγωγή στην αγορά το 1989 νεώτερων φαρμάκων, όπως οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη Losec®) (Strand *et al.*, 2017).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί η πρόσφατη έγκριση της πιτολισάντης (Wakix®), του πρώτου ανάστροφου αγωνιστή των H₃ υποδοχέων, για την αντιμετώπιση της ναρκοληψίας (Kollb-Sielecka *et al.*, 2017), ενώ ανταγωνιστές του H₄ υποδοχέα βρίσκονται υπό κλινική αξιολόγηση για την διαχείριση του ιλίγγου (π.χ. σελιφοράντη) (Dyhrfjeld-Johnsen and Attali, 2019) και νοσημάτων του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της ατοπικής δερματίτιδας (π.χ. αδριφοράντη) (Werfel, 2018).

Υποδοχέας H₁

Ο υποδοχέας H₁ περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1966 (Ash and Schild, 1966) και κλωνοποιήθηκε μετά από περίπου 30 χρόνια (Yamashita *et al.*, 1991 · De Backer *et al.*, 1993 · Moguilevsky *et al.*, 1994), ενώ η κρυσταλλική του δομή προσδιορίστηκε αρκετά αργότερα (Shimamura *et al.*, 2011).

Ο υποδοχέας H₁ εκφράζεται κυρίως στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και της αναπνευστικής οδού (Casale *et al.*, 1985 · Okayama *et al.*, 1992 · Toghias, 2003), καθώς και σε πλήθος κυττάρων άλλων ιστών όπως χονδροκύτταρα, ηπατοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, νευρώνες, δενδριτικά κύτταρα, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, T και B κύτταρα (Jutel *et al.*, 2001 · Jutel *et al.*, 2009).

Ο υποδοχέας H₁ ασκεί τις δράσεις του κυρίως μέσω της πρόσδεσης με τις πρωτεΐνες Gα_{q/11} (Gutowski *et al.*, 1991 · Leopoldt *et al.*, 1997). Η πρόσδεση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης (PL) C με αποτέλεσμα την παραγωγή 1,2-διακυλογλυκερόλης (DAG) και 1,4,5-τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP₃) (Εικόνα 1.17). Στη συνέχεια, ενεργοποιείται ένας καταρράκτης φωσφορυλιώσεων που καταλήγει στην αύξηση του ενδοκυττάριου Ca²⁺ (Rotrosen and Gallin, 1986 · Hill, 1990). Ως αποτέλεσμα, ο υποδοχέας H₁ προάγει την παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), το οποίο προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και επακόλουθη αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας (Hill, 1990 · Schmidt *et al.*, 1990), οι προστακυκλίνες και ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) (Hill *et al.*, 1997 · Lordan *et al.*, 2019). Τέλος, μπορεί να ενεργοποιήσει το μεταγραφικό πυρηνικό παράγοντα NF-κΒ, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διεργασία της φλεγμονής (Bakker *et al.*, 2001).

Υποδοχέας H₂

Ο υποδοχέας H₂ αναγνωρίστηκε το 1972 (Black *et al.*, 1972) και κλωνοποιήθηκε είκοσι χρόνια αργότερα (Gantz *et al.*, 1991 · Murakami *et al.*, 1999). Εκφράζεται κυρίως στο στομάχι και στον εγκέφαλο, στην καρδιά, στον πλακούντα, στο νωτιαίο μυελό, στους λεμφαδένες, στο μυελό των οστών και στα T κύτταρα (Traiffort *et al.*, 1992 · Panula and Wasowicz, 1993 · Jutel *et al.*, 2001 · Jutel *et al.*, 2009).

Ο υποδοχέας H₂ δρα προσδεδεμένος στις πρωτεΐνες G_s, με επακόλουθη αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) (Εικόνα 1.17) (Panula *et al.*, 2015). Παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης του γαστρικού οξέος και στη φυσιολογική λειτουργία των αγγείων, στην πλαστικότητα των νευρώνων και πιθανώς στη διαφοροποίηση των ανοσοκυττάρων (Jutel *et al.*, 2001 · O'Mahony *et al.*, 2011 · Panula *et al.*, 2015).

Υποδοχέας H₃

Ο υποδοχέας H₃ ανακαλύφθηκε το 1983 (Arrang *et al.*, 1983 · Watanabe *et al.*, 1983 · Panula *et al.*, 1984) και κλωνοποιήθηκε το 1999 (Lovenberg *et al.*, 1999). Βρίσκεται κυρίως στον εγκέφαλο, όπου συμμετέχει, μεταξύ άλλων, στη μνήμη, στη ρύθμιση του ύπνου/επαγρύπνησης και στην εγρήγορση (Haas and Panula, 2003 · Schwartz, 2011).

Ο υποδοχέας H₃ ασκεί τη δράση του μέσω της πρόσδεσης στις πρωτεΐνες G_{i/o}, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αρνητική ρύθμιση του cAMP και την ελάττωση του Ca²⁺ (Panula *et al.*, 2015).

Υποδοχέας H₄

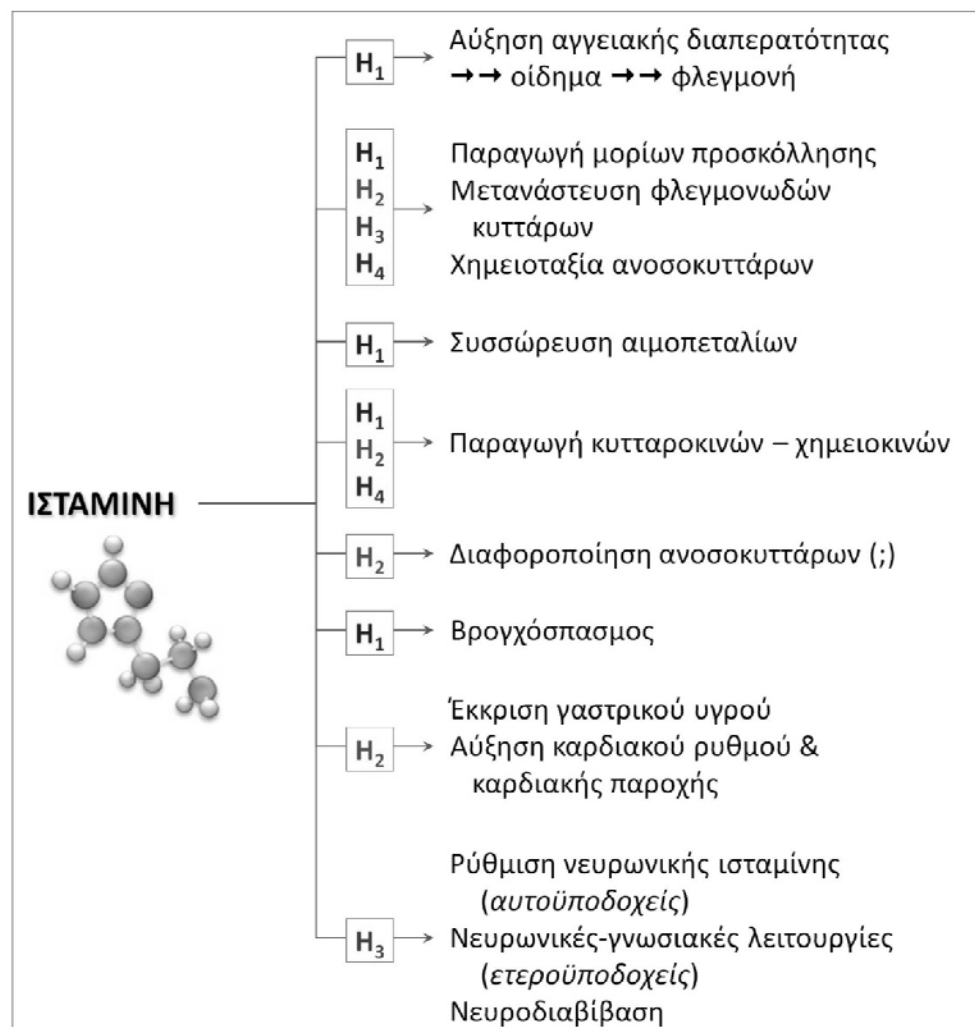
Ο υποδοχέας H₄ κλωνοποιήθηκε και χαρακτηρίστηκε στις αρχές του 21ου αιώνα από ξεχωριστές ερευνητικές ομάδες σε διάφορες χώρες, με τη χρήση γονιδιακών βιβλιοθηκών (Nakamura *et al.*, 2000 · Oda *et al.*, 2000 · Liu *et al.*, 2001a · Liu *et al.*, 2001b · Morse *et al.*, 2001 · Nguyen *et al.*, 2001 · Zhu *et al.*, 2001). Όπως και ο συγγενικός του H₃, ασκεί τη δράση του προσδενόμενος στις πρωτεΐνες G_{i/o} και ενεργοποιεί ως δεύτερο αγγελιοφόρο το ενδοκυττάριο Ca²⁺ προκαλώντας την αύξησή του. Εναλλακτικά, οι δράσεις που εκδηλώνονται μέσω του H₄ υποδοχέα μεσολαβούνται από τη β-αρρεστίνη, στο πλαίσιο της μεροληπτικής σηματοδότησης (Εικόνα 1.17) (Rosethorne and Charlton, 2011 · Nijmeijer *et al.*, 2013).

Ο υποδοχέας H₄ εντοπίζεται κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, στα κύτταρα του αιμοποιητικού/ανοσοποιητικού συστήματος, όπου συμμετέχει στη ρύθμιση της χημειοταξίας και της διαφοροποίησης και μετανάστευσης των φλεγμονωδών στοιχείων (Zampeli and Tiligada, 2009).

1.4.2. Δράσεις της ισταμίνης

Η ισταμίνη ασκεί ευρύ φάσμα δράσεων, ανάλογα με τον εντοπισμό της και την κατανομή των υποδοχέων της (Εικόνα 1.19) (Tiligada and Ennis, 2018). Οι δράσεις της περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1910 από τους Dale και Laidlaw, οι οποίοι παρατήρησαν ότι η ουσία αυτή μιμούνταν τα συμπτώματα της αναφυλαξίας και προκαλούσε διέγερση των λείων μυϊκών ινών στο αναπνευστικό και στο γαστρεντερικό σύστημα, συσπάσεις της μήτρας, διέγερση της καρδιακής συσταλτικότητας, αγγειοδιαστολή με επακόλουθη πτώση της πίεσης, και καταστολή του ΚΝΣ (Dale and Laidlaw, 1910). Αργότερα, ανακαλύφθηκε ότι η ισταμίνη διεγείρει την έκκριση του γαστρικού οξέος στο στομάχι (Black *et al.*,

1972). Στον εγκέφαλο, η ισταμίνη δρα ως νευροδιαβιβαστής και εμπλέκεται στον έλεγχο της εγρήγορσης και του ύπνου, στη μάθηση, στην πλαστικότητα των συνάψεων και στον έλεγχο της ενδοκρινικής και ενεργειακής ομοιόστασης (Schwartz, 1975 · Haas and Panula, 2003 · Haas *et al.*, 2008 · Tiligada *et al.*, 2011 · Nieto-Alamilla *et al.*, 2016). Τέλος, με την ανακάλυψη του υποδοχέα H_4 (Nakamura *et al.*, 2000 · Oda *et al.*, 2000) αναγνωρίστηκε ο ρόλος της ισταμίνης στην ανοσορρύθμιση (Akdis and Simmons, 2006 · Zampeli and Tiligada, 2009 · O'Mahony *et al.*, 2011) και τη φλεγμονή (Tiligada, 2012).



Εικόνα 1.19. Κύριες δράσεις της ισταμίνης. Η ισταμίνη ασκεί ευρύ φάσμα δράσεων μέσω τεσσάρων τύπων υποδοχέων (H_x) (Parsons and Ganellin, 2006 · Tiligada and Ennis, 2018).

1.4.3. Η ισταμίνη στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Ο ρόλος της ισταμίνης στην αλλεργία και την αναφυλαξία αναγνωρίστηκε στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, όταν ανακαλύφθηκε ότι η ισταμίνη μπορεί να μιμηθεί τα συμπτώματα της αναφυλαξίας (Dale and Laidlaw, 1910 · Lewis and Grant, 1924). Πλέον είναι γνωστό ότι οι δράσεις αυτές προκύπτουν μετά την απελευθέρωσή της από τα κοκκία των μαστοκυττάρων (Εικόνα 1.18) και των βασεόφιλων κυττάρων, όπου βρίσκεται αποθηκευμένη, κατόπιν διέγερσης από ανοσολογικούς ή μη ανοσολογικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων τα φάρμακα και τα αλλεργιογόνα (Εικόνες 1.11 και 1.17) (Borriello *et al.*, 2017).

Η δράση της ισταμίνης στις IgE-μεσολαβούμενες αντιδράσεις τεκμηριώνεται από πλήθος αναφορών (Becker *et al.*, 1973 · Metcalfe *et al.*, 1981 · Ennis, 1982 · Yamaguchi *et al.*, 1999), αλλά και από την ευρεία χρήση των αντισταμινικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση της αλλεργικής φλεγμονής (Simons and Simons, 2011 · Church and Church, 2013 · Tiligada and Ennis, 2018).

Πολλά από τα κλινικά σημεία που χαρακτηρίζουν τις αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις, όπως το ερύθημα, το οίδημα και ο κνησμός, οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στην αύξηση των επιπέδων της ισταμίνης κατά την οξεία φάση της αντίδρασης και την επίδρασή της κυρίως σε H₁ υποδοχείς (Εικόνα 1.19) (Langran and Laird, 2004). Αντίστοιχη κλινική εικόνα παρουσιάζουν και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας που δε μεσολαβούνται μεν από την IgE, αλλά στις οποίες η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων ή/και βασεόφιλων κυττάρων πυροδοτείται από άλλους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των εκκριταγωγών ουσιών (Εικόνες 1.11 και 1.18) (Tiligada *et al.*, 2000 · Giannoulaki *et al.*, 2003 · Pakravan *et al.*, 2008).

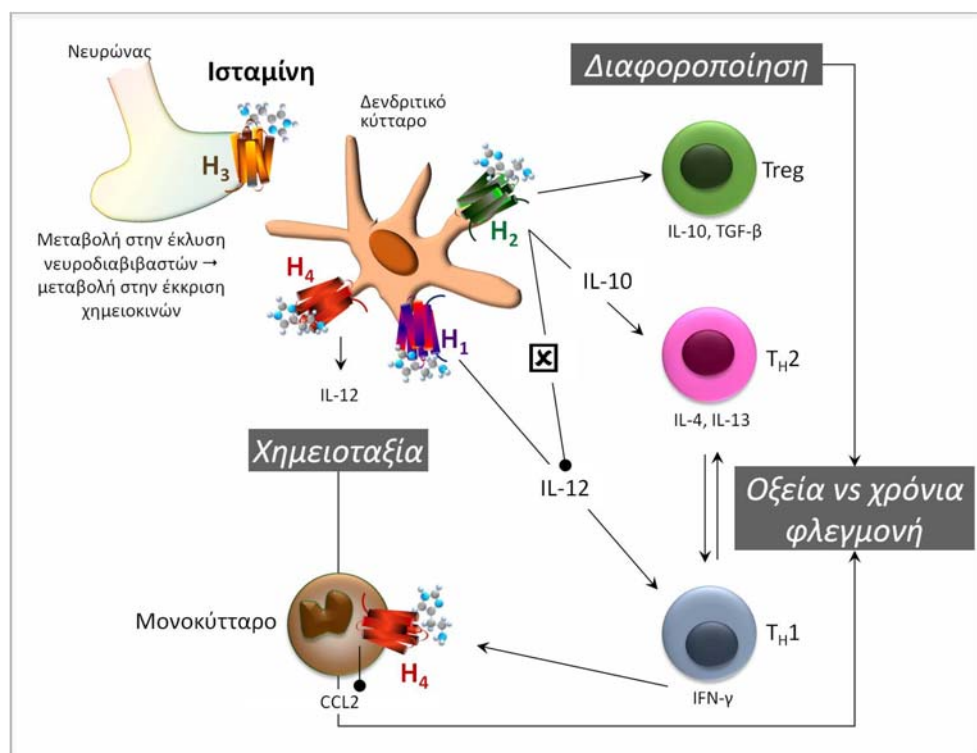
Εκτός από την αύξηση των επιπέδων της ισταμίνης που παρατηρείται στην πρώιμη φάση των άμεσων αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπου I (Εικόνες 1.5 και 1.6), τα δεδομένα που αφορούν τη συμμετοχή της σε άλλους τύπους αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι ανεπαρκή, ενώ ελάχιστες μελέτες υπάρχουν σχετικά με τη συνεισφορά της στην αιτιοπαθολογία των DHRs (Asad *et al.*, 1987 · Mita *et al.*, 2001). Για παράδειγμα, αυξημένα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο ολικό περιφερικό αίμα αναφέρθηκαν σε ένα περιστατικό αντίδρασης υπερευαισθησίας στη ρανιτιδίνη (Makris *et al.*, 2014). Όσον αφορά τις DHRs στα ΜΣΑΦ, οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στην αναστολή της COX και κυρίως στον προσδιορισμό στα ούρα και σε άλλα βιολογικά υγρά εικοσανοειδών που προκύπτουν από το μονοπάτι του αραχιδονικού οξέος (Εικόνες 1.13 και 1.14) (Mita *et al.*, 2001 · Gaber *et al.*, 2008 · Doña *et al.*, 2019). Επομένως, είναι σημαντικό να διερευνηθεί η σύνδεση της κυκλοφορούσας ισταμίνης με το προφίλ των ασθενών που παρουσιάζουν DHRs σε ΜΣΑΦ.

1.4.4. Η ισταμίνη στην ανοσορρύθμιση και τη φλεγμονή

Τα επιστημονικά δεδομένα της τελευταίας εικοσαετίας υποστηρίζουν την εμπλοκή της ισταμίνης στην ανοσορρύθμιση (Ling *et al.*, 2004 · Akdis and Simmons, 2006 · Dijkstra *et al.*, 2007 · Zampeli and Tiligada, 2009 · O'Mahony *et al.*, 2011 · Gschwandtner *et al.*, 2012), στη φλεγμονή (Hofstra *et al.*, 2003 · Thurmond *et al.* 2004 · Dijkstra *et al.* 2007 · Tiligada, 2012) και στην ανάπτυξη ανοχής έναντι αλλεργιογόνων (Chliva *et al.*, 2015) μέσω διαφορικής δράσης στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τα δενδριτικά κύτταρα παράγουν, μεταξύ άλλων, κυτταροκίνες, όπως η IL-10 και η IL-12, οι οποίες καθορίζουν τη διαφοροποίηση των T κυττάρων προς τους υποπληθυσμούς των βοηθητικών T (T_H) κυττάρων

T_H1, T_H2, T_H9 και T_H17, καθώς και την απόκριση των ρυθμιστικών T (Treg) κυττάρων (Εικόνα 1.20) (Akdis *et al.*, 2011 · O'Mahony *et al.*, 2011 · Tiligada, 2012). Η ισταμίνη φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία αυτή, καθώς ελέγχει την έκλυση κυτταροκινών μέσω των υποδοχέων της επί των δενδριτικών κυττάρων (Caron *et al.*, 2001 · O'Mahony *et al.*, 2011) σε διάφορους ιστούς, όπως το δέρμα (Gschwandtner *et al.*, 2012 · Tiligada, 2012).

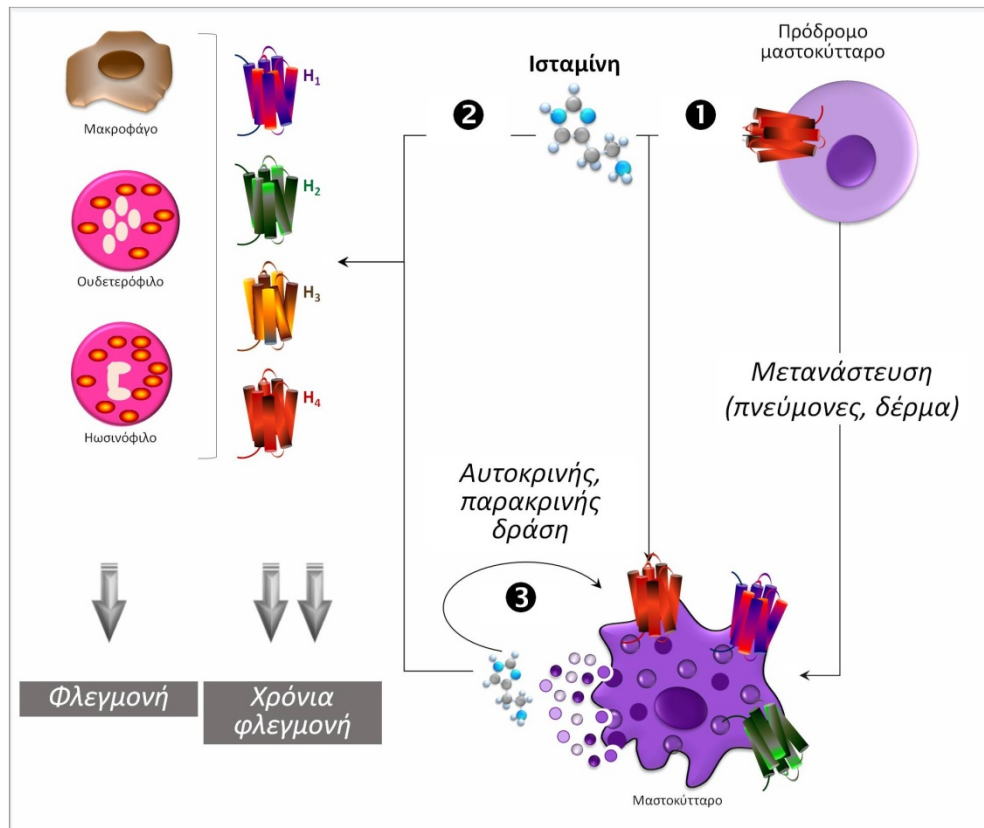


Εικόνα 1.20. Η ισταμίνη στην ανοσορρύθμιση. Η ισταμίνη, συνδεδεμένη με υποδοχείς H₁ και H₂ επί των δενδριτικών κυττάρων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της ισορροπίας των βοηθητικών T (T_H) κυττάρων και της λειτουργίας των ρυθμιστικών T (Treg) κυττάρων. Η ενεργοποίηση των H₄ υποδοχέων ρυθμίζει τη χημειοταξία μέσω μεταβολής της έκφρασης ιντελευκινών (IL) και χημειοκινών (CCL) στα ανοσοκύτταρα. Η πρόσδεση της ισταμίνης στους H₃ υποδοχείς διαμορφώνει τη νευροδιαβίβαση, η οποία, άμεσα ή έμμεσα, καθορίζει την έκλυση χημειοκινών σε διάφορους ιστούς (Dijkstra *et al.*, 2007 · O'Mahony *et al.*, 2011). INF: ιντερφερόνη, TGF: αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού.

Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα H_1 επί των δενδριτικών κυττάρων επάγει την T_H1 απάντηση μέσω παραγωγής της IL-12 (Εικόνα 1.20) (Caron *et al.*, 2001 · Mazzoni *et al.*, 2001). Αντίθετα, η πρόσδεση της ισταμίνης στον υποδοχέα H_2 αναστέλλει την παραγωγή της IL-12, και συνεπώς τη διαφοροποίηση των T κυττάρων προς την T_H1 σειρά, ενώ η αύξηση της παραγωγής της IL-10 επάγει την T_H2 απάντηση (van der Pouw Kraan *et al.*, 1998 · Mazzoni *et al.*, 2001). Η επακόλουθη ώθηση προς τον T_H2 φαινότυπο σχετίζεται με την εκδήλωση ατοπικών καταστάσεων, σε αντίθεση με την επαγωγή των T_H1 αποκρίσεων που, όπως πιστεύεται και σύμφωνα με την «υπόθεση της υγιεινής», οδηγούν στην επικράτηση των λοιμώξεων (Frei *et al.*, 2012). Συνεπώς, η ισταμίνη ρυθμίζει την ισορροπία $T_H1 \rightleftharpoons T_H2$, καθώς ασκεί διαφορικές δράσεις στους διαφορετικούς υποπληθυσμούς των T κυττάρων (Εικόνα 1.20) (Jutel *et al.*, 2001).

Μετά την ανακάλυψη του H_4 υποδοχέα, η εντατικοποίηση των μελετών σε αυτό το ερευνητικό πεδίο έφερε στο φως δεδομένα που υποστηρίζουν περαιτέρω τον ανοσορρυθμιστικό χαρακτήρα της ισταμίνης. Για παράδειγμα, η ιντερφερόνη (INF)- γ ασκεί θετική ρύθμιση στον υποδοχέα H_4 επί των μονοκυττάρων (Dijkstra *et al.*, 2007). Ενεργοποίηση του υποδοχέα H_4 οδηγεί σε εισροή Ca^{2+} και σε αρνητική ρύθμιση της παραγωγής της χημειοκίνης CCL2 από τα μονοκύτταρα. Ως αποτέλεσμα, η χημειοταξία των μονοκυττάρων ελαττώνεται, η ισορροπία $T_H1 \rightleftharpoons T_H2$ εκτρέπεται προς την T_H1 απόκριση και η οξεία φλεγμονή μεταπίπτει σε χρόνια (Εικόνα 1.20) (Dijkstra *et al.*, 2007 · Tiligada, 2012).

Επίσης, στα ηωσινόφιλα, η σηματοδότηση μέσω του H_4 υποδοχέα προκαλεί μια σειρά μεταβολών στη μεταγωγή του σήματος, οι οποίες προάγουν την κινητοποίηση του Ca^{2+} , τον πολυμερισμό της ακτίνης και την αλλαγή του κυτταρικού σχήματος, την έκφραση μορίων προσκόλλησης και, τελικά, τη μετανάστευση και συσσώρευση ηωσινοφίλων στα σημεία της φλεγμονής (Buckland *et al.*, 2003 · Daugherty, 2004 · Ling *et al.*, 2004). Στα μαστοκύτταρα, μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα H_4 , η ισταμίνη δρα ως χημειοελκτικός παράγοντας και προάγει τη χημειοταξία των αδιαφοροποίητων πρόδρομων κυττάρων, χωρίς να επηρεάζεται η αποκοκκίωση (Εικόνα 1.21) (Hofstra *et al.*, 2003). Η επακόλουθη συσσώρευση μαστοκυττάρων στους ιστούς συμβάλλει στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται περαιτέρω από την αντιφλεγμονώδη δράση του εκλεκτικού ανταγωνιστή/αναστροφου αγωνιστή του υποδοχέα H_4 JNJ 7777120, ο οποίος αναστέλλει την κινητοποίηση του ασβεστίου και την επαγόμενη από την ισταμίνη χημειοταξία των μαστοκυττάρων (Thurmond *et al.*, 2004).



Εικόνα 1.21. Ο ρόλος της ισταμίνης στη φλεγμονή. (1) Η κυκλοφορούσα ισταμίνη επιδρά στα πρόδρομα μαστοκύτταρα μέσω των υποδοχέων H_4 και επάγει την ενεργοποίηση και τη μετανάστευσή τους στους ιστούς. (2) Παράλληλα, μέσω των τεσσάρων υποδοχέων της (H_1 - H_4), η ισταμίνη επάγει τη χημειοταξία κυττάρων τελεστών της φλεγμονής, τα οποία μεταναστεύουν στο σημείο της φλεγμονής. (3) Η ισταμίνη ελέγχει, επίσης, την ίδια την έκκρισή της από τα μαστοκύτταρα, διατηρώντας την αποκοκκίωσή τους, συμβάλλοντας έτσι στην εγκατάσταση της χρόνιας φλεγμονής (Hofstra et al., 2003 · Ling et al., 2004 · Thurmond et al., 2004).

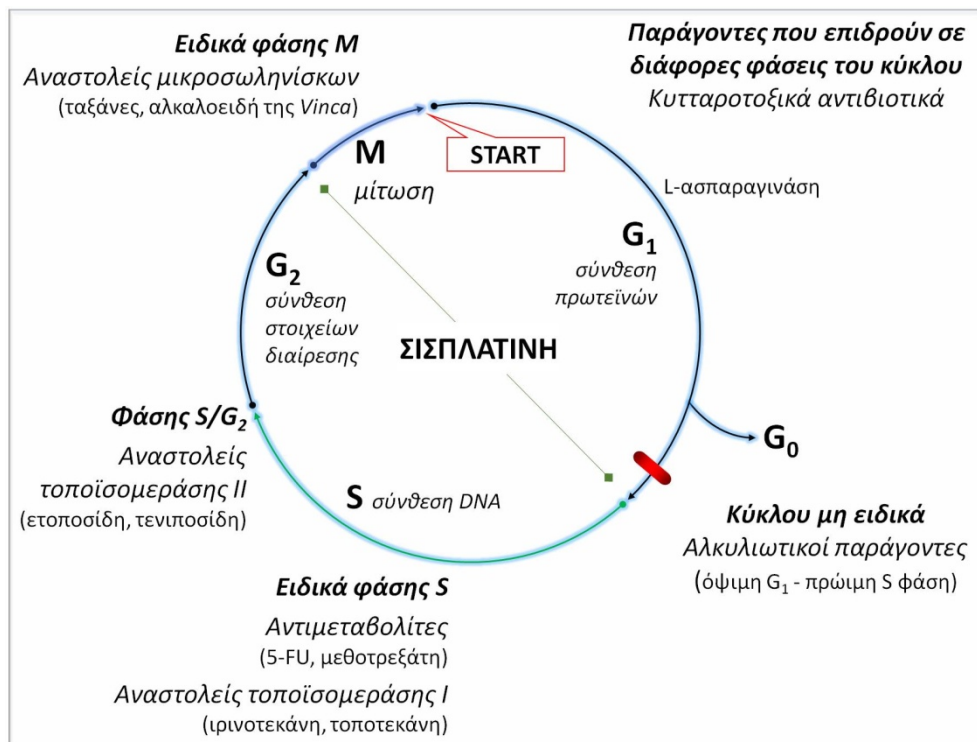
1.5. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα αντινεοπλασματικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα αναπτύχθηκαν αρχικά ως θεραπεία για τη σύφιλη και έκτοτε χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση κυρίως νεοπλασματικών κακοηθειών αλλά και αυτοάνοσων νοσημάτων (De Vita and Chu, 2008).

Ο καρκίνος αποτελεί μια ιδιαιτέρως ετερογενή και πολυπαραγοντική νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται, μεταξύ άλλων, από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων (Scott, 1970). Τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να διεισδύουν και να καταστρέφουν φυσιολογικούς ιστούς, καθώς και να μεταφέρονται σε άλλα όργανα μέσω της κυκλοφορίας (Skeel, 2011). Η δράση των αντινεοπλασματικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων βασίζεται στην κυτταροτοξικότητα τους, η οποία επιτυγχάνεται, πρωτίστως, μέσω της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Chabner, 2011). Πολλά από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα δρουν στον κυτταρικό κύκλο και μπορεί να είναι (i) ειδικά του κύκλου-μη ειδικά της φάσης, (ii) ειδικά της φάσης, ή (iii) μη ειδικά του κύκλου (Εικόνα 1.22) (Chabner, 2011). Ένα μειονέκτημα των κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων είναι ότι δεν έχουν εκλεκτική δράση, με αποτέλεσμα να πλήττουν και τα φυσιολογικά κύτταρα, προκαλώντας σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Skeel, 2011 · Lundqvist *et al.*, 2015).

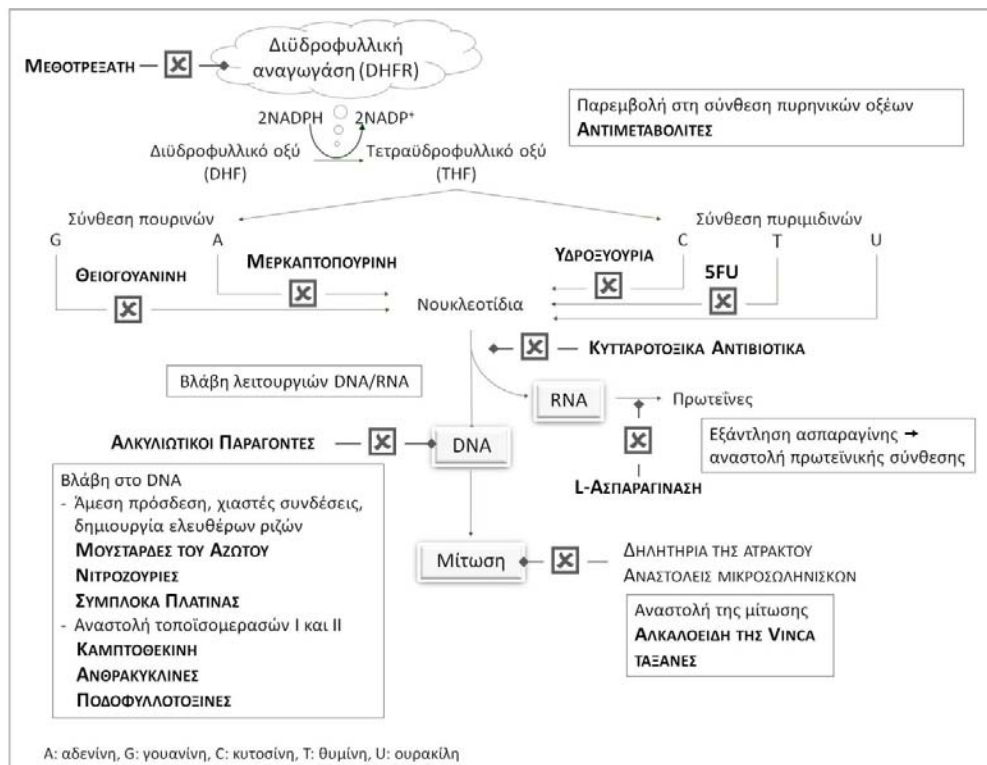
Για την επίτευξη του μέγιστου κυτταροτοξικού αποτελέσματος με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά και για την αποφυγή ανάπτυξης αντοχής στα καρκινικά κύτταρα, τα αντινεοπλασματικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα χορηγούνται σε συνδυασμό και σε κύκλους (Scott, 1970 · Harvey and Khuri, 2017). Ο συνδυασμός φαρμάκων με διαφορετική δράση στον κυτταρικό κύκλο επιτρέπει την προσβολή καρκινικών κυττάρων που βρίσκονται σε διαφορετικές φάσεις διαίρεσης. Παράλληλα, τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των κύκλων

χορήγησης επιτρέπουν στον οργανισμό του ασθενούς να ανακάμψει από τις συνέπειες της κυτταροτοξικότητας (Scott, 1970 · Harvey and Khuri, 2017).



Εικόνα 1.22. Ταξινόμηση των αντινεοπλασματικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων με βάση τη δράση τους στις διάφορες φάσεις του κύκλου (Chabner, 2011 · Harvey and Khuri, 2017).

Τα κυτταροτοξικά αντικαρκινικά φάρμακα διακρίνονται στις παρακάτω κατηγορίες ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους: αλκυλιωτικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες, αλκαλοειδή φυτών και άλλα φυσικά προϊόντα, κυτταροτοξικά αντιβιοτικά και σχετικές ουσίες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες (WHO, 2019). Ο μηχανισμός δράσης των διαφόρων κατηγοριών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων παρουσιάζεται σχηματικά στην Εικόνα 1.23.

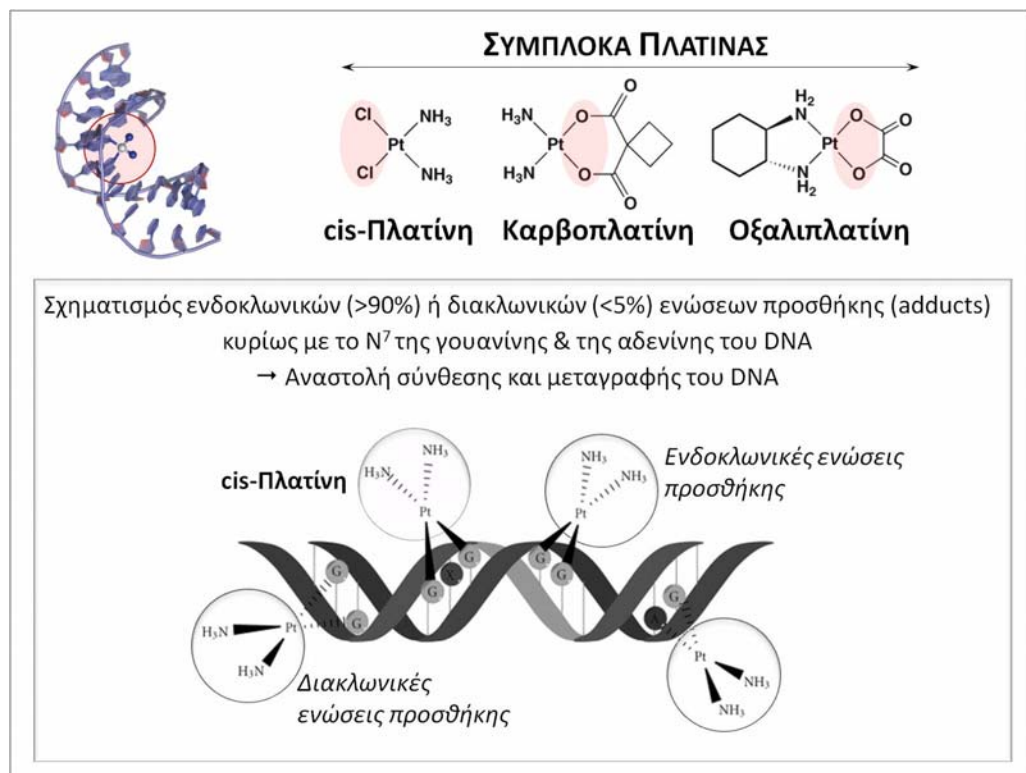


Εικόνα 1.23. Μηχανισμοί δράσης των αντικαρκινικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Οι αντιμεταβολίτες παρεμβάλλονται στη σύνθεση των δομικών στοιχείων των νουκλεϊκών οξέων. Τα κυτταροτοξικά αντιβιοτικά αναστέλλουν την αντιγραφή και μεταγραφή του DNA, είτε προσδενόμενα απευθείας στη διπλή έλικα είτε δημιουργώντας συμπλέγματα με την τοποϊσομεράση I ή II. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες και τα σύμπλοκα πλατίνας παρεμποδίζουν την αντιγραφή και μετάφραση του DNA σχηματίζοντας σύμπλοκα προσθήκης με τη διπλή έλικα. Τα αλκαλοειδή αναστέλλουν τη μιτωτική διαίρεση παρεμβαίνοντας στο σχηματισμό της ατράκτου (Scott, 1970 · Chabner, 2011 · Chabner et al., 2011 · Harvey and Khuri, 2017). 5FU: 5-φθοριοουρακίλη, NADP: νικοτιναμιδο-αδενινο-φωσφο-δινουκλεοτίδιο.

1.5.1. Σύμπλοκα πλατίνας

Τα παράγωγα της πλατίνας δρουν δημιουργώντας κυρίως ενδοκλωνικές και λιγότερο διακλωνικές ενώσεις προσθήκης (adducts) με τις πουρινικές βάσεις του DNA (Εικόνα 1.24) (Pascoe and Roberts, 1974 · Johnson et al., 1985 · Raymond et al., 1998 · Woynarowski et al., 2000). Η διαδικασία επιτυγχάνεται μέσω δύο διακριτών αντιδράσεων. Στη μία από αυτές, ένα άτομο πλατίνας δημιουργεί ένα σύμπλοκο προσθήκης με δύο βάσεις γουανίνης, προσδενόμενο στη N⁷ θέση τους.

Η αντίδραση αυτή είναι πολύ γρήγορη (Johnson *et al.*, 1985). Στη δεύτερη αντίδραση, η οποία είναι πιο αργή, η πλατίνα αλληλεπιδρά αρχικά με μία βάση γουανίνης και ακολούθως με μια βάση αδενίνης (Johnson *et al.*, 1985). Και στις δύο περιπτώσεις, συνέπεια αυτής της ένωσης είναι η αποσταθεροποίηση της διπλής έλικας του DNA και η παρεμπόδιση της αντιγραφής και μεταγραφής του (Εικόνα 1.24) (Harder and Rosenberg, 1970 · Pizaro and Sadler, 2009 · Todd and Lippard, 2009).



Εικόνα 1.24. Μηχανισμός δράσης των συμπλόκων πλατίνας. Το άτομο πλατίνας (Pt) προσδένεται είτε σε δύο βάσεις γουανίνης είτε σε μια βάση γουανίνης και μια βάση αδενίνης της δίκλωνης έλικας του DNA. Ως αποτέλεσμα, η διπλή έλικα αποσταθεροποιείται και παρεμποδίζεται η αντιγραφή και η μεταγραφή του μορίου (Harder and Rosenberg, 1970 · Pascoe and Roberts, 1973 · Johnson *et al.*, 1985 Woynarowski *et al.*, 2000 · Pizzaro and Sadler, 2009 · Todd and Lippard, 2009).

Τα τελευταία χρόνια βρίσκεται σε εξέλιξη η προσπάθεια να γίνει η αντικαρκινική θεραπεία περισσότερο στοχευμένη και εξατομικευμένη, ώστε να έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (Schirmacher, 2019). Ωστόσο, τα κυτταροτοξικά χημειοθεραπευτικά εξακολουθούν να αποτελούν πολύ βασικό κομμάτι της, παρά τις πολλές ανεπιθύμητες ενέργειές τους, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Lundqvist *et al.*, 2015 · Schirmacher, 2019).

1.5.2. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε σύμπλοκα πλατίνας

Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα σύμπλοκα πλατίνας στην αντικαρκινική θεραπεία είναι η σισπλατίνη (CDDP), η καρβοπλατίνη (CBDCA) και η οξαλιπλατίνη (L-OHP). Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται εδώ και δεκαετίες για την αντιμετώπιση διαφόρων τύπων καρκίνου, μεταξύ των οποίων καρκίνοι του πνεύμονα, γυναικολογικοί καρκίνοι, καρκίνοι του εντέρου, του παγκρέατος και της κεφαλής και τραχήλου (Dilruba and Kalayda, 2016).

Καθώς το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυξάνεται, η έκθεσή τους στα σύμπλοκα πλατίνας είναι πιο εκτεταμένη, με αποτέλεσμα να παρατηρείται αύξηση των DHRs που αποδίδονται στους παράγοντες αυτούς (Caiado and Castells, 2015).

Οι DHRs που προκαλούνται από σύμπλοκα πλατίνας είναι συνήθως τύπου I σύμφωνα με την ταξινόμηση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας από τους Gell και Goombs (Εικόνα 1.5) (Syrigou *et al.*, 2010b · Pagani *et al.*, 2012 · Madrigal-Burgaleta *et al.*, 2013 · Caiado and Picard, 2014). Συνεπώς, μεσολαβούνται από την IgE και χαρακτηρίζονται από αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και βασεόφιλων κυττάρων (Lenz, 2007 · Caiado *et al.*, 2013 · Caiado and Picard, 2014 · Iwamoto *et al.*, 2014 · Caiado and Castells, 2015).

Οι κλινικές εκδηλώσεις παρουσιάζουν ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και ποικίλλουν σε βαρύτητα (Brown, 2004 · Makrilia *et al.*, 2010). Τα κυριότερα συμπτώματα εκδηλώνονται από το δέρμα, το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό και το κυκλοφορικό σύστημα (Brown, 2004 · de Las Vecillas Sánchez *et al.*, 2017). Οι αντιδράσεις τύπου IV (Εικόνα 1.5) σε σύμπλοκα πλατίνας απαντούν σπανιότερα (Potenza *et al.*, 2010 · Masse *et al.*, 2012), ενώ έχουν αναφερθεί και αντιδράσεις τύπου II (Εικόνα 1.5) μετά από χορήγηση L-OHP (Maindrault-Goebel *et al.*, 2005 · Wong *et al.*, 2014 · Vyskocil *et al.*, 2019).

Ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση DHRs σε σύμπλοκα πλατίνας θεωρούνται η επαναλαμβανόμενη και εκτεταμένη έκθεση στα φάρμακα αυτά, η προηγούμενη χρήση φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας, τα μεγάλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των θεραπειών και το ιστορικό DHRs σε άλλες κατηγορίες φαρμάκων (Schwartz *et al.*, 2007 · Patil *et al.*, 2012 · Tai *et al.*, 2017 · Jerzak *et al.*, 2018 · Ma and Li, 2018).

Δεδομένου ότι η πλειονότητα των αντιδράσεων αυτών είναι ανοσολογικής αιτιολογίας, οι ΔΔ αποτελούν πολύ χρήσιμο εργαλείο για την διάγνυσή τους και χρησιμοποιούνται, επιπλέον, για τη διερεύνηση διασταυρούμενης υπερευαισθησίας μεταξύ χημειοθεραπευτικών παραγόντων της ίδια ομάδας (Syrigou *et al.*, 2010a · Caiado *et al.*, 2013 · Capelle *et al.*, 2018 · Mawhirt *et al.*, 2018 · Levin *et al.*, 2019). Τα τελευταία χρόνια, πάντως, έχουν ανακαλυφθεί ειδικές IgE έναντι των φαρμάκων αυτών, οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί σε *in vitro* δοκιμασίες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Caiado *et al.*, 2013 · Caiado and Picard, 2014).

1.5.3. Απευαισθητοποίηση στα σύμπλοκα πλατίνας

Στους καρκινοπαθείς που εμφανίζουν DHRs σε κάποιο σύμπλοκο πλατίνας, η αντικατάστασή του με χημειοθεραπευτικό παράγωγο άλλης κατηγορίας συνοδεύεται συχνά με κακή πρόγνωση (Caiado and Castells, 2015 · Pasteur *et al.*, 2019). Από την άλλη, η αλλαγή θεραπευτικής αγωγής σε διαφορετικό παράγωγο πλατίνας γίνεται πολλές φορές καλά ανεκτή και παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα (Dizon *et al.*, 2002 · Caiado *et al.*, 2013 · Bergamini *et al.*, 2017 · Pasteur *et al.*, 2019), ωστόσο δεν είναι πάντα εφικτή, καθώς εμφανίζονται διασταυρούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Bergamini *et al.*, 2017 · Pasteur *et al.*, 2019). Όταν για οποιονδήποτε από τους παραπάνω λόγους δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπευτική αντιμετώπιση, η προσέγγιση που ακολουθείται είναι η απευαισθητοποίηση (Demoly *et al.*, 2014).

Η διαδικασία της απευαισθητοποίησης συνίσταται στη σταδιακή χορήγηση αυξανόμενων συγκεντρώσεων του ένοχου φαρμάκου, ώστε να επιτυγχάνεται παροδική ανοχή σε αυτό (Castells *et al.*, 2008 · Pérez-Rodríguez *et al.*, 2018 · Kang *et al.*, 2019 · Kendirlihan *et al.*, 2019 · Madrigal-Burgaleta *et al.*, 2019). Ο μηχανισμός της απευαισθητοποίησης δεν έχει αποσαφηνιστεί, ωστόσο θεωρείται ότι αναστέλλει την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και βασεόφιλων κυττάρων και, συνεπώς, την αποκοκκίωση τους και την απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων μεσολαβητών (Morales *et al.*, 2005 · Sancho-Serra *et al.*, 2011 · MacGlashan, 2012 · Ang *et al.*, 2016).

Αν και η συμμετοχή της ισταμίνης στις DHRs που προκαλούνται από παράγωγα πλατίνας είναι γνωστή εδώ και δεκαετίες (Parrot *et al.*, 1969), ο ρόλος της στη διαδικασία της απευαισθητοποίησης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Τα ΜΣΑΦ και η παρακεταμόλη αναφέρονται ως μια από τις συχνότερες αιτίες εμφάνισης DHRs παγκοσμίως, και μπορούν να εκδηλωθούν με ποικίλη και ετερογενή κλινική εικόνα. Αν και ο ρόλος της ισταμίνης στην οξεία φάση της αλλεργικής αντίδρασης είναι ευρέως αποδεκτός, η εμπλοκή της στις DHRs δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και δεν έχει αποσαφηνιστεί μέχρι σήμερα.

Σκοπός της εργασίας ήταν η διερεύνηση του ρόλου της ισταμίνης στην παθοφυσιολογία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη. Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία σχετικών δεδομένων στη διεθνή βιβλιογραφία, το κύριο ερώτημα που τέθηκε αφορούσε την πιθανή συσχέτιση των βασικών επιπέδων της κυκλοφορούσας ισταμίνης στο περιφερικό αίμα με την εμφάνιση και τα χαρακτηριστικά των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη.

Το ερώτημα αυτό προσεγγίστηκε μέσω αναδρομικής κλινικοεργαστηριακής μελέτης, κατά την οποία προσδιορίστηκαν τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο περιφερικό αίμα ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη, σε συνδυασμό με τα δεδομένα του ατομικού ιστορικού των ατόμων αυτών.

Ως ομάδες ελέγχου, εντάχθηκαν στη μελέτη, από τη μια, υγιείς εθελοντές, και από την άλλη, ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι είχαν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε σύμπλοκα πλατίνας και υποβλήθηκαν σε απευαισθητοποίηση. Στην περίπτωση των υγιών εθελοντών, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν τα φυσιολογικά βασικά επίπεδα ισταμίνης στο περιφερικό αίμα. Τα δεδομένα που ελήφθησαν από την ομάδα των ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε σύμπλοκα πλατίνας παρείχαν πληροφορίες για τα βασικά επίπεδα της

κυκλοφορούσας ισταμίνης σε άτομα με επιβεβαιωμένες DHRs, αλλά και για τα αντίστοιχα επίπεδα κατά την οξεία φάση της αλλεργικής αντίδρασης. Σημειώνεται ότι, στην ιατρική επιστημονική έρευνα, οι δυσκολίες στην επιλογή των κατάλληλων ομάδων ελέγχου προκύπτουν, κυρίως, από τους ηθικούς και δεοντολογικούς περιορισμούς που αφορούν παρεμβάσεις στον άνθρωπο και από τη διαθεσιμότητα των δειγμάτων βιολογικού υλικού.

Ο στόχος της εργασίας ήταν η διερεύνηση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο περιφερικό αίμα, και συγκεκριμένα,

- (α) ο εντοπισμός των ατομικών χαρακτηριστικών, τα οποία πιθανώς σχετίζονται με την κυκλοφορούσα ισταμίνη στο αίμα ασθενών και υγιών ατόμων,
- (β) η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των βασικών επιπέδων ισταμίνης στο αίμα των ασθενών και των χαρακτηριστικών της DHR,
- (γ) η μελέτη της σχέσης των επιπέδων ισταμίνης στο αίμα των ασθενών με τα χαρακτηριστικά των φαρμάκων που αναφέρθηκαν ως ένοχα, και
- (δ) η σύγκριση των βασικών επιπέδων ισταμίνης στο αίμα των ατόμων με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ με τα αντίστοιχα επίπεδα στις ομάδες ελέγχου.

2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. ΥΛΙΚΑ

2.1.1. Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 16 ενήλικα άτομα, τα οποία είχαν προσέλθει στην Μονάδα Αλλεργιολογίας 'Δημήτριος Καλογερομήτρος' του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου (Π.Γ.Ν.) ΑΤΤΙΚΟΝ, Χαϊδάρη Αττικής, με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ ή/και παρακεταμόλη, οι οποίες είχαν συμβεί τουλάχιστον τέσσερις μέρες νωρίτερα.

Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν οι έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, οι ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή/και άλλων αλλεργιών, καθώς και οι ασθενείς που είχαν λάβει αντιμικροβιακούς παράγοντες, αντισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή έως και μία εβδομάδα πριν από την αιμοληψία. Λήφθηκε πλήρες ιστορικό από ειδικούς ιατρούς αλλεργιολόγους, το οποίο περιλάμβανε πληροφορίες για το φύλο και την ηλικία των ασθενών, την εμφάνιση της αναφερόμενης αντίδρασης σε ένα ή περισσότερα ΜΣΑΦ, το/α ενοχοποιούμενο/α φάρμακο/α, το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της αντίδρασης (ή της πιο πρόσφατης αντίδρασης, στην περίπτωση πολλαπλών αντιδράσεων) και της αιμοληψίας, καθώς και το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της λήψης του/των φαρμάκου/ων και της εκδήλωσης της αντίδρασης. Στο ιστορικό καταγράφηκαν οι αναφερόμενες κλινικές εκδηλώσεις των DHRs, καθώς και το ατοπικό προφίλ και οι χρόνιες παθήσεις των συμμετεχόντων, όπου αυτά αναφέρθηκαν.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας χαρακτηρίστηκαν με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Ομοφωνίας (ICON, International Consensus) για τη φαρμακευτική αλλεργία (Demoly *et al.*, 2014).

Τα φάρμακα κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την κατάταξη ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2019) και κατατάχθηκαν, με βάση τη σχετική βιβλιογραφία, ως εκλεκτικοί αναστολείς της COX-1, μη εκλεκτικοί αναστολείς της COX και εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, ανάλογα με την εκλεκτικότητά τους ως προς την αναστολή των ισοενζύμων της COX (Cryer and Feldman, 1998 · Vane *et al.*, 1998 · Brune and Patrignani, 2015). Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της ομάδας αυτής παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.1. και τα χαρακτηριστικά της αντίδρασης υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ στον Πίνακα 2.2.

Πίνακας 2.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Αριθμός ασθενούς	Φύλο	Ηλικία	Συννοσηρότητες
1A	A	29	Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
2A	A	48	Αγγυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα, ινομυαλγία, υπέρταση
3A	Θ	47	Υποθυρεοειδισμός, αναιμία
4A	A	49	Διαβήτης, αρρυθμίες
5A	Θ	53	Μικροζώδης θυρεοειδοπάθεια, χρόνια διαρροϊκό σύνδρομο
6A	Θ	43	Νόσος Hashimoto
7A	Θ	66	Καμία
8A	Θ	73	Καμία
9A	A	42	Καμία
10A	A	72	Υπέρταση, δυσλιπιδαιμία
11A	Θ	62	Υπέρταση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
12A	Θ	70	Υπέρταση
13A	Θ	67	Ανεπάρκεια G6PD
14A	Θ	56	Διαβήτης, φλεβική ανεπάρκεια κάτω άκρου
15A	Θ	21	Καμία
16A	A	45	Υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κατάθλιψη

A: άρρεν, Θ: θήλυ, G6PD: 6 φωσφορική δεϋδρογονάση της γλυκόζη

Πίνακας 2.2. Χαρακτηριστικά των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (DHRs) σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Κωδικός ασθενούς	Ενοχοποιούμενο/α φάρμακο/α	Χρόνος μεταξύ λήψης του φαρμάκου & της DHR	Χρόνος μεταξύ της DHR & της αιμοληψίας	Κλινικές εκδηλώσεις κατά την DHR
1A	Παρακεταμόλη	< 1 ώρα	45 ημέρες	Αγγειοοίδημα προσώπου & άνω άκρων, γενικευμένο ερύθημα & κνίδωση
2A	ASA	< 1 ώρα	> 8 έτη	Κνησμός, ερύθημα, δύσπνοια, αίσθημα πνιγμονής
	Ετορικοξίμπη	< 1 ώρα	~ 2 έτη	
	Μεφαιναμικό οξύ	< 1 ώρα	> 10 έτη	
	Νιφλουμικό οξύ	< 1 ώρα	> 10 έτη	
3A	ASA, μεφαιναμικό οξύ	1-6 ώρες	20 έτη	Κνίδωση, αγγειοοίδημα
	Ετορικοξίμπη	> 6 ώρες	1 έτος	
	Νιμεσουλίδη	> 6 ώρες	18 μήνες	
	Παρακεταμόλη	< 1 ώρα	Δ/Δ	
4A	Ινδομεθακίνη	1-6 ώρες	2 έτη	Ερυθρότητα προσώπου/ κορμού/άκρων, έντονη δύσπνοια, καταβολή
5A	Ναπροξένη	> 6 ώρες	2 έτη	Κνίδωση, αγγειοοίδημα
6A	Οξαπροζίνη	1-6 ώρες	2 εβδομάδες	Αγγειοοίδημα
7A	ASA	< 1 ώρα	> 20 έτη	Κνησμός, αγγειοοίδημα, βράγχος φωνής, αίσθημα δύσπνοιας, έμετοι, υπόταση
	Μεφαιναμικό οξύ	< 1 ώρα	> 15 έτη	
8A	ASA	1-6 ώρες	3 μήνες	Αγγειοοίδημα
9A	ASA	1-6 ώρες	2 έτη	Αγγειοοίδημα
	Δικλοφαινάκη	< 1 ώρα	1 μήνας	
10A	ASA, λορνοξικάμη	1-6 ώρες	1 μήνας	Αγγειοοίδημα
11A	ASA	1-6 ώρες	>25 έτη	Κνίδωση
	Δικλοφαινάκη	1-6 ώρες	>25 έτη	

12A	Μεφαιναμικό οξύ	< 1 ώρα	Δ/Δ	Κνησμός, ερύθημα, έμετος, υδρική κένωση, απώλεια αισθήσεων
13A	Δικλοφαινάκη	1-6 ώρες	4 ημέρες	Αγγειοοίδημα
14A	Ετορικοξίμπη Νιμεσουλίδη	> 6 ώρες	1 μήνας 3 μήνες	Σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα
15A	ASA Ιβουπροφαίνη	Δ/Δ	1 εβδομάδα 2 έτη	Δύσπνοια, κρίση άσθματος
16A	Λορνοξικάμη	< 1 ώρα	5 έτη	Κνησμός, αγγειοοίδημα, αίσθημα πνιγμονής, βράγχος φωνής

Δ/Δ: δεν διευκρινίζεται, ASA: ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Στη μελέτη συμμετείχαν, επίσης, ως αρνητικοί μάρτυρες 18 υγιείς εθελοντές, οι οποίοι είχαν λάβει ΜΣΑΦ στη διάρκεια της ζωής τους χωρίς εμφάνιση αντίδρασης ή άλλων παρενεργειών (Πίνακας 2.3).

Πίνακας 2.3. Φύλο και ηλικία των υγιών εθελοντών.

Κωδικός	Φύλο	Ηλικία
1Y	Θήλυ	42
2Y	Άρρεν	42
3Y	Άρρεν	40
4Y	Θήλυ	51
5Y	Άρρεν	56
6Y	Άρρεν	44
7Y	Θήλυ	34
8Y	Άρρεν	32
9Y	Άρρεν	30
10Y	Άρρεν	30
11Y	Θήλυ	20
12Y	Άρρεν	37
13Y	Θήλυ	21
14Y	Θήλυ	21
15Y	Θήλυ	19
16Y	Άρρεν	39
17Y	Άρρεν	35
18Y	Θήλυ	29

Τέλος, στη μελέτη εντάχθηκαν ως θετικοί μάρτυρες, 13 καρκινοπαθείς με διαγνωσμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιείχαν σύμπλοκα πλατίνας, οι οποίοι υποβλήθηκαν στη διαδικασία απευαισθητοποίησης. Το ατομικό ιστορικό που ελήφθη στην περίπτωση αυτή περιλάμβανε πληροφορίες όπως το φύλο, η ηλικία, ο τύπος του καρκίνου, η ύπαρξη ή όχι μετάστασης, καθώς και εάν οι ασθενείς είχαν εκτεθεί σε σύμπλοκα πλατίνας κατά το παρελθόν (Πίνακας 2.4).

Πίνακας 2.4. Χαρακτηριστικά των ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε σύμπλοκα πλατίνας.

Κωδικός ασθενούς	Φύλο	Ηλικία	Είδος καρκίνου	Προηγούμενη θεραπεία με σύμπλοκα πλατίνας
1X	A	76	Παχέος εντέρου, μετάσταση σε πνεύμονα & ήπαρ	Ναι
2X	Θ	54	Παχέος εντέρου, μετάσταση σε πνεύμονα & ήπαρ	Όχι
3X	Θ	69	Πνεύμονα	Όχι
4X	A	68	Μεσοθηλίωμα	Δ/Δ
5X	A	63	Πνεύμονα	Ναι
6X	A	69	Πνεύμονα, μεταστάσεις σε οστά & ήπαρ	Όχι
7X	Θ	51	Ωοθηκών	Όχι
8X	A	62	Κεφαλής, τραχήλου, λάρυγγα	Όχι
9X	A	58	Μεσοθηλίωμα υπεζωκότα	Ναι
10X	Θ	46	Τραχήλου, μετάσταση σε πνεύμονα	Ναι
11X	Θ	63	Πνεύμονα	Όχι
12X	Θ	59	Ωοθηκών, υποτροπή	Όχι
13X	Θ	70	Πνεύμονα	Ναι

A: άρρεν, Δ/Δ: δεν διευκρινίζεται, Θ: θήλυ

Επίσης, καταγράφηκαν ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας που προκάλεσε την αντίδραση, οι κλινικές εκδηλώσεις της αντίδρασης, ο κύκλος θεραπείας στον οποίο εμφανίστηκε η αντίδραση, και εάν εμφανίστηκε αντίδραση κατά την απευαισθητοποίηση (Πίνακας 2.5).

Πίνακας 2.5. Χαρακτηριστικά των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (DHRs) σε σύμπλοκα πλατίνας.

Κωδικός ασθενούς	Υπεύθυνο φάρμακο	Κύκλος θεραπείας κατά την DHR	Κλινικές εκδηλώσεις κατά την DHR	Αντίδραση κατά την απευαισθητοποίηση
1X	L-OHP	3	Ερυθρότητα, βράγχος φωνής, ναυτία, θάμβος όρασης, λιποθυμική τάση	Όχι
2X	L-OHP	2	Ερυθρότητα, δύσπνοια, θωρακικό άλγος	Ναι
3X	CBDCA	8	Ρινίτιδα, βάρος στο στήθος, ναυτία, έμετος, λιποθυμική τάση	Όχι
4X	CBDCA	3	Δ/Δ	Όχι
5X	CBDCA	5	Κνησμός, δύσπνοια, ζάλη	Ναι
6X	CBDCA	3	Βήχας, δυσκαταποσία, επιγαστραλγία, βάρος στο στήθος, θάμβος όρασης	Όχι
7X	CBDCA	5	Δερματικά συμπτώματα, ρινίτιδα, ναυτία	Ναι
8X	CBDCA	3	Ερυθρότητα, βάρος στο στήθος	Όχι
9X	CBDCA	2	Κνησμός, καύσος φάρυγγα, ναυτία, ερυθρότητα, λιποθυμική τάση	Ναι
10X	CBDCA	2	Ερυθρότητα, βήχας, διάρροια	Ναι
11X	CDDP	Δ/Δ	Δέρμα (καύσος), βράγχος φωνής, δυσκαταποσία, βρογχόσπασμος	Όχι
12X	CDDP	6	Ερυθρότητα, συμπτώματα από το αναπνευστικό, ναυτία	Όχι
13X	CDDP	5	Κνησμός, ερυθρότητα, δύσπνοια, θωρακικό άλγος	Όχι

Δ/Δ: δεν διευκρινίζεται, CBDCA: καρβοπλατίνη, CDDP: σισπλατίνη, L-OHP: οξαλιπλατίνη

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (1516031202/01.07.16) και πραγματοποιήθηκε έπειτα από γραπτή συναίνεση όλων των συμμετεχόντων.

Ο χειρισμός των προσωπικών δεδομένων έγινε σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Κανονισμό 2016/679 σχετικά με την επεξεργασία των προσωπικών δεδομένων.

2.1.2. Χημικές ουσίες και αντιδραστήρια

Οι χημικές ουσίες και τα αντιδραστήρια αναφέρονται στον Πίνακα 2.6. Όλα τα αντιδραστήρια ήταν analytical grade. Η ισταμίνη ήταν research grade.

Πίνακας 2.6. Χημικές ουσίες και αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωση και την ποσοτικοποίηση της ισταμίνης.

Ουσίες	Προέλευση
Ισταμίνη · 2HCl	Serva, Heidelberg, Germany
Κινίνη · $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	Sigma Chem. Co., St. Louis, MO, USA
ο-φθαλαλδεΰδη (ο-PT)	Sigma-Aldrich Inc, St. Louis, MO, USA
Θειικό οξύ (H ₂ SO ₄)	Sigma-Aldrich Inc, St. Louis, MO, USA
Υδροξείδιο του νατρίου (NaOH)	Merck, Darmstadt, Germany
Υπερχλωρικό οξύ (HClO ₄)	Merck, Darmstadt, Germany
Χλωριούχο νάτριο (NaCl)	Merck, Darmstadt, Germany
Μεθανόλη	Merck, Darmstadt, Germany
n-βουτανόλη	Merck, Darmstadt, Germany
n-επτάνιο	Merck, Darmstadt, Germany

2.1.3. Διαλύματα

Τα διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν στα πειράματα (Tiligada *et al.*, 2017) παρατίθενται παρακάτω:

- 0.4N HClO₄: 6,88 ml HClO₄ σε τελικό όγκο 200 ml απεσταγμένου ύδατος (d.H₂O)
- 2N H₂SO₄: 11,2 ml H₂SO₄ σε τελικό όγκο 200 ml d.H₂O

- $0.1N H_2SO_4$: 1,4 ml H_2SO_4 σε τελικό όγκο 500 ml d. H_2O
- $0.05N H_2SO_4$: 0,14 ml H_2SO_4 σε τελικό όγκο 100 ml d. H_2O
- $5N NaOH$: 40 g NaOH σε τελικό όγκο 200 ml d. H_2O
- $1N NaOH$: 8 g NaOH σε τελικό όγκο 200 ml d. H_2O
- $0.1N NaOH$ κορεσμένο με NaCl: 0,8 g NaOH σε τελικό όγκο 200 ml διηθημένου κορεσμένου διαλύματος NaCl
- Κορεσμένο διάλυμα NaCl: ~110 g NaCl σε τελικό όγκο 300 ml d. H_2O
- Stock διάλυμα ισταμίνης 100 $\mu g/ml$: 8,3 mg ισταμίνης $\cdot 2HCl$ σε τελικό όγκο 50 ml $0,05N H_2SO_4$
- Διάλυμα ισταμίνης 1 $\mu g/ml$: 0,1 ml stock διαλύματος ισταμίνης και 9,9 ml $0.1N H_2SO_4$
- Διάλυμα o-PT 1% w/v: 10 mg o-PT σε 1 ml μεθανόλη
- Stock διάλυμα κινίνης 100 $\mu g/ml$: 10 mg κινίνη $\cdot \frac{1}{2} H_2SO_4$ σε 100 ml $0.1N H_2SO_4$
- Μητρικό διάλυμα κινίνης 1 $\mu g/ml$: 0,1 ml stock διαλύματος κινίνης και 9,9 ml $0.1N H_2SO_4$

2.2. ΜΕΘΟΔΟΙ

2.2.1. Αιμοληψία

Όλες οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν από εξειδικευμένο προσωπικό σύμφωνα με εδραιωμένες τεχνικές (WHO, 2010) και μεταξύ των ωρών 10.00 - 14.00 (Tiligada *et al.*, 2017).

2.2.2. Ολικό περιφερικό αίμα και πλάσμα

Για τις ομάδες των ασθενών με αναφερόμενη αντίδραση υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ και των υγιών εθελοντών, από κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη λήφθηκε ποσότητα ολικού περιφερικού

αίματος 2 × 4 ml, σε κατάλληλα σωληνάρια αιμοληψίας που περιείχαν κιτρικό νάτριο (Vacutainer[®], Becton Dickinson, USA). Το ένα σωληνάριο (ολικό περιφερικό αίμα) τοποθετήθηκε άμεσα στους -80 °C μέχρι τη στιγμή του προσδιορισμού της ισταμίνης. Το δεύτερο σωληνάριο φυγοκεντρήθηκε (Labofuge 400R, Heraeus, Hanau, Germany) εντός 20 min από την αιμοληψία σε 1400 x g και θερμοκρασία 4 °C επί 20 min. Μετά το τέλος της φυγοκέντρωσης, το υπερκείμενο (πλάσμα αίματος) μεταφέρθηκε σε σωληνάριο Erpendorf[®] (Erpendorf AG, Germany) και διατηρήθηκε στους -80 °C έως την εκχύλιση και ποσοτικοποίηση της ισταμίνης.

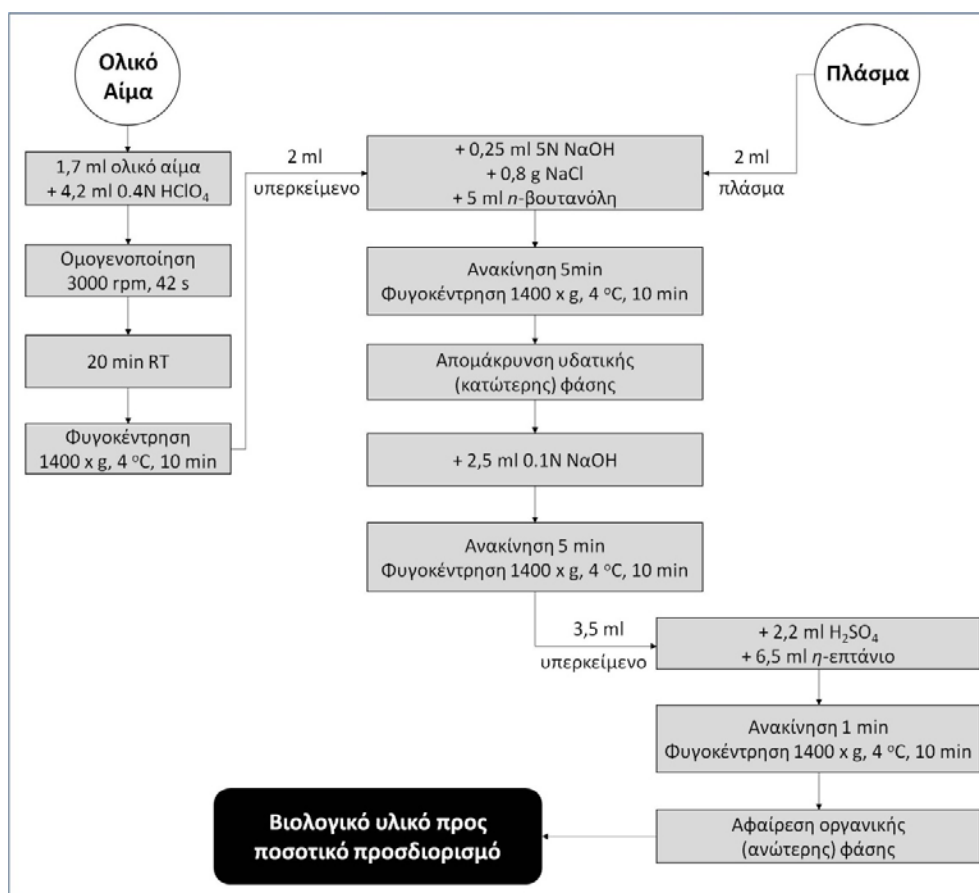
Στην ομάδα των καρκινοπαθών, δείγμα αίματος ελήφθη τόσο πριν όσο και μετά το τέλος της απευαισθητοποίησης. Στην περίπτωση των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ελήφθη δείγμα 20 min μετά την εκδήλωση αντίδρασης. Η επεξεργασία των δειγμάτων έγινε όπως περιγράφεται παραπάνω.

2.2.3. Απομόνωση ισταμίνης

Η εκχύλιση της ισταμίνης στο περιφερικό ολικό αίμα και στο πλάσμα πραγματοποιήθηκε με σταδιακή εκχύλιση και διαχωρισμό της ισταμίνης από άλλες αμίνες αρχικά σε οργανικούς διαλύτες και τελικά σε θειϊκό οξύ, σύμφωνα με την μέθοδο των Shore και συνεργατών (Shore *et al.*, 1959), μετά από κατάλληλη τροποποίηση και προσαρμογή στις πειραματικές συνθήκες και απαιτήσεις (Tiligada *et al.*, 2000 · Tiligada *et al.*, 2017).

Η αρχική εκχύλιση πραγματοποιήθηκε είτε σε πυρίμαχα σωληνάρια Quickfit[®] των 15 ml με εσφυρισμένο πώμα (Bibby Science Products Ltd, Stalfordshire, UK) (Tiligada *et al.*, 2017), είτε σε κωνικά σωληνάρια πολυπροπυλενίου Falcon™ των 15 ml με βιδωτό πώμα

(Corning, NY, USA), με μικρές μετατροπές του πρωτοκόλλου μετά από σειρά δοκιμαστικών πειραμάτων. Και στις δύο περιπτώσεις διαπιστώθηκε ότι τα ληφθέντα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα. Η μέθοδος απεικονίζεται σχηματικά στην Εικόνα 2.1.



Εικόνα 2.1. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας απομόνωσης της ισταμίνης από το ολικό περιφερικό αίμα και το πλάσμα. rpm: στροφές ανά λεπτό, RT: θερμοκρασία δωματίου.

Πιο αναλυτικά, 1,7 ml δείγματος ολικού περιφερικού αίματος μεταφέρονταν σε γυάλινο ομογενοποιητή των 10 ml με πιστόνι από Teflon (TRI-R STIR-R model K41 homogenizer mixer 500-11000 rpm, USA) και ομογενοποιούνταν με 4,2 ml 0.4N HClO₄ με ταχύτητα 3000 στροφές/λεπτό για 45s, ώστε να σπάσουν οι κυτταρικές και περικοκκικές μεμβράνες και να απελευθερωθεί η ισταμίνη που ήταν

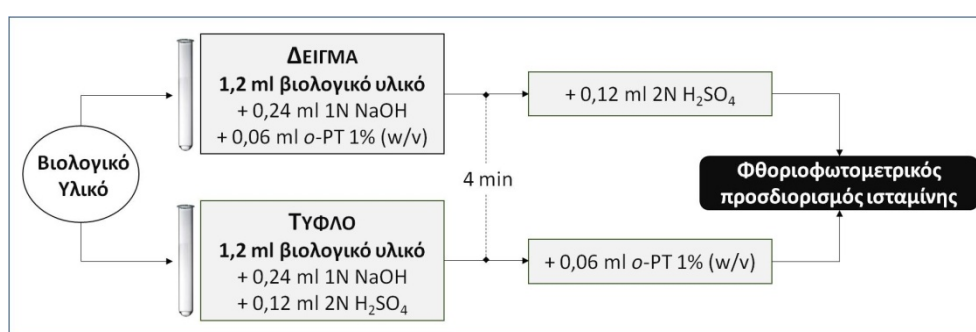
αποθηκευμένη στα έμμορφα στοιχεία του αίματος. Στη συνέχεια, το ομογενοποίημα μεταφερόταν σε σωληνάριο πολυπροπυλενίου και αφηνόταν να σταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (RT) για 20 min. Ακολουθούσε φυγοκέντρηση (Labofuge 400R, Heraeus, Hanau, Germany) σε 1400 x g σε θερμοκρασία 4 °C για 10 min. Έπειτα, 2 ml από το υπερκείμενο μεταφέρονταν σε καινούριο σωληνάριο πολυπροπυλενίου που περιείχε 0,25 ml 5N NaOH, 0,8 g NaCl και 5 ml *n*-βουτανόλη.

Στην περίπτωση που το αρχικό δείγμα ήταν πλάσμα αίματος, αυτό το στάδιο της επεξεργασίας αποτελούσε το εναρκτήριο βήμα του χειρισμού του (Εικόνα 2.1). Ακολουθούσε ήπια οριζόντια ανακίνηση (SH 81, HETO, Denmark) για 5 min, με σκοπό την εκχύλιση της ισταμίνης στο κλάσμα της *n*-βουτανόλης, όπου δεν εκχυλίζονται η ιστιδίνη και η ιστιδυλ-ιστιδίνη, και φυγοκέντρηση σε 1400 x g σε θερμοκρασία 4 °C για 10 min. Στη συνέχεια, απομακρυνόταν η υδατική (κατώτερη) φάση με σιφώνιο Pasteur και προστίθεντο 2,5 ml κορεσμένου σε NaCl διαλύματος 0.1N NaOH. Ακολούθως γινόταν ανακίνηση για 5 min και φυγοκέντρηση στις προαναφερθείσες συνθήκες, ώστε να απομακρυνθούν τα αμινοξέα και ιδιαίτερα η ιστιδίνη. Στο επόμενο στάδιο, 3,5 ml από το υπερκείμενο (οργανική φάση) μεταφέρονταν σε καινούριο σωληνάριο και προστίθεντο 2,2 ml H₂SO₄ και 6,5 ml *n*-επτάνιο. Έπειτα από ανακίνηση επί 1 min και φυγοκέντρηση σε 1400 x g στους 4 °C για 10 min, η οργανική (ανώτερη) φάση απομακρυνόταν με τη βοήθεια αντλίας κενού και η ισταμίνη προσδιοριζόταν ποσοτικά στην ανόργανη (κατώτερη) φάση, στην οποία είχε εκχυλιστεί.

2.2.4. Ποσοτικός προσδιορισμός της ισταμίνης

Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας απομόνωσης, 1,2 ml από το δείγμα που περιείχε την εκχυλισμένη ισταμίνη μεταφέρονταν σε γυάλινο σωληνάριο και γινόταν προσθήκη 0,24 ml 1N NaOH, ώστε να δημιουργηθούν οι αλκαλικές συνθήκες που απαιτούνται για την αντίδραση. Στη συνέχεια προστίθετο 0,06 ml διαλύματος *o*-PT 1% (w/v) και αφήνóταν να επωαστεί σε RT για ακριβώς 4 min, ώστε να αντιδράσει η *o*-PT με την ισταμίνη και να προκύψει ανιχνεύσιμο φθορίζον παράγωγο. Έπειτα, η αντίδραση τερματιζόταν προσθέτοντας 0,12 ml 0.1N H₂SO₄, το οποίο καθιστά όξινο και σταθεροποιεί το ασταθές παράγωγο.

Για κάθε δείγμα γινόταν προσδιορισμός και του αντίστοιχου τυφλού, το οποίο είχε υποστεί την ίδια επεξεργασία, με τη διαφορά ότι πρώτα γινόταν η προσθήκη 0,12 ml 0.1N H₂SO₄ ακολουθούμενη από την προσθήκη 0,06 ml *o*-PT. Αυτή η αντιστροφή των βημάτων είχε ως αποτέλεσμα την όξινηση του δείγματος πριν την προσθήκη της *o*-PT, οπότε η αντίδραση δεν μπορούσε να ευοδωθεί (Εικόνα 2.2).



Εικόνα 2.2. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας ποσοτικού προσδιορισμού της ισταμίνης. *o*-PT: *o*-φθαλαλδεΰδη.

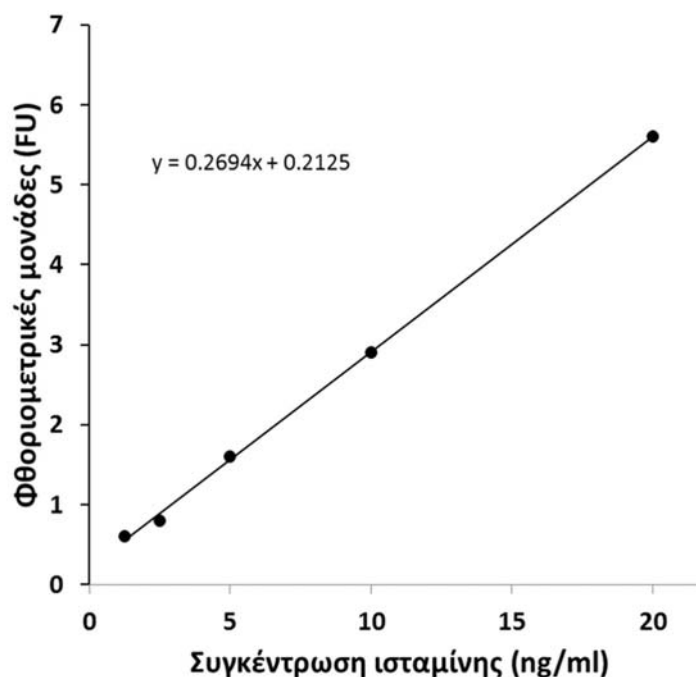
Η μέτρηση του φθορισμού γινόταν σε φθοριοφωτόμετρο Aminco Bowman (American Instrument Company, Maryland, USA) εξοπλισμένο με λάμπα Xenon, σε μήκος κύματος διέγερσης (excitation) 360 nm και εκπομπής (emission) 450 nm. Πριν από κάθε μέτρηση γινόταν ρύθμιση του οργάνου με 0.1N H₂SO₄ και διάλυμα κινίνης 1 µg/ml στις 0 και 80 φθοριομετρικές μονάδες (FU) αντίστοιχα, σε μήκος κύματος διέγερσης (excitation) 350 nm και εκπομπής (emission) 450 nm.

Σε κάθε ποσοτικό προσδιορισμό περιλαμβανόταν σειρά υποδιπλάσιων αραιώσεων ισταμίνης 20 – 1,25 ng/ml 0.1N H₂SO₄, καθώς και τα αντίστοιχα τυφλά δείγματα (Εικόνα 2.2). Οι γνωστές αυτές συγκεντρώσεις χρησιμοποιούνταν για την δημιουργία πρότυπης καμπύλης αναφοράς για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ισταμίνης στα δείγματα (Εικόνα 2.3). Η εξίσωση που προέκυπτε ήταν της μορφής

$$y = ax + \beta$$

όπου α, β σταθερές, γ οι μετρούμενες φθοριομετρικές μονάδες (FU δείγματος - FU τυφλού) και x η συγκέντρωση ισταμίνης στο μετρούμενο κλάσμα του δείγματος. Με κατάλληλους υπολογισμούς γινόταν αναγωγή του αποτελέσματος στον αρχικό όγκο του δείγματος με τη χρήση των προγραμμάτων Microsoft excel® και MATLAB®.

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε ng ισταμίνης ανά ml ολικού περιφερικού αίματος.



Εικόνα 2.3. Ενδεικτική καμπύλη αναφοράς για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ισταμίνης στα δείγματα. Συντελεστής συσχέτισης $r = 0,999$.

2.2.5. Προσδιορισμός TNFα και IL-6

Ο προσδιορισμός των κυτταροκινών TNFα και IL-6 σε επιλεγμένα δείγματα πλάσματος πραγματοποιήθηκε με την παραλλαγή sandwich της ενζυμικής ανοσοπροσροφητικής δοκιμασίας (ELISA), με εμπορικά διαθέσιμο kit (human TNF-α και human IL-6 ELISA αντίστοιχα, Cayman Chemical, Michigan, USA) και σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

2.2.6. Στατιστική ανάλυση και επεξεργασία

Η στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προγράμματος IBM® SPSS® Statistics έκδοση 25 (SPSS Inc., IL, USA).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, καθώς και των αντιδράσεων, προσπελάστηκαν και εκτιμήθηκαν με περιγραφική στατιστική και εκφράστηκαν ως συχνότητα, διάμεση τιμή και εύρος. Τα

επίπεδα ισταμίνης εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση ($MO \pm SD$) από η ανεξάρτητες μετρήσεις.

Ο έλεγχος της κανονικότητας των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk.

Η σύγκριση μεταξύ των μέσων τιμών δύο ανεξάρτητων ή εξαρτημένων ομάδων με κανονική κατανομή πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Student's t-test. Στις περιπτώσεις μη κανονικής κατανομής, οι διαφορές μεταξύ των μέσων τιμών δύο ανεξάρτητων ή εξαρτημένων μεταβλητών καθορίστηκαν με τη χρήση των δοκιμασιών Mann-Whitney U test και Wilcoxon-signed rank test αντίστοιχα.

Η σύγκριση μεταξύ πολλαπλών ομάδων με κανονική κατανομή των μεταβλητών έγινε με ανάλυση διασποράς (Analysis of Variance - ANOVA), ακολουθούμενη από τη δοκιμασία Scheffe ή Dunnet's T3 test σύμφωνα με τις τιμές διασποράς, ενώ για τη σύγκριση μεταξύ πολλαπλών ομάδων με μη κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Kruskal-Wallis H test, ακολουθούμενη από τη δοκιμασία Dunn's test.

Η συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών εκτιμήθηκε με το συντελεστή συσχέτισης r της παραμετρικής δοκιμασίας Pearson, όταν οι μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, και με το συντελεστή συσχέτισης ρ της μη-παραμετρικής δοκιμασίας Spearman στις περιπτώσεις μεταβλητών για τις οποίες δεν απαιτείται κοινή κατανομή πιθανότητας.

Σε κάθε περίπτωση, αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $P < 0.05$, με διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ερώτημα 1: Ποια είναι τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο ολικό περιφερικό αίμα και στο πλάσμα στην ομάδα των υγιών εθελοντών; Σχετίζονται τα επίπεδα ισταμίνης με κάποιο ατομικό χαρακτηριστικό;

3.1. ΥΓΙΕΙΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

3.1.1. Χαρακτηριστικά των υγιών εθελοντών

Η ομάδα των υγιών εθελοντών περιλάμβανε 18 άτομα, εκ των οποίων 10 άντρες (55,6%) και 8 γυναίκες (44,4%). Η διάμεσος ηλικία του συνόλου της ομάδας ήταν 34,5 έτη (εύρος 19-56 έτη), ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τους άντρες και τις γυναίκες ήταν 38,0 έτη (εύρος 30-56 έτη) και 25,0 έτη (εύρος 19-51 έτη).

3.1.2. Επίπεδα ισταμίνης στο αίμα των υγιών εθελοντών

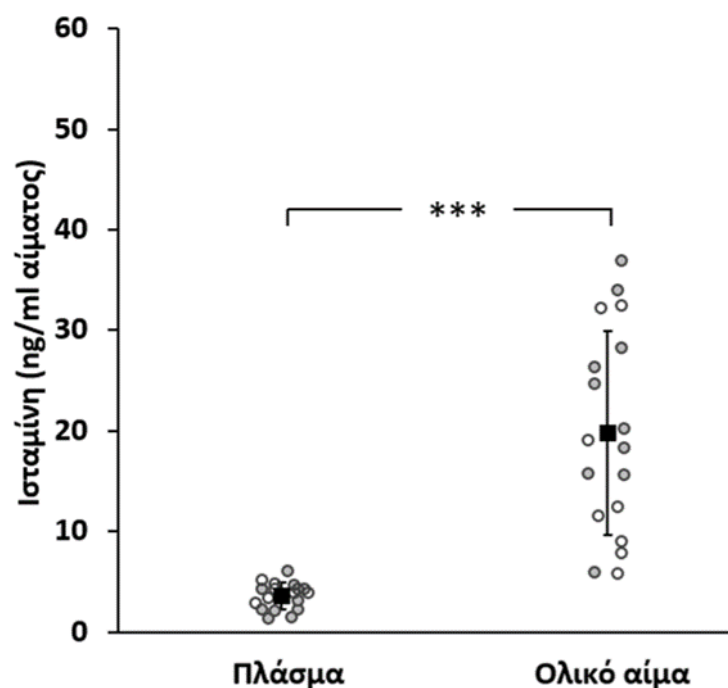
Τα επίπεδα ισταμίνης στο ολικό περιφερικό αίμα και πλάσμα των υγιών ατόμων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.1.

Στα υγιή άτομα, τα επίπεδα της ισταμίνης στο ολικό αίμα ($18,8 \pm 10,1$ ng/ml αίματος) ήταν υψηλότερα ($P < 0.001$, paired samples t-test) συγκρινόμενα με τις αντίστοιχες τιμές στο πλάσμα (Εικόνα 3.1) ($3,6 \pm 1,3$ ng/ml αίματος) και δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων ($P > 0.1$, independent samples t-test) ούτε στο πλάσμα (άνδρες: $3,2 \pm 1,6$ ng/ml αίματος · γυναίκες: $4,1 \pm 0,7$ ng/ml αίματος) (Εικόνα 3.2) ούτε στο ολικό περιφερικό αίμα (άνδρες: $22,6 \pm 9,3$ ng/ml αίματος · γυναίκες $16,3 \pm 10,6$ ng/ml αίματος) (Εικόνα 3.3).

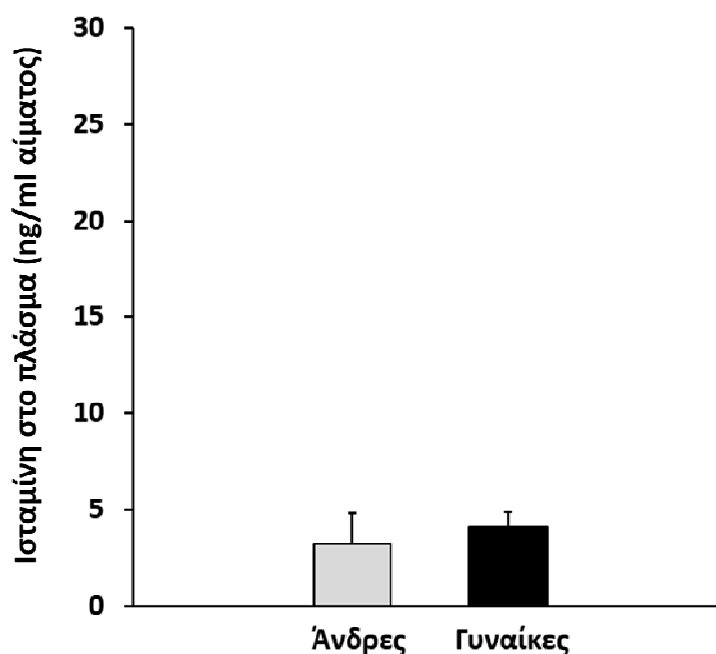
Τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό αίμα ήταν ανεξάρτητα μεταξύ τους (Pearson $r = 0.208$, $P > 0.4$) (Εικόνα 3.4) και δεν συσχετίζονταν με την ηλικία των ατόμων (Pearson $r = -0.223$ και 0.243 αντίστοιχα, $P > 0.3$) (Εικόνες 3.5 και 3.6).

Πίνακας 3.1. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των υγιών εθελοντών.

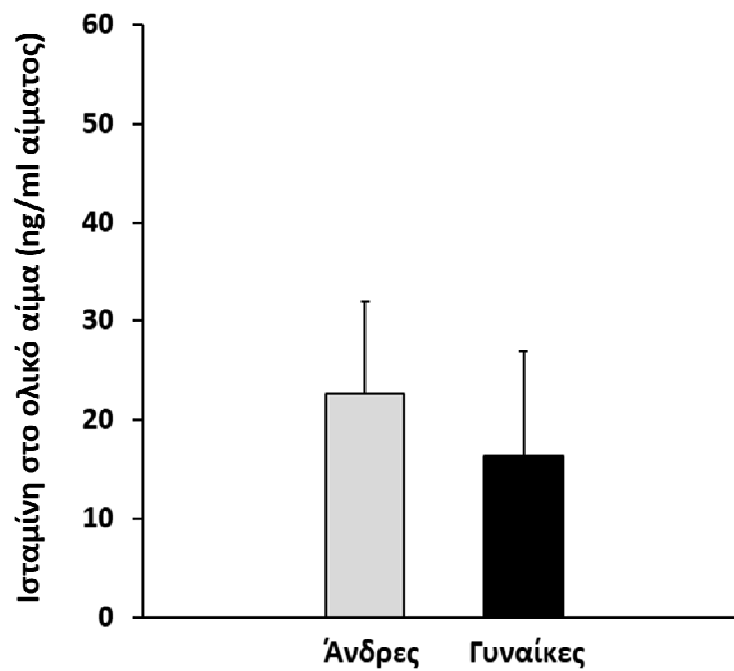
Κωδικός υγιούς ατόμου	Επίπεδα ισταμίνης (ng/ml ολικού αίματος)	
	Πλάσμα	Ολικό αίμα
1Υ	4,30	12,43
2Υ	4,72	28,28
3Υ	4,27	26,36
4Υ	3,37	32,45
5Υ	1,41	6,02
6Υ	2,26	15,74
7Υ	4,30	32,25
8Υ	2,23	18,37
9Υ	2,20	24,72
10Υ	1,54	33,96
11Υ	2,86	5,87
12Υ	4,27	15,65
13Υ	4,83	11,56
14Υ	3,97	7,86
15Υ	5,21	19,06
16Υ	6,13	36,91
17Υ	3,10	20,23
18Υ	3,95	8,99



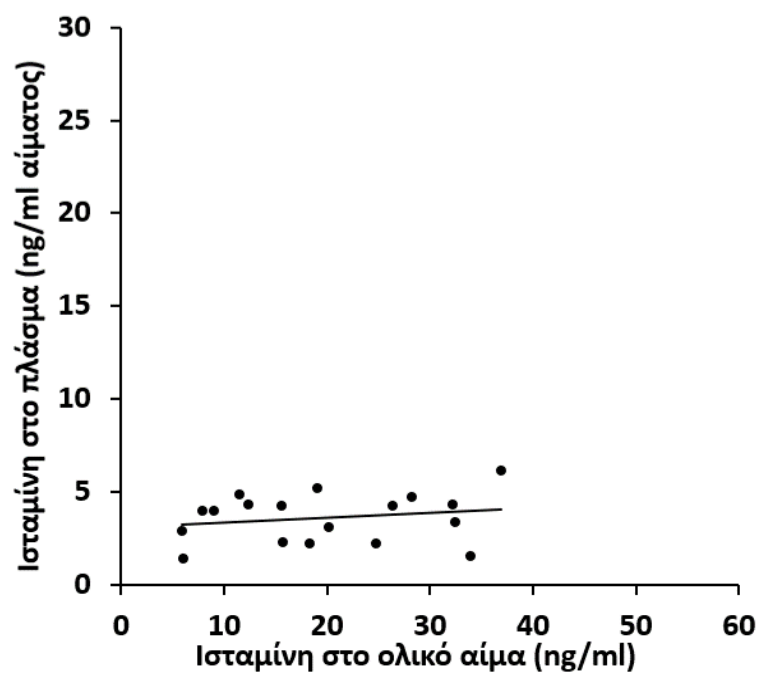
Εικόνα 3.1. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των υγιών εθελοντών. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 18$). Τα διάσπαρτα σημεία αντιπροσωπεύουν τις μεμονωμένες τιμές στους άνδρες ($n = 10$) (σκουρόχρωμοι κύκλοι) και στις γυναίκες ($n = 8$) (ανοιχτόχρωμοι κύκλοι). *** $P < 0.001$, paired samples t-test.



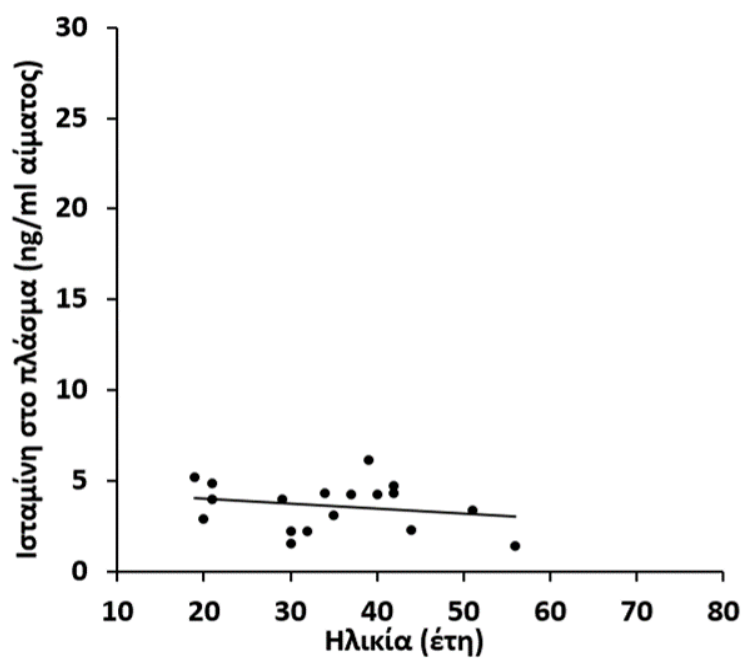
Εικόνα 3.2. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των δύο φύλων των υγιών ατόμων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (άνδρες $n = 10$, γυναίκες $n = 8$).



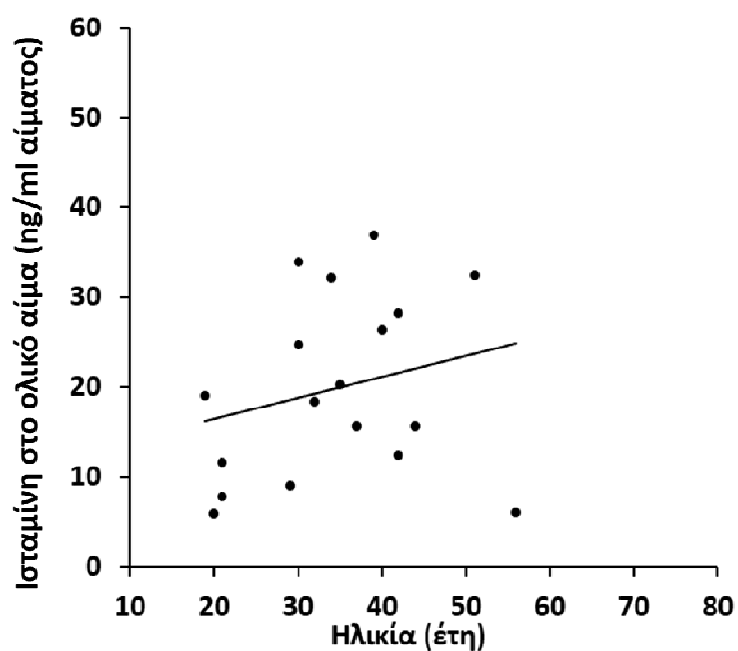
Εικόνα 3.3. Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των δύο φύλων των υγιών ατόμων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση (άνδρες $n = 10$, γυναίκες $n = 8$).



Εικόνα 3.4. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των υγιών εθελοντών ($n = 18$).



Εικόνα 3.5. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα και της ηλικίας των υγιών εθελοντών ($n = 18$).



Εικόνα 3.6. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο ολικό περιφερικό αίμα και της ηλικίας των υγιών εθελοντών ($n = 18$).

Συμπέρασμα

Τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των υγιών εθελοντών ήταν ανεξάρτητα του φύλου και της ηλικίας των συμμετεχόντων στη μελέτη. Τα επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα ήταν υψηλότερα από εκείνα του πλάσματος και δε συσχετίζονταν με αυτά.

Ερώτημα 2: Ποια είναι τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ; Ποια είναι τα επίπεδα ισταμίνης στο ολικό περιφερικό αίμα και στο πλάσμα των ασθενών; Από ποιες παραμέτρους επηρεάζονται και πώς; Διαφέρουν τα επίπεδα ισταμίνης των ασθενών από εκείνα των υγιών εθελοντών;

3.2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΜΣΑΦ

3.2.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ

Η συχνότητα των χαρακτηριστικών των ασθενών με DHRs στα ΜΣΑΦ παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.2.

Πίνακας 3.2. Συχνότητα των χαρακτηριστικών των ασθενών που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και/ή την παρακεταμόλη.

Χαρακτηριστικό	Αριθμός ασθενών (ποσοστό επί του συνόλου)
Φύλο	
Άνδρες	6 (37,50%)
Γυναίκες	10 (62,50%)
Συννοσηρότητες	
Ναι	11 (68,75%)
Όχι	5 (31,25%)

Συγκεκριμένα, η ομάδα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ αποτελείτο από 6 άνδρες (37,5%) και 10 γυναίκες (62,5%) με διάμεση ηλικία 46,5 έτη (εύρος 29-72 έτη) και 59,0 έτη (εύρος 21-73 έτη) αντίστοιχα. Η διάμεσος ηλικία της ομάδας συνολικά ήταν 51,0 έτη (εύρος 21-73 έτη). Χρόνια νοσήματα και χρόνια λήψη αγωγής ανέφεραν 11 ασθενείς (68,75%) (Πίνακας 3.2).

3.2.2. Χαρακτηριστικά των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και/ή την παρακεταμόλη

Αντίδραση υπερευαισθησίας σε μία μόνο ουσία ανέφεραν 8 (50,0%) ασθενείς, ενώ οι υπόλοιποι 8 (50,0%) ανέφεραν πολλαπλές DHRs σε διαφορετικά ΜΣΑΦ ή/και παρακεταμόλη (Πίνακας 3.3).

Δέκα (62,5%) ασθενείς εμφάνισαν μόνο δερματικά συμπτώματα και/ή αγγειοοίδημα, και 5 (37,5%) παρουσίασαν δερματικά και άλλα συμπτώματα. Συνολικά, εκδηλώσεις από το δέρμα εμφάνισαν 15 από τους 16 ασθενείς (93,7%) και 1 ασθενής (6,3%) ανέπτυξε συμπτώματα μόνο από το αναπνευστικό σύστημα (Πίνακας 3.3). Στο σύνολο των ασθενών, 11 άτομα (75,0%) εμφάνισαν αντιδράσεις άμεσου τύπου, 2 (12,5%) επιβραδυνόμενου τύπου και 2 (12,5%) εκδήλωσαν και τους δύο τύπους αντιδράσεων (Πίνακας 3.3).

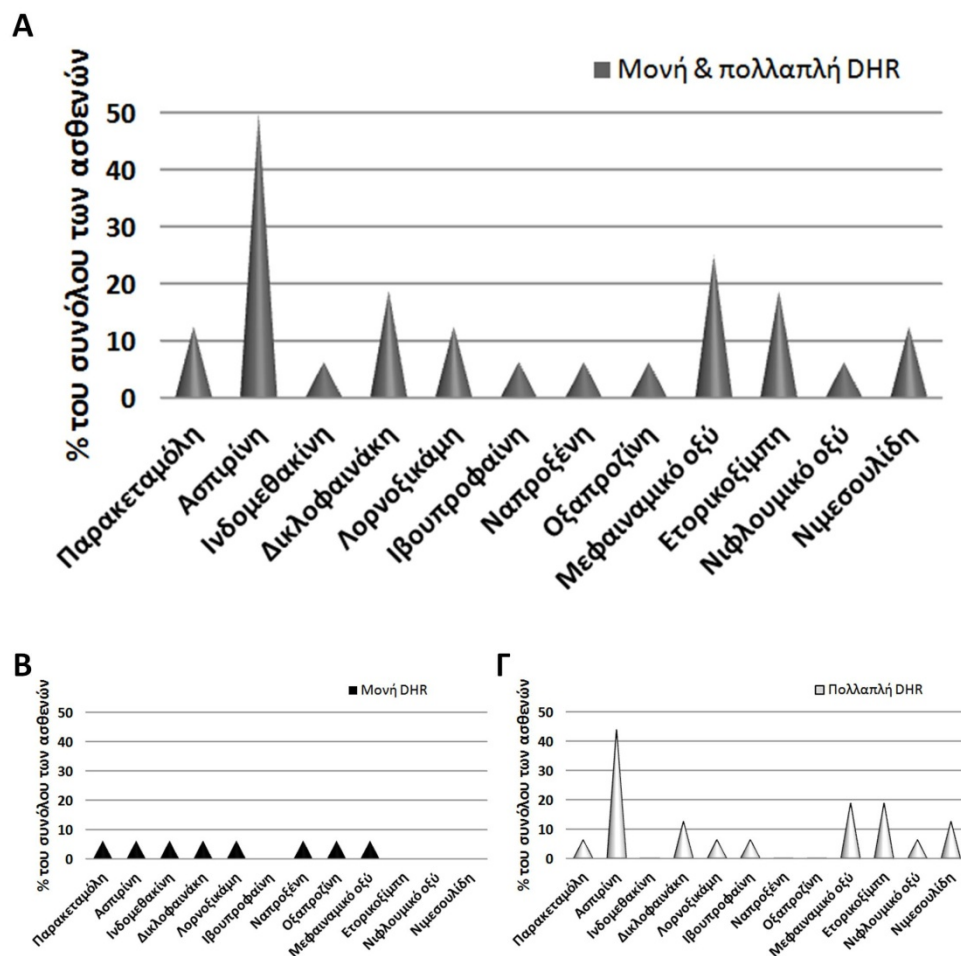
Στο σύνολο των ασθενών που ανέφεραν μεμονωμένες ή πολλαπλές DHRs στα ΜΣΑΦ και/ή την παρακεταμόλη, 50,0% (8/16 ασθενείς) εκδήλωσαν αντίδραση στην ASA και 25,0% (4/16 ασθενείς) στο μεφαιναμικό οξύ (Εικόνα 3.7A). Όσον αφορά τις DHRs σε ένα μόνο φάρμακο, η εκατοστιαία αναλογία δεν παρουσίασε διαφορές ανάμεσα στις ενοχοποιούμενες ουσίες (Εικόνα 3,7B), ενώ η πλειονότητα των ασθενών που εκδήλωσαν αντιδράσεις σε πολλαπλά φάρμακα ανέφερε DHRs στην ASA (7/16 ασθενείς, 43,7%), στο μεφαιναμικό οξύ (3/16 ασθενείς, 18,7%) και στην ετορικοξίμη (3/16 ασθενείς, 18,7%). Με βάση το σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2019), 50,0% (8/16 ασθενείς) του συνόλου των ασθενών εκδήλωσαν μεμονωμένη ή πολλαπλές DHRs στα παράγωγα του σαλικυλικού οξέος (Εικόνα 3.8A). Μεμονωμένες DHRs εμφανίστηκαν κυρίως μετά τη λήψη παραγώγων του οξικού ή του προπιονικού οξέος (Εικόνα 3.8B), ενώ ενδιαφέρον προκαλεί το σχετικά υψηλό ποσοστό πρόκλησης DHRs από τις κοξίμπες σε ασθενείς με πολλαπλές DHRs στα ΜΣΑΦ (Εικόνα 3.8Γ).

Πίνακας 3.3. Συχνότητα των χαρακτηριστικών των αναφερόμενων αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και/ή την παρακεταμόλη.

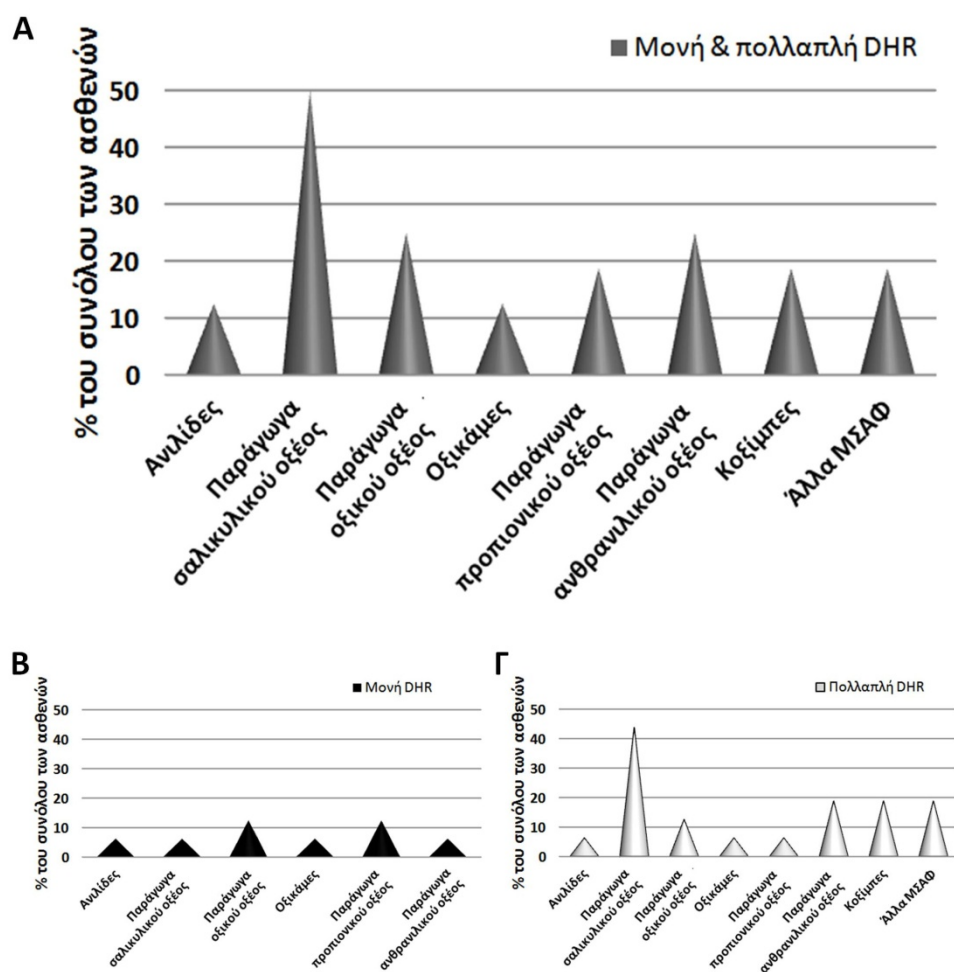
Χαρακτηριστικό	Αριθμός ασθενών (ποσοστό επί του συνόλου)
Αναφερόμενες αντιδράσεις	
Μεμονωμένες	8 (50,00%)
Πολλαπλές	8 (50,00%)
Κλινικές εκδηλώσεις	
Εκδηλώσεις από το δέρμα	15 (93,75%)
Δερματικά συμπτώματα/αγγειοοίδημα	10 (62,50%)
Δερματικά συμπτώματα/αγγειοοίδημα και συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα	1 (6,25%)
Δερματικά, αναπνευστικά και άλλα συμπτώματα	2 (12,50%)
Δερματικά και άλλα συμπτώματα εκτός από αναπνευστικά	3 (18,75%)
Εκδηλώσεις μόνο από το αναπνευστικό σύστημα	1 (6,25%)
Τύπος αντίδρασης^α	
Άμεσου τύπου	12 (75,00%)
Επιβραδυνόμενου τύπου	2 (12,50%)
Άλλος	2 (12,50%)

^ακατάταξη σύμφωνα με τη διεθνή ομοφωνία για τη φαρμακευτική αλλεργία (Demoly *et al.*, 2014)

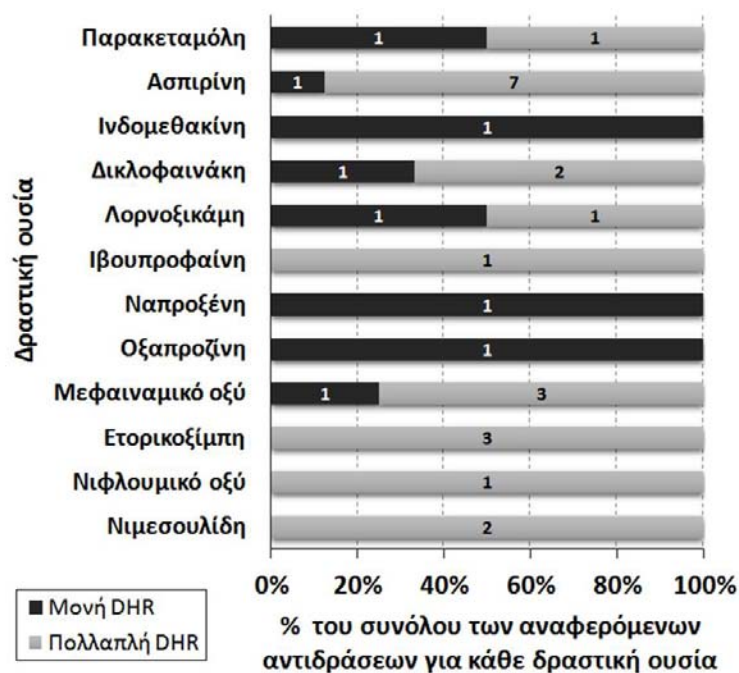
Τα φάρμακα και οι ομάδες των φαρμάκων που ενοχοποιήθηκαν για το σύνολο των αναφερόμενων αντιδράσεων υπερευαισθησίας παρουσιάζονται στις Εικόνες 3.9 και 3.10, αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι η ASA ενοχοποιήθηκε για το 87,5% των πολλαπλών αντιδράσεων (7/8 ασθενείς) και μόνο για το 12,5% των μεμονωμένων αντιδράσεων (1/8 ασθενείς) (Εικόνα 3.9), ενώ οι κοξίμπες προκάλεσαν DHRs μόνο σε ασθενείς που ανέφεραν πολλαπλές DHRs στα ΜΣΑΦ και/ή την παρακεταμόλη (Εικόνα 3.10).



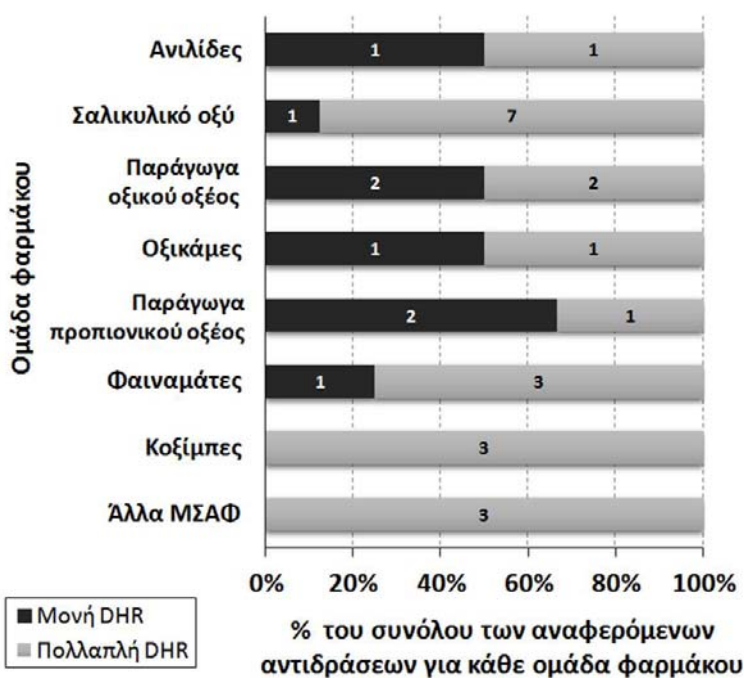
Εικόνα 3.7. Συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (DHR) στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Η συχνότητα εκφράζεται ως το εκατοστιαίο ποσοστό επί του συνόλου ($n = 16$) των ατόμων που ανέφεραν αντίδραση σε (Α) ένα ή πολλά ΜΣΑΦ και/ή παρακεταμόλη, (Β) μία μόνο ουσία (μονή DHR) ή (Γ) ≥ 2 ΜΣΑΦ (πολλαπλή DHR).



Εικόνα 3.8. Συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (DHR) στις ομάδες των μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Η συχνότητα εκφράζεται ως το εκατοστιαίο ποσοστό επί του συνόλου ($n = 16$) των ατόμων που ανέφεραν αντίδραση σε (Α) ένα ή πολλά ΜΣΑΦ και/ή παρακεταμόλη, (Β) μία μόνο ουσία (μονή DHR) ή (Γ) ≥ 2 ΜΣΑΦ (πολλαπλή DHR). Η κατάταξη των φαρμάκων έγινε σύμφωνα με το σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2019).



Εικόνα 3.9. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ενοχοποιήθηκαν σε μεμονωμένες και πολλαπλές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (DHR). Παρουσιάζονται ως απόλυτος αριθμός των αντιδράσεων σε κάθε φάρμακο & ως εκατοστιαία αναλογία επί του συνόλου των αντιδράσεων σε κάθε ουσία.



Εικόνα 3.10. Ομάδες μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) που ενοχοποιήθηκαν στις μεμονωμένες και στις πολλαπλές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (DHR). Παρουσιάζονται ως απόλυτος αριθμός των αναφερόμενων αντιδράσεων και ως εκατοστιαία αναλογία επί του συνόλου των αντιδράσεων σε κάθε ομάδα. Η κατάταξη των φαρμάκων έγινε σύμφωνα με το σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2019).

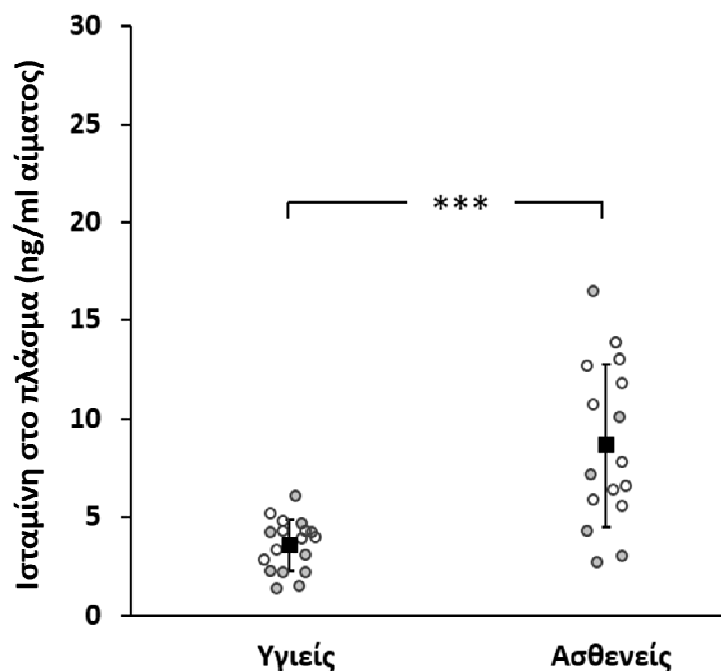
3.2.3 Επίπεδα ισταμίνης στο αίμα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ

Οι τιμές των επιπέδων της ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των ασθενών παρατίθενται στον Πίνακα 3.4.

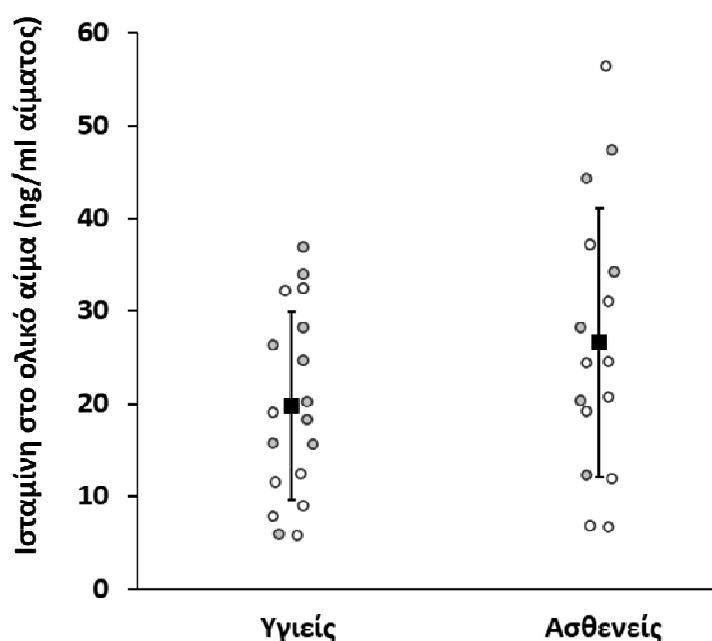
Πίνακας 3.4. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Κωδικός ασθενούς	Επίπεδα ισταμίνης (ng/ml ολικού αίματος)	
	Πλάσμα	Ολικό αίμα
1A	10,10	47,44
2A	2,71	44,28
3A	13,90	24,64
4A	16,51	12,36
5A	10,74	11,97
6A	11,81	24,45
7A	12,74	31,14
8A	13,06	37,16
9A	4,30	20,36
10A	3,06	34,23
11A	5,62	56,47
12A	6,44	6,80
13A	6,63	6,79
14A	5,92	19,17
15A	7,82	20,71
16A	7,16	28,28

Τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών ($8,7 \pm 4,1$ ng/ml ολικού αίματος) ήταν υψηλότερα ($P < 0.001$, independent samples t-test) από τα αντίστοιχα των υγιών εθελοντών ($3,4 \pm 1,3$ ng/ml ολικού αίματος) (Εικόνα 3.11). Αντίθετα, τα επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα δεν παρουσίασαν διαφορές ($P > 0.3$, independent samples t-test) μεταξύ των δύο ομάδων ($26,6 \pm 14,5$ και $20,2 \pm 10,3$ ng/ml ολικού αίματος για τους ασθενείς και τους υγιείς αντίστοιχα) (Εικόνα 3.12).

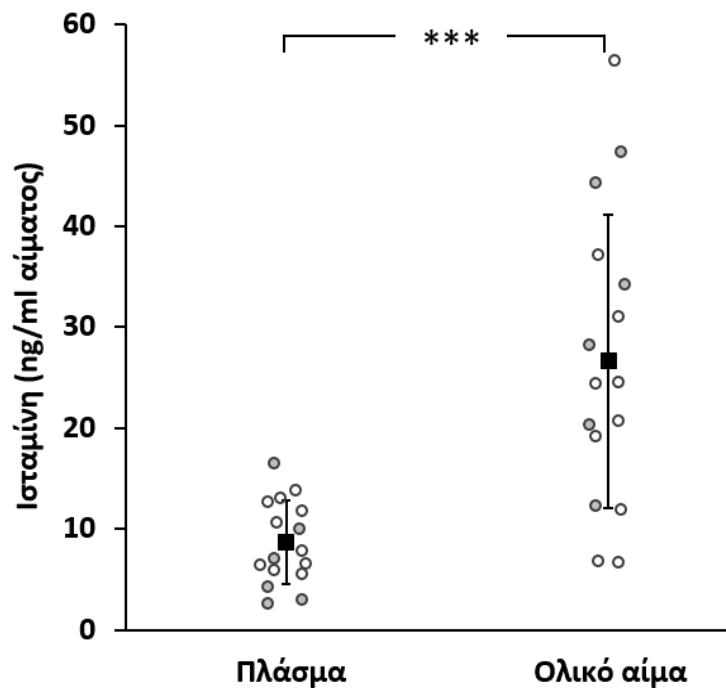


Εικόνα 3.11. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα υγιών ατόμων & ασθενών με αντιδράσεις σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (υγιή άτομα $n = 18$, ασθενείς $n = 16$). Οι σκούροι κύκλοι αντιστοιχούν στους άντρες και οι ανοιχτόχρωμοι στις γυναίκες. *** $P < 0.001$, independent samples t-test.



Εικόνα 3.12. Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των υγιών εθελοντών και των ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (υγιή άτομα $n = 18$, ασθενείς $n = 16$). Οι σκουρόχρωμοι κύκλοι αντιστοιχούν στους άντρες και οι ανοιχτόχρωμοι κύκλοι στις γυναίκες.

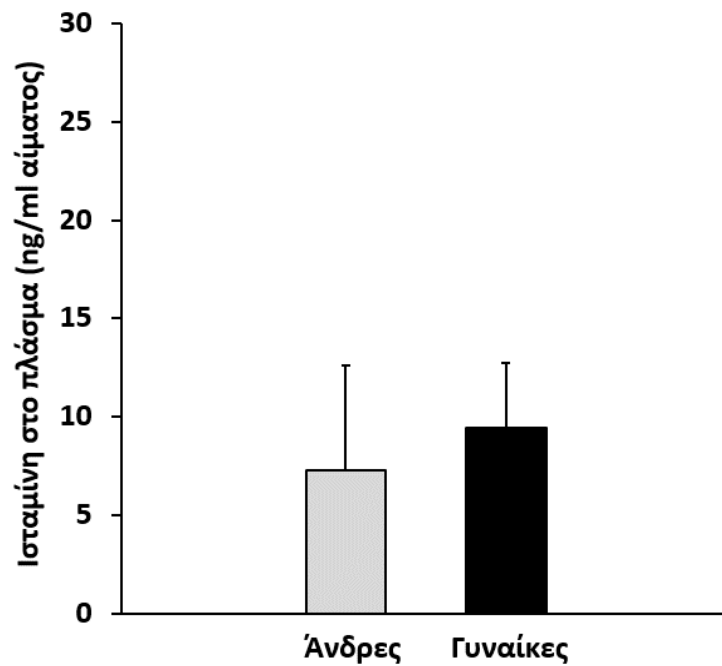
Όπως και στην ομάδα των υγιών ατόμων, οι τιμές της ισταμίνης στο ολικό αίμα των ασθενών ($26,6 \pm 14,5$ ng/ml αίματος) ήταν σημαντικά υψηλότερες ($P < 0.001$, paired samples t-test) από τις αντίστοιχες τιμές στο πλάσμα ($8,7 \pm 4,1$ ng/ml αίματος) (Εικόνα 3.13).



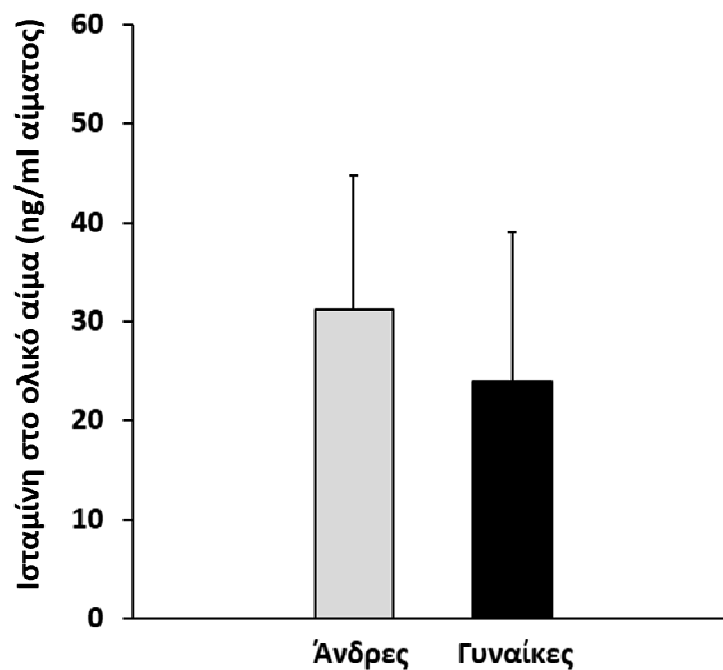
Εικόνα 3.13. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των ατόμων με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 16$). Οι άντρες ($n = 6$) απεικονίζονται με σκουρόχρωμους κύκλους και οι γυναίκες ($n = 10$) με ανοιχτόχρωμους κύκλους. *** $P < 0.001$, paired samples t-test.

Μεταξύ των δύο φύλων δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα ισταμίνης ($P > 0.3$, independent samples t-test) ούτε στο πλάσμα (Εικόνα 3.14) ούτε στο ολικό αίμα (Εικόνα 3.15).

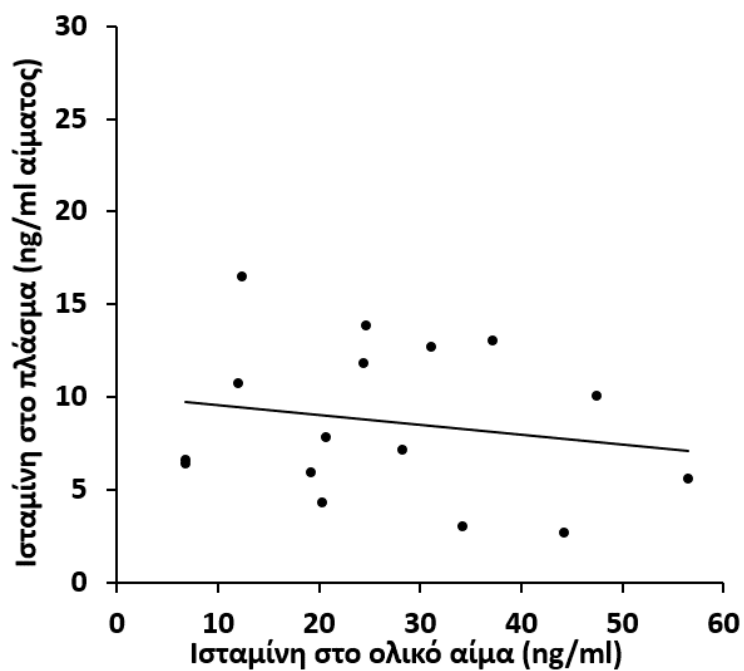
Τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα των ασθενών ήταν ανεξάρτητα μεταξύ τους (Pearson $r = -0,187$, $P > 0.4$) (Εικόνα 3.16) και δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με την ηλικία (Pearson $r = -0,084$ και $-0,062$ αντίστοιχα, $P > 0.7$) (Εικόνες 3.17 και 3.18).



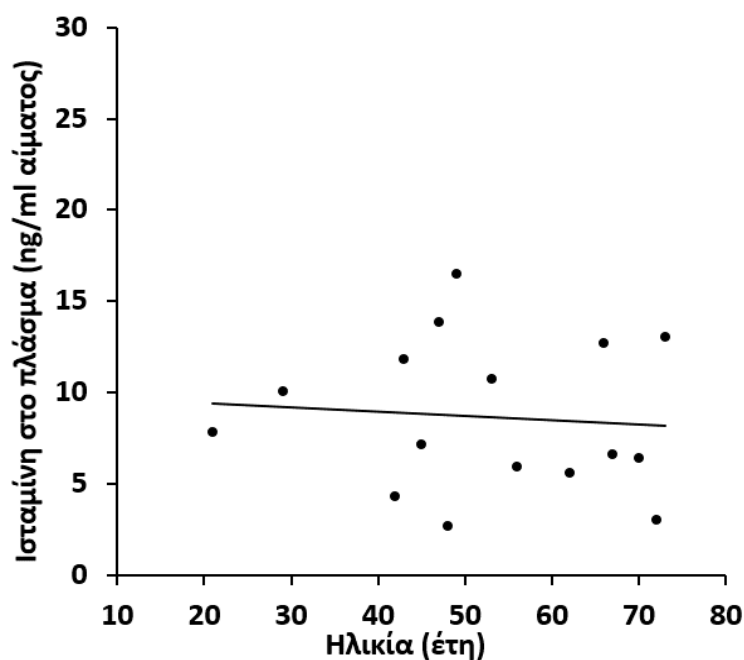
Εικόνα 3.14. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των δύο φύλων των ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση (άνδρες $n = 6$, γυναίκες $n = 10$).



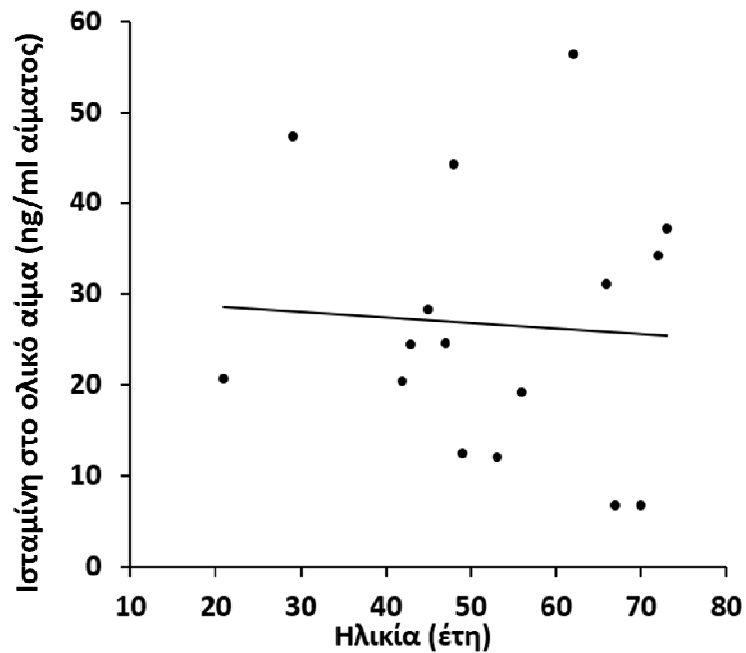
Εικόνα 3.15. Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των δύο φύλων των ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση (άνδρες $n = 6$, γυναίκες $n = 10$).



Εικόνα 3.16. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό περιφερικό αίμα ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ($n = 16$).



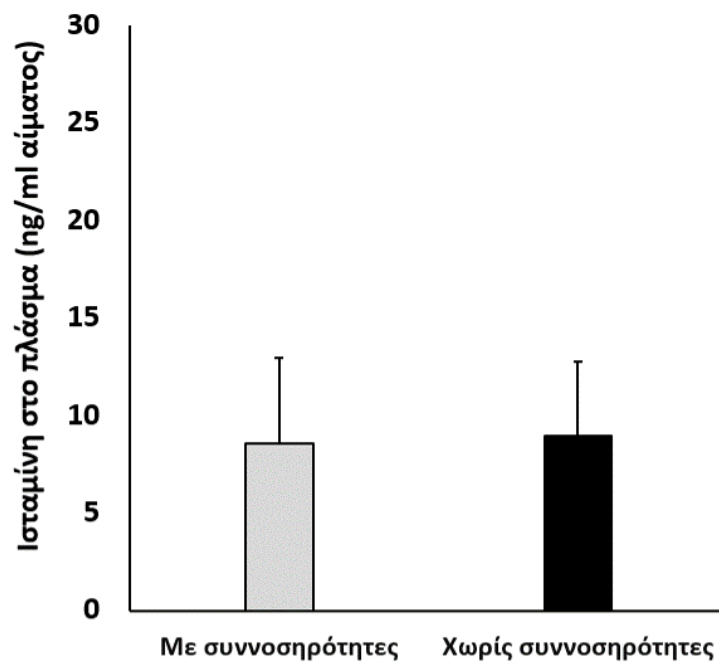
Εικόνα 3.17. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα και της ηλικίας των ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ($n = 16$).



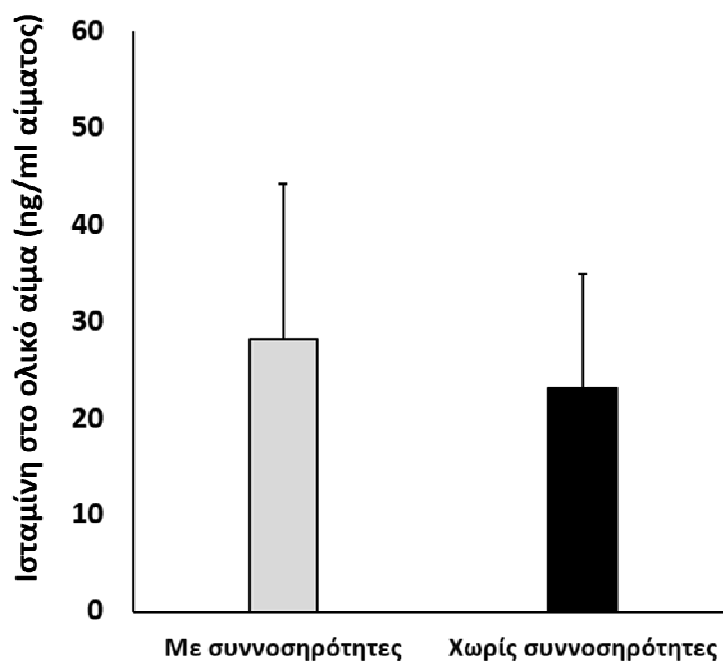
Εικόνα 3.18. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο ολικό αίμα και της ηλικίας των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ($n = 16$).

Επιπλέον, τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα (Εικόνα 3.19) και στο ολικό αίμα (Εικόνα 3.20) δε διέφεραν σημαντικά ($P > 0.6$, Mann-Whitney U test) μεταξύ των ασθενών με συννοσηρότητες και εκείνων που δεν ανέφεραν χρόνιες παθήσεις.

Από την πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης προέκυψε ότι το φύλο και η ηλικία των ασθενών, καθώς και η παρουσία ή όχι συννοσηρότητας δεν επηρέασαν συνολικά τα επίπεδα ισταμίνης του πλάσματος ($R^2 = 0,285$, $P > 0.5$) ή του ολικού αίματος ($R^2 = 0,029$, $P > 0.5$). Παρομοίως, τα χαρακτηριστικά της αντίδρασης και, συγκεκριμένα, οι κλινικές εκδηλώσεις και ο αριθμός των αντιδράσεων δεν είχαν συνδυαστική επίδραση στα επίπεδα ισταμίνης του πλάσματος και του ολικού αίματος ($R^2 = 0,271$ και $0,134$ αντίστοιχα, $P > 0.2$).



Εικόνα 3.19. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με ή χωρίς συννοσηρότητες ($n = 11$ και $n = 5$ αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση.

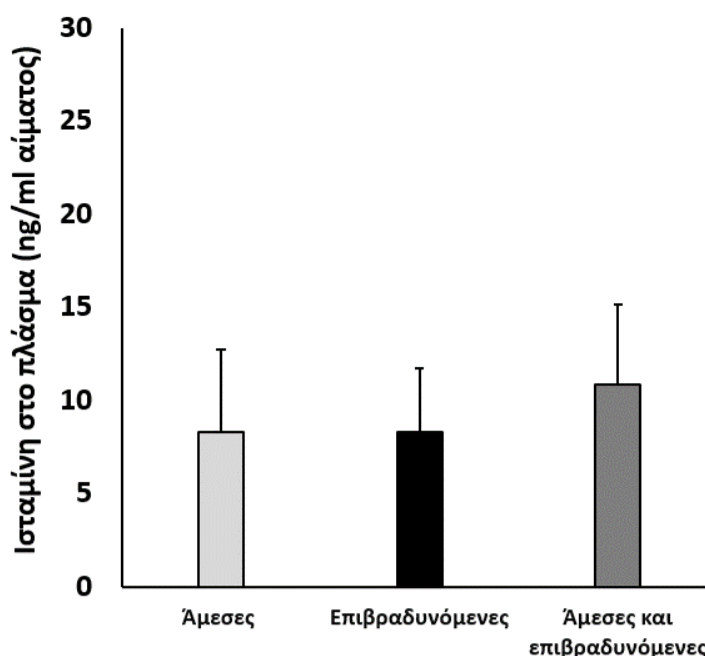


Εικόνα 3.20. Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των ασθενών με ή χωρίς συννοσηρότητες ($n = 11$ και $n = 5$ αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση.

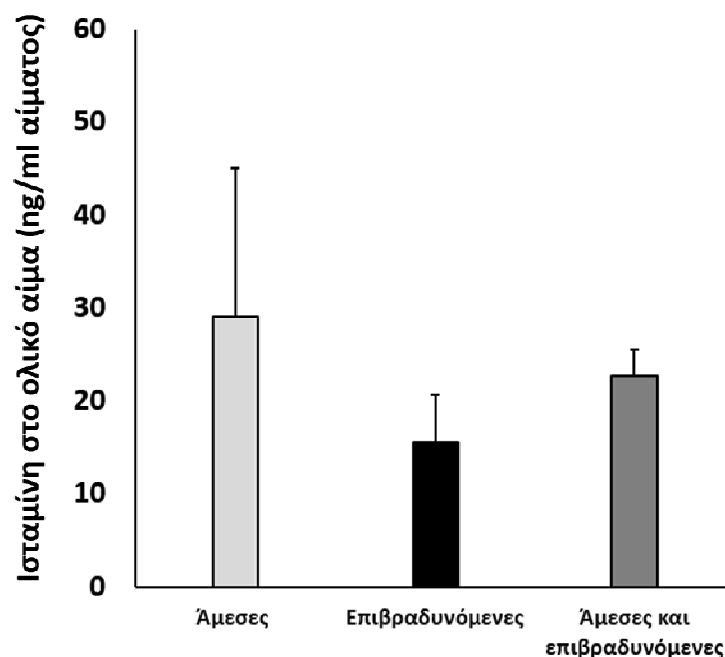
Οι τιμές της ισταμίνης στο πλάσμα (Εικόνα 3.21) και στο ολικό αίμα (Εικόνα 3.22) δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών που ανέφεραν άμεσου, επιβραδυνόμενου ή και των δύο τύπων αντιδράσεις υπερευαισθησίας ($P > 0.3$, Kruskal-Wallis H test).

Επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα (Εικόνα 3.23) και στο ολικό αίμα (Εικόνα 3.24) μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν συμπτώματα μόνο από το δέρμα και/ή αγγειοοίδημα και αυτών που εμφάνισαν συμπτώματα και από άλλα συστήματα ($P > 0.7$, Mann Whitney test).

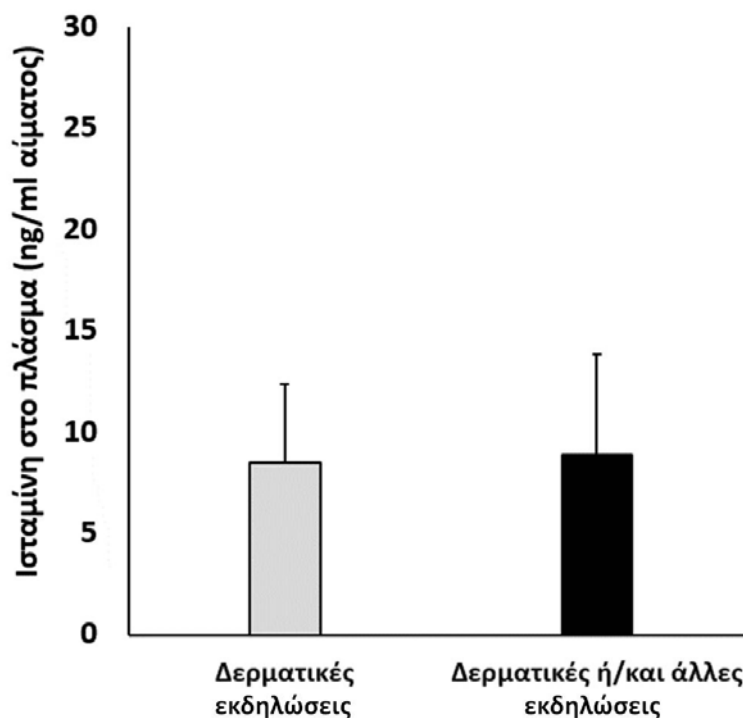
Επιπλέον, τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό αίμα δε συσχετίστηκαν σημαντικά με το χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης του φαρμάκου και της αναφερόμενης αντίδρασης (Spearman's $\rho = 0,617$ και -0.278 αντίστοιχα, $P > 0.3$) ή μεταξύ της αντίδρασης και της αιμοληψίας (Spearman's $\rho = 0.207$ και 0.382 αντίστοιχα, $P > 0.1$).



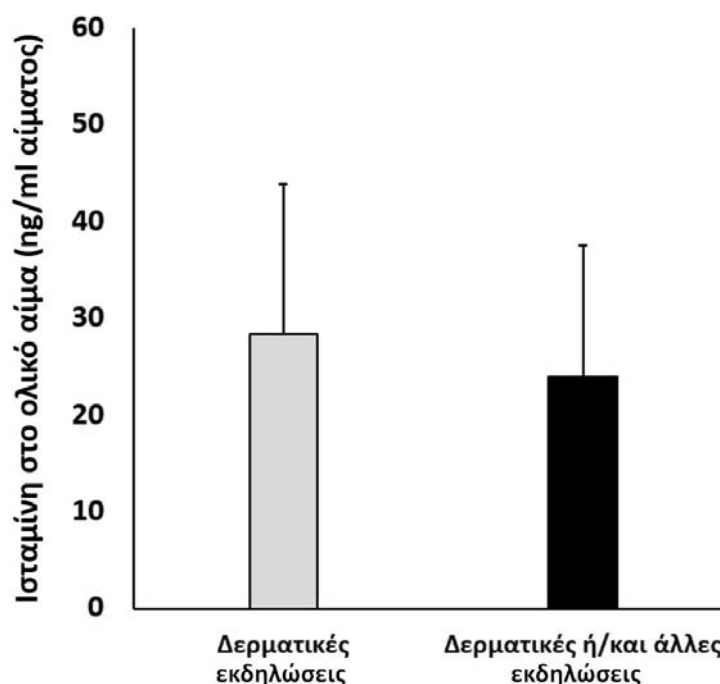
Εικόνα 3.21. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών που εκδήλωσαν διάφορων τύπων αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση (άμεσες $n = 12$, επιβραδυνόμενες $n = 2$, άμεσες και επιβραδυνόμενες $n = 2$).



Εικόνα 3.22. Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των ασθενών που εκδήλωσαν διαφόρων τύπων αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση (άμεσες $n = 12$, επιβραδυνόμενες $n = 2$, άμεσες και επιβραδυνόμενες $n = 2$).



Εικόνα 3.23. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με εκδηλώσεις μόνο από το δέρμα ή/και από άλλα συστήματα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση (δερματικές εκδηλώσεις $n = 10$, εκδηλώσεις από το δέρμα ή/και από άλλα συστήματα $n = 6$).

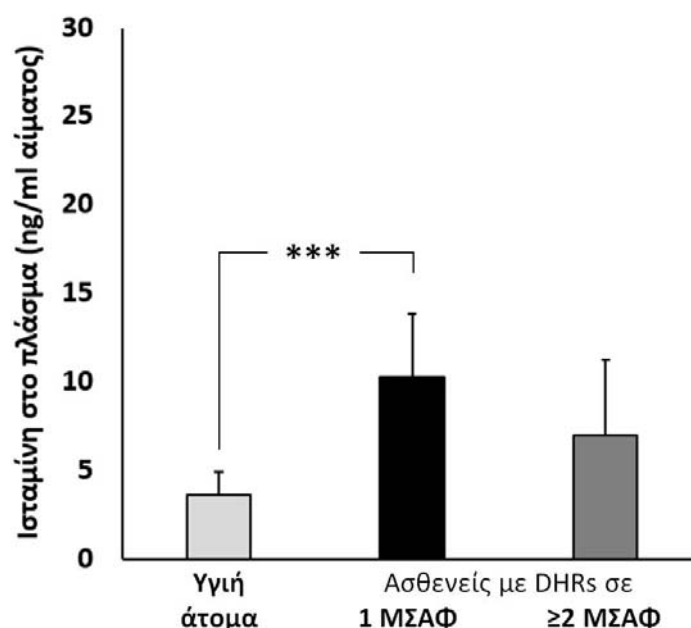


Εικόνα 3.24. Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των ασθενών με εκδηλώσεις μόνο από το δέρμα ή/και από άλλα συστήματα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση (δερματικές εκδηλώσεις $n = 10$, εκδηλώσεις από το δέρμα ή/και από άλλα συστήματα $n = 6$).

3.2.4. Επίπεδα ισταμίνης στο αίμα ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ένα ή πολλαπλά ΜΣΑΦ

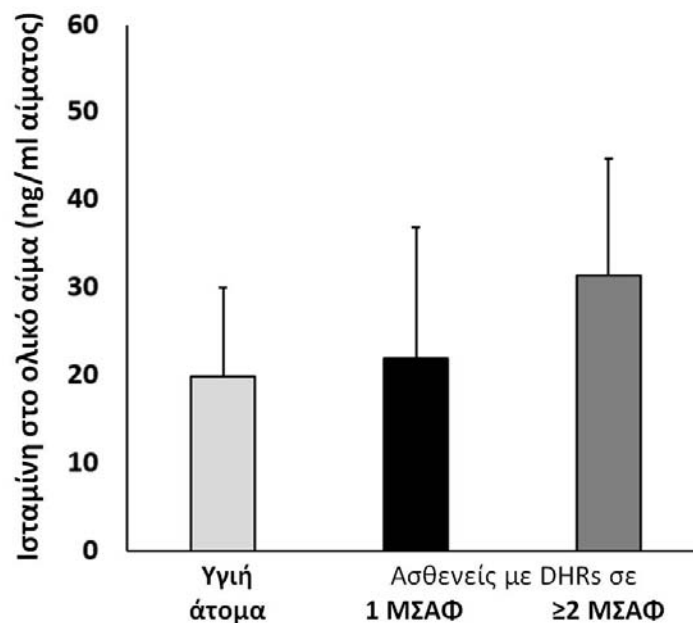
Τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα ήταν διαφορετικά ($P < 0.001$, Kruskal-Wallis H test) ανάμεσα στις υποομάδες των ασθενών που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ένα ($10,3 \pm 3,5$ ng/ml αίματος, $n = 8$) και σε πολλαπλά ($7,0 \pm 4,2$ ng/ml αίματος, $n = 8$) ΜΣΑΦ και στην ομάδα των υγιών ατόμων ($3,4 \pm 1,3$ ng/ml αίματος, $n = 18$) (Εικόνα 3.25).

Από την ανάλυση post hoc προέκυψε ότι τα επίπεδα ισταμίνης στους ασθενείς που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ένα μόνο ΜΣΑΦ ήταν υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα στα υγιή άτομα ($P < 0.001$, Dunn's pairwise test), αλλά δε διέφεραν από εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που ανέφεραν πολλαπλές αντιδράσεις σε διαφορετικά ΜΣΑΦ ($P > 0.3$, Dunn's pairwise test).



Εικόνα 3.25. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα υγιών ατόμων και ασθενών με μεμονωμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (DHRs) σε ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή με πολλαπλές DHRs σε ≥ 2 διαφορετικά ΜΣΑΦ. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση. *** $P < 0.001$, Dunn's pairwise test [υγιή άτομα ($n = 18$), ασθενείς με μεμονωμένες ($n = 8$) ή πολλαπλές ($n = 8$) DHRs].

Επιπλέον, τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με πολλαπλές αναφερόμενες αντιδράσεις σε περισσότερα από ένα ΜΣΑΦ ήταν συγκρίσιμα και με τις αντίστοιχες τιμές των υγιών ατόμων ($P > 0.2$, Dunn's pairwise test) (Εικόνα 3.25). Τα επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων των υγιών εθελοντών, των ασθενών που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ένα μόνο ΜΣΑΦ και των ατόμων που ανέφεραν πολλαπλές αντιδράσεις σε διαφορετικά ΜΣΑΦ ($P > 0.2$, Kruskal-Wallis H test) (Εικόνα 3.26).



Εικόνα 3.26. Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των υγιών ατόμων και ασθενών με μεμονωμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (DHRs) σε ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή με πολλαπλές DHRs σε ≥ 2 διαφορετικά ΜΣΑΦ. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση [υγιή άτομα ($n = 18$), ασθενείς με μεμονωμένες ($n = 8$) ή πολλαπλές ($n = 8$) DHRs].

Το φύλο και η ηλικία των ασθενών, καθώς και η παρουσία συννοσηροτήτων δε σχετίστηκαν σημαντικά με τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα ή στο ολικό αίμα σε καμία από τις παραπάνω υποομάδες ($P > 0.05$, regression analysis). Παρομοίως, σε καμία υποομάδα δε βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα ή στο ολικό αίμα και στα κλινικά σημεία ή την έναρξη της αναφερόμενης αντίδρασης ($P > 0.1$, regression analysis).

3.2.5. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ισταμίνης στο αίμα ασθενών με DHRs και της εκλεκτικότητας των ενοχοποιούμενων φαρμάκων για την αναστολή των ισοενζύμων της COX

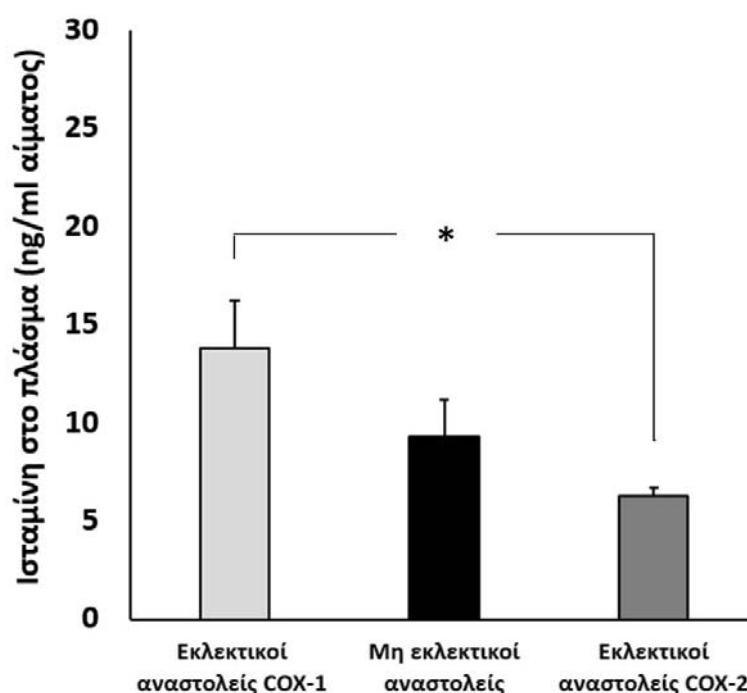
Για 9 (56,2%) από τους ασθενείς με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας είτε σε ένα είτε σε πολλαπλά ΜΣΑΦ, ήταν εφικτή η κατηγοριοποίηση του συνόλου των ενοχοποιούμενων φαρμάκων για κάθε ασθενή ως προς την εκλεκτικότητά τους για την αναστολή των ισοενζύμων της COX (Πίνακας 3.5).

Πίνακας 3.5. Συχνότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (DHRs) σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) με διαφορετική εκλεκτικότητα ως προς την αναστολή των ισοενζύμων της κυκλοοξυγενάσης (COX).

Χαρακτηριστικά των DHRs	Αριθμός ασθενών (ποσοστό επί του συνόλου)
DHRs σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-1	3 (18,75%)
DHRs σε μη εκλεκτικούς αναστολείς της COX	3 (18,75%)
DHRs σε COX-2 εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2	3 (18,75%)
Αντιδράσεις σε πολλαπλά ΜΣΑΦ με διαφορετική εκλεκτικότητα για την COX	7 (43,75%)

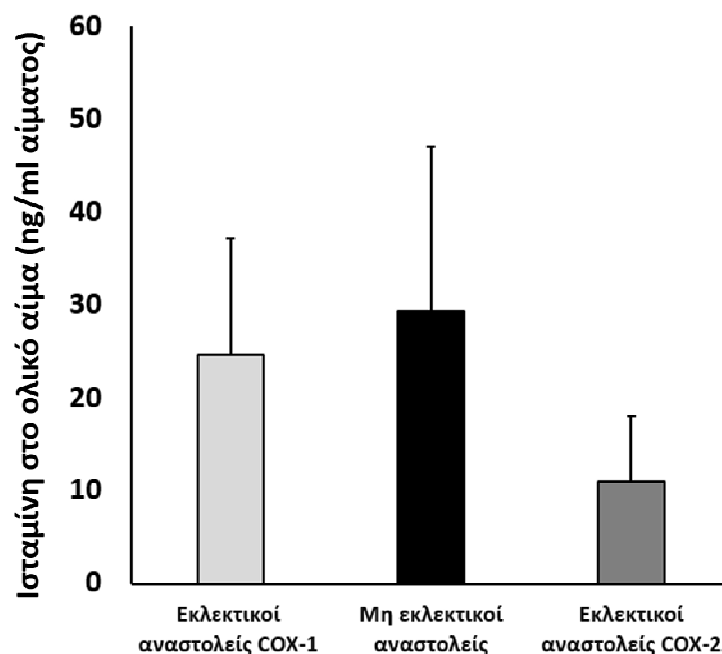
Στους ασθενείς αυτούς, τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα παρουσίασαν σημαντική αρνητική συσχέτιση με την εκλεκτικότητα των ενοχοποιούμενων αναστολέων προς τα ισοένζυμα COX, με κατεύθυνση προς την αναστολή του ισοενζύμου COX-2 (Spearman's $\rho = -0,949$, $P < 0.001$, $n = 9$). Αντίθετα, τα επίπεδα της ισταμίνης στο ολικό αίμα δεν παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με την εκλεκτικότητα των αναστολέων για τα ισοένζυμα COX-1 και COX-2 (Spearman's $\rho = -0,527$, $P > 0.1$, $n = 9$).

Τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα ήταν διαφορετικά ($P < 0.05$, Kruskal-Wallis H test) μεταξύ των ασθενών που ανέφεραν αντιδράσεις σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-1 ($13,8 \pm 2,4$ ng/ml αίματος, $n = 3$), μη εκλεκτικούς αναστολείς των ισοενζύμων COX-1 και COX-2 ($9,3 \pm 1,9$ ng/ml αίματος, $n = 3$) και εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 ($6,3 \pm 0,4$ ng/ml αίματος, $n = 3$). Από την post hoc ανάλυση προέκυψε ότι οι τιμές της ισταμίνης ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-1, σε σύγκριση με εκείνους που ανέφεραν αντιδράσεις σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 ($P < 0.05$, Dunn's pairwise test) (Εικόνα 3.27).



Εικόνα 3.27. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα με διαφορετική εκλεκτικότητα ως προς την αναστολή των ισοενζύμων της κυκλοοξυγενάσης (COX). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση. * $P < 0.05$, Dunn's pairwise test (εκλεκτικοί αναστολείς της COX-1 $n = 3$, μη εκλεκτικοί αναστολείς $n = 3$ και εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 $n = 3$).

Αντίθετα, στο ολικό αίμα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα ισταμίνης μεταξύ των υποομάδων (Εικόνα 3.28). Η εκλεκτικότητα των ενοχοποιούμενων φαρμάκων για τα ισοένζυμα της COX δεν παρουσίασε συσχέτιση ούτε με το προφίλ του ασθενούς ούτε με τα χαρακτηριστικά της αντίδρασης ($R^2 = 0,147$ και $R^2 = 0,208$ αντίστοιχα, $P > 0.4$, multiple regression analysis).



Εικόνα 3.28. Επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα των ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα με διαφορετική εκλεκτικότητα ως προς την αναστολή των ισοενζύμων της κυκλοοξυγενάσης (COX). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος + τυπική απόκλιση (εκλεκτικοί αναστολείς της COX-1 $n = 3$, μη εκλεκτικοί αναστολείς $n = 3$, και εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 $n = 3$).

Συμπέρασμα

Τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ ή/και την παρακεταμόλη ήταν υψηλότερα από τις αντίστοιχες τιμές στα υγιή άτομα, ενώ στο ολικό αίμα δεν παρατηρήθηκε διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων. Τα επίπεδα ισταμίνης τόσο στο πλάσμα όσο και στο ολικό αίμα ήταν ανεξάρτητα του φύλου και της ηλικίας του ασθενούς, καθώς

και της παρουσίας ή όχι συννοσηροτήτων. Παρομοίως, τα επίπεδα ισταμίνης δε συνδέθηκαν με τα κλινικά χαρακτηριστικά της αντίδρασης.

Ωστόσο, τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα, αλλά όχι στο αίμα, διαφοροποιήθηκαν ανάλογα με το αν είχαν ενοχοποιηθεί ένα μόνο ή πολλαπλά διαφορετικά ΜΣΑΦ για την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Συγκεκριμένα, σε αντίθεση με τους ασθενείς που ανέφεραν αντιδράσεις σε πολλαπλά ΜΣΑΦ, οι ασθενείς που ανέφεραν αντίδραση υπερευαισθησίας σε ένα μόνο ΜΣΑΦ παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές.

Τέλος, τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα, αλλά όχι στο ολικό αίμα, συσχετίστηκαν με την εκλεκτικότητα των ενοχοποιούμενων φαρμάκων ως προς την αναστολή των ισοενζύμων COX. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-1 παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα ισταμίνης από εκείνους που ανέφεραν ότι αντέδρασαν σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2.

Ερώτημα 3: Ποια είναι τα χαρακτηριστικά των ασθενών που εμφάνισαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιείχαν σύμπλοκα πλατίνας και υποβλήθηκαν σε απευαισθητοποίηση; Σε αυτούς τους ασθενείς, είναι τα επίπεδα ισταμίνης συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα των ασθενών που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ;

3.3. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΠΛΑΤΙΝΑΣ

3.3.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών με καρκίνο

Η ομάδα αυτή αποτελείτο από 6 άνδρες και 7 γυναίκες (Πίνακας 3.6) με διάμεσο ηλικία 65,5 έτη (εύρος 58-76 έτη) και 59,0 έτη (εύρος 46-70 έτη) αντίστοιχα και 63,0 έτη (εύρος 46-76 έτη) για το σύνολο της ομάδας. Μεταξύ αυτών, 8 ασθενείς (61,5%) είχαν εμφανίσει αντίδραση υπερευαισθησίας στην καρβοπλατίνη, 3 (23,1%) στη σισπλατίνη και 2 (15,4%) στην οξαλιπλατίνη (Πίνακας 3.6). Στην πλειονότητα τους, οι κλινικές εκδηλώσεις κατά την αντίδραση υπερευαισθησίας περιελάμβαναν συμπτώματα από το δέρμα και από το αναπνευστικό σύστημα, ενώ για 1 ασθενή δεν ήταν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την εκδήλωση της αντίδρασης (Πίνακας 3.6). Επτά ασθενείς (53,8%) ακολουθούσαν αγωγή για καρκίνους του πνεύμονα, 3 (23,1%) για γυναικολογικούς καρκίνους και 3 (23,1%) για άλλες μορφές καρκίνου. Πέντε (38,5%) από τους ασθενείς είχαν υποβληθεί κατά το παρελθόν σε χημειοθεραπεία που περιλάμβανε σύμπλοκα πλατίνας, ενώ για 1 άτομο (7,7%) δεν ήταν διαθέσιμες σχετικές πληροφορίες (Πίνακας 3.6). Τέλος, σε 4 (30,8%) ασθενείς η αντινεοπλασματική αγωγή χορηγήθηκε για μεταστατική νόσο, ενώ σε 9 (69,2%) για πρωτογενή εστία (Πίνακας 3.6).

Πίνακας 3.6. Συχνότητα των χαρακτηριστικών των ασθενών με καρκίνο που εκδήλωσαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε σύμπλοκα πλατίνας.

Χαρακτηριστικό	Αριθμός ασθενών (ποσοστό επί του συνόλου)
Φύλο	
Άνδρες	6 (46,2%)
Γυναίκες	7 (53,8%)
Υπεύθυνο φάρμακο	
Καρβοπλατίνη	8 (61,5%)
Σισπλατίνη	3 (23,1%)
Οξαλιπλατίνη	2 (15,4%)
Είδος καρκίνου	
Πνεύμονα	7 (53,8%)
Γυναικολογικός	3 (23,1%)
Άλλος	3 (23,1%)
Μετάσταση	
Ναι	4 (30,8%)
Όχι	9 (69,2%)
Κλινικές εκδηλώσεις	
Δερματικά και αναπνευστικά συμπτώματα μόνο	4 (30,8%)
Δερματικά, αναπνευστικά και άλλα συμπτώματα	6 (46,2%)
Δερματικά ή αναπνευστικά και άλλα συμπτώματα (Μη διαθέσιμα στοιχεία)	2 (15,4%) 1 (7,7%)
Θεραπεία με σύμπλοκα πλατίνας στο παρελθόν	
Ναι	5 (38,5%)
Όχι	7 (53,8%)
(Μη διαθέσιμα στοιχεία)	1 (7,7%)

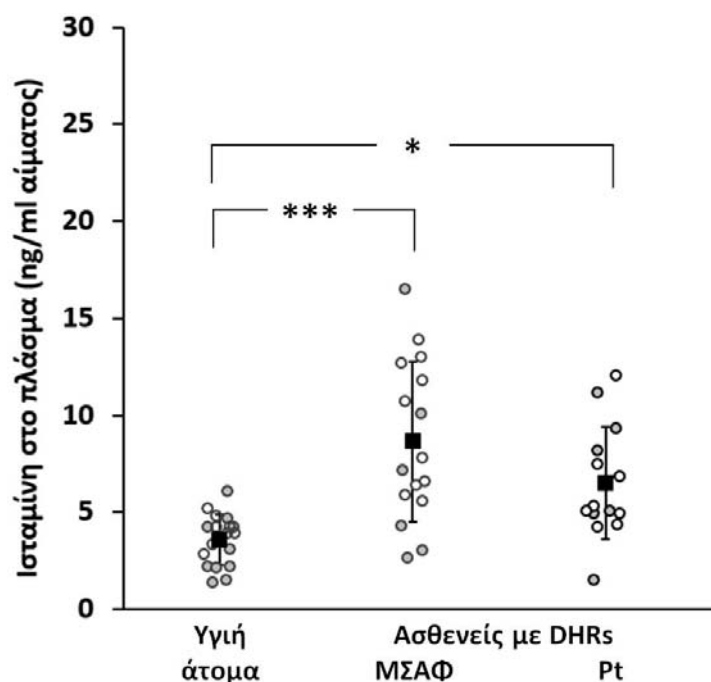
3.3.2. Βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με καρκίνο

Τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών πριν και μετά την απευαισθητοποίηση παρατίθενται στον Πίνακα 3.7. Τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα (πριν την έναρξη της απευαισθητοποίησης) διέφεραν σημαντικά ($P < 0.001$, ANOVA) μεταξύ των υγιών ατόμων ($3,61 \pm 1,32$ ng/ml αίματος, $n = 18$), των καρκινοπαθών ($6,07 \pm 2,51$ ng/ml αίματος, $n = 13$) και των ασθενών με DHRs σε ΜΣΑΦ ($8,66 \pm 4,13$ ng/ml αίματος, $n = 13$) (Εικόνα 3.29).

Πίνακας 3.7. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με καρκίνο πριν και μετά την απευαισθητοποίηση.

Κωδικός ασθενούς	Επίπεδα ισταμίνης (ng/ml ολικού αίματος)	
	Πριν την απευαισθητοποίηση	Μετά την απευαισθητοποίηση
1X	9,38	9,38
2X	4,42	<i>Δεν προσδιορίστηκε</i>
3X	7,51	14,07
4X	11,18	11,18
5X	8,24	8,24
6X	1,56	4,59
7X	4,30	6,37
8X	4,95	5,75
9X	5,12	5,84
10X	5,38	<i>Δεν προσδιορίστηκε</i>
11X	5,12	6,56
12X	6,86	8,89
13X	4,95	6,55

Από την post hoc ανάλυση προέκυψε ότι τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των καρκινοπαθών ήταν υψηλότερα από τα αντίστοιχα των υγιών ατόμων ($P < 0.05$, Dunnett's T3 test), αλλά δε διέφεραν σημαντικά σε σχέση με τα επίπεδα ισταμίνης στους ασθενείς με DHRs σε ΜΣΑΦ ($P > 0.1$, Dunnett's T3 test) (Εικόνα 3.29).



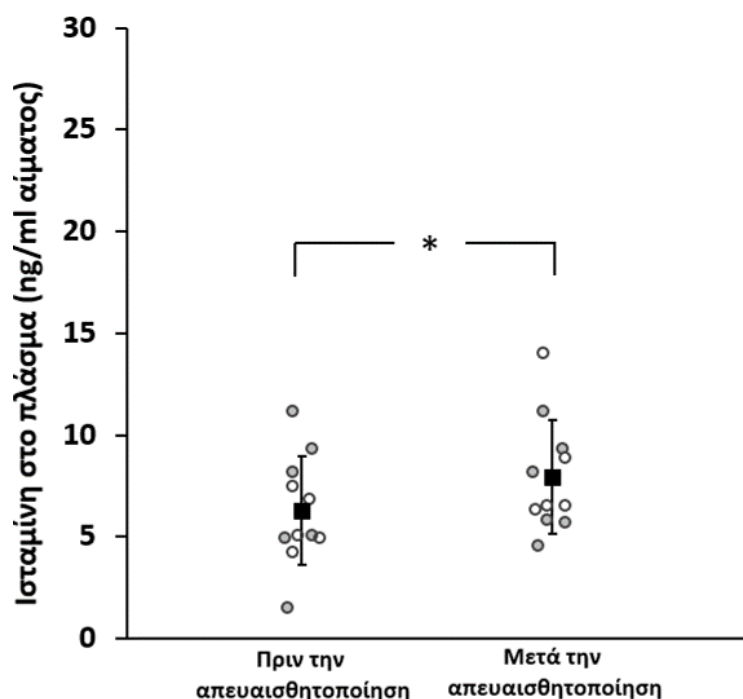
Εικόνα 3.29. Βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα υγιών εθελοντών, ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (DHRs) σε ΜΣΑΦ και των καρκινοπαθών που είχαν εκδηλώσει DHRs σε σύμπλοκα πλατίνας (Pt). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση. Οι σκουρόχρωμοι κύκλοι αντιστοιχούν στους άντρες και οι ανοιχτόχρωμοι στις γυναίκες. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, Dunnett's T3 test (υγιή άτομα $n = 18$, ασθενείς με DHRs σε ΜΣΑΦ $n = 16$ και σε σύμπλοκα πλατίνας $n = 13$).

Τα επίπεδα ισταμίνης πριν την απευαισθητοποίηση ήταν ανεξάρτητα της ηλικίας (Pearson $r = 0,365$, $P > 0.2$) και του φύλου ($P > 0.4$, Mann-Whitney U test) των ασθενών, και δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με διαφορετικούς τύπους καρκίνου ($P > 0.8$, Kruskal-Wallis test) ή μεταξύ εκείνων που είχαν εμφανίσει ή όχι μετάσταση ($P > 0.5$, Mann-Whitney U test). Επίσης, οι βασικές τιμές ισταμίνης δεν συνδέθηκαν με τις κλινικές εκδηλώσεις της αντίδρασης ($P > 0.4$, Kruskal-Wallis test) και ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ασθενών που εκδήλωσαν και εκείνων που δεν εκδήλωσαν αντίδραση κατά την απευαισθητοποίηση ($P > 0.5$, Mann-Whitney U test). Επιπρόσθετα, τα επίπεδα ισταμίνης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν διαφορετικό παράγωγο πλατίνας ($P > 0.9$, Kruskal-Wallis test) ή μεταξύ εκείνων που είχαν και εκείνων που δεν είχαν υποβληθεί

σε θεραπεία με σύμπλοκα πλατίνας στο παρελθόν ($P > 0.1$, Mann-Whitney U test). Τέλος, τα επίπεδα της ισταμίνης πριν την απευαισθητοποίηση δεν παρουσίασαν συσχέτιση με τον κύκλο θεραπείας στον οποίο εμφανίστηκε η αντίδραση (Spearman's $\rho = 0,215$, $P > 0.5$).

3.3.3. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα μετά την απευαισθητοποίηση

Τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα μετά την απευαισθητοποίηση ($7,95 \pm 2,79$ ng/ml αίματος, $n = 11$) ήταν υψηλότερα ($P < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test) από τα αντίστοιχα πριν την απευαισθητοποίηση ($6,29 \pm 2,68$ ng/ml αίματος, $n = 11$) (Εικόνα 3.30), ενώ οι παραπάνω τιμές παρουσίασαν σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ τους (Spearman's $\rho = 0,858$, $P < 0.01$).



Εικόνα 3.30. Επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με καρκίνο πριν και μετά την απευαισθητοποίηση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 11$). Οι σκουρόχρωμοι κύκλοι αντιστοιχούν στους άντρες και οι ανοιχτόχρωμοι στις γυναίκες. * $P < 0.05$, Wilcoxon signed rank test.

Συγκριτικά με τα βασικά επίπεδα στο πλάσμα, σημαντική αύξηση των επιπέδων ισταμίνης μετά την απευαισθητοποίηση παρουσίασαν οι γυναίκες ($P < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test), οι ασθενείς που δεν είχαν μεταστάσεις ($P < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test), καθώς επίσης και εκείνοι που δεν είχαν εκτεθεί σε παράγωγα πλατίνας στο παρελθόν ($P < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test) (Πίνακας 3.8). Σε αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα ισταμίνης μετά τη απευαισθητοποίηση εμφάνισαν συσχέτιση με τον κύκλο της χημειοθεραπείας στον οποίο είχε εκδηλωθεί η αντίδραση (Spearman's $\rho = 0,975$, $P < 0.01$).

Είναι αξιοσημείωτο ότι στους ασθενείς που δεν είχαν εκτεθεί σε σύμπλοκα πλατίνας στο παρελθόν, η αντίδραση υπερευαισθησίας εμφανίστηκε σε πιο προχωρημένο επαναλαμβανόμενο κύκλο χημειοθεραπείας (διάμεσος 4, εύρος 2-8, $n = 6$) σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με παράγωγα πλατίνας στο παρελθόν (διάμεσος 2, εύρος 1-5, $n = 5$).

Πίνακας 3.8. Επίπεδα σημαντικότητας (P) της αύξησης ισταμίνης στο πλάσμα των καρκινοπαθών μετά την απευαισθητοποίηση.

Υποομάδα	Wilcoxon signed-rank test
Άνδρες	$Z = 1,604$, $P > 0.1$
Γυναίκες	$Z = 2,023$, $P < 0.05$
Ασθενείς με μετάσταση	$Z = 1,000$, $P > 0.3$
Ασθενείς χωρίς μετάσταση	$Z = 2,366$, $P < 0.05$
Αντίδραση κατά την απευαισθητοποίηση	$Z = 1,342$, $P > 0.1$
Χωρίς αντίδραση κατά την απευαισθητοποίηση	$Z = 2,201$, $P < 0.05$
Παλαιότερη θεραπεία με παράγωγα πλατίνας	$Z = 1,342$, $P > 0.1$
Πρώτη θεραπεία με παράγωγα πλατίνας	$Z = 2,201$, $P < 0.05$

3.3.4. Επίπεδα ισταμίνης σε ασθενείς που εκδήλωσαν αντίδραση υπερευαισθησίας κατά την απευαισθητοποίηση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα σύμπλοκα πλατίνας κατά την απευαισθητοποίηση εκδηλώθηκαν κυρίως στους ασθενείς νεότερης ηλικίας (partial eta-squared effect size $\eta_p^2 = 0,567$), ενώ παρατηρήθηκε μη σημαντική αύξηση των τιμών της ισταμίνης 20 min μετά την αντίδραση ($P > 0.2$, Wilcoxon signed-rank test) και στο τέλος της απευαισθητοποίησης ($P > 0.1$, Wilcoxon signed-rank test).

Αντίθετα, οι ασθενείς που δεν εκδήλωσαν αντίδραση κατά την απευαισθητοποίηση εμφάνισαν σημαντική αύξηση των επιπέδων ισταμίνης στο τέλος της διαδικασίας ($P < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test). Οι αυξήσεις των επιπέδων ισταμίνης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($P > 0.4$, Mann-Whitney U test). Επιπρόσθετα, στην υποομάδα των ασθενών που δεν εκδήλωσαν αντίδραση υπερευαισθησίας στα σύμπλοκα πλατίνας κατά την απευαισθητοποίηση, τα επίπεδα της ισταμίνης πριν και μετά τη διαδικασία παρουσίασαν συσχέτιση μεταξύ τους (Pearson $r = 0,760$, $P < 0.05$), σε αντίθεση με την υποομάδα που εκδήλωσε αντίδραση (Spearman's $\rho = 0,500$, $P > 0.6$).

Συμπέρασμα

Τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των καρκινοπαθών που παρουσίασαν αντίδραση υπερευαισθησίας σε χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιείχαν σύμπλοκα πλατίνας ήταν υψηλότερα από τα επίπεδα των υγιών ατόμων, αλλά δε διέφεραν σημαντικά από τα αντίστοιχα βασικά επίπεδα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ. Στους ασθενείς αυτούς, τα επίπεδα ισταμίνης πριν την απευαισθητοποίηση ήταν ανεξάρτητα του φύλου, της ηλικίας, του είδους του καρκίνου, της θεραπευτικής

αγωγής, της κλινικής εκδήλωσης της αντίδρασης, της εκδήλωσης ή όχι μετάστασης και της προηγούμενης έκθεσης σε παράγωγα πλατίνας. Επιπλέον, οι τιμές της ισταμίνης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων που εκδήλωσαν και εκείνων που δεν εκδήλωσαν αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της απευαισθητοποίησης. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα με τον κύκλο της χημειοθεραπείας στον οποίο εκδηλώθηκε η αντίδραση.

Μετά την ευαισθητοποίηση, παρατηρήθηκε διαφορική αύξηση των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα. Συγκεκριμένα, σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές πριν την απευαισθητοποίηση, αύξηση των επιπέδων της ισταμίνης μετά την απευαισθητοποίηση παρουσίασαν οι γυναίκες, οι ασθενείς που δεν εκδήλωσαν αντίδραση κατά την απευαισθητοποίηση, εκείνοι που δεν είχαν μεταστάσεις, καθώς και οι ασθενείς που δεν είχαν εκτεθεί στο παρελθόν σε παράγωγα πλατίνας. Σε αυτή την υποομάδα τα επίπεδα ισταμίνης συσχετίστηκαν με τον κύκλο της θεραπείας στον οποίο εμφανίστηκε η αντίδραση.

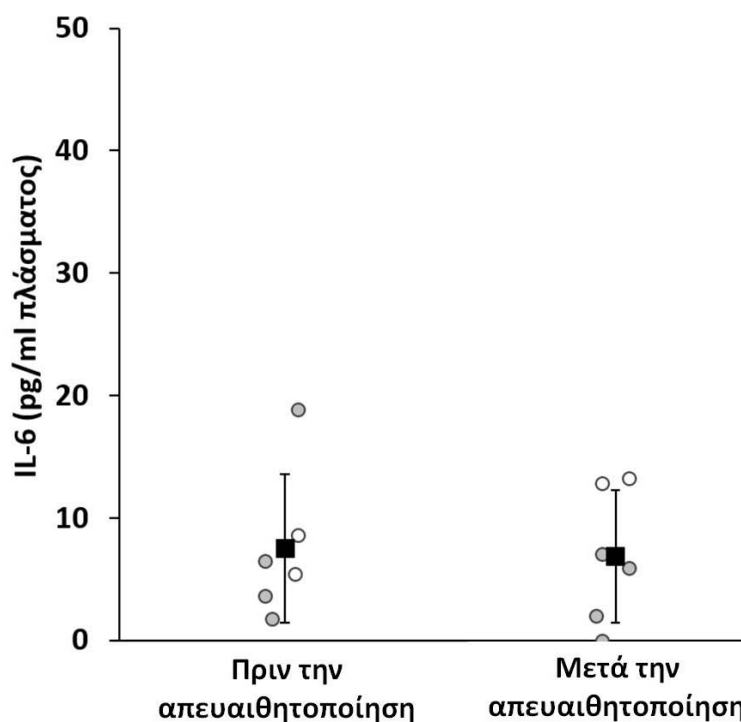
3.4. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Ο προσδιορισμός των κυτταροκινών IL-6 και TNFα στο πλάσμα είχε στόχο την πιλοτική αξιολόγηση του φλεγμονώδους προφίλ των ασθενών με DHRs.

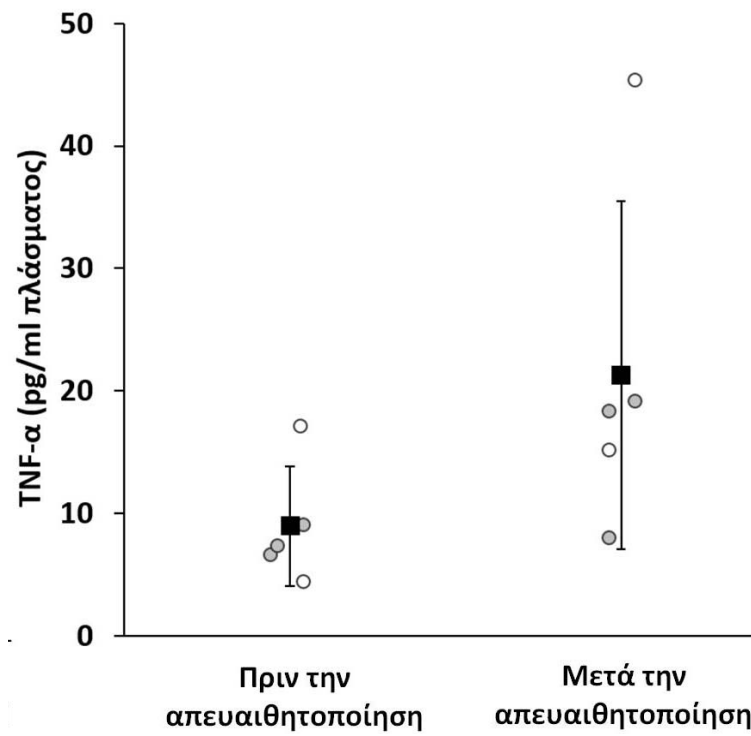
Όσον αφορά τις αναφερόμενες DHRs στα ΜΣΑΦ, επιλέχθηκαν δείγματα πλάσματος ασθενών με DHRs σε εκλεκτικούς αναστολείς του ισοενζύμου COX-1. Ωστόσο, λόγω του πολύ μικρού μεγέθους του δείγματος και της μεγάλης ετερογένειας των αποτελεσμάτων, δεν ήταν εφικτή η εξαγωγή οποιουδήποτε συμπεράσματος.

Όσον αφορά τις DHRs στα σύμπλοκα πλατίνας, τα επίπεδα της IL-6 και του TNFα προσδιορίστηκαν σε δείγματα πλάσματος 6 και 5

ασθενών με καρκίνο αντίστοιχα. Τα επίπεδα της IL-6 δε μεταβλήθηκαν (Εικόνα 3.31), ενώ τα επίπεδα του TNFα (Εικόνα 3.32) έδειξαν τάση αύξησης μετά την απευαισθητοποίηση. Ο εξαιρετικά μικρός αριθμός των δειγμάτων δεν επέτρεψε την περαιτέρω διερεύνηση και σε αυτή την περίπτωση.



Εικόνα 3.31. Επίπεδα της ιντερευκίνης (IL)-6 στο πλάσμα ασθενών με καρκίνο που είχαν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε σύμπλοκα πλατίνας και υποβλήθηκαν σε απευαισθητοποίηση ($n = 6$).



Εικόνα 3.32. Επίπεδα του ογκονεκρωτικού παράγοντα (TNF) α στο πλάσμα καρκινοπαθών που είχαν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε σύμπλοκα πλατίνας και υποβλήθηκαν σε απευαισθητοποίηση ($n = 5$).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες DHRs στην Ελλάδα (Makris *et al.*, 2017) και σε άλλες χώρες (Doña *et al.*, 2012). Η ποικιλομορφία που χαρακτηρίζει την κλινική τους εικόνα δυσχεραίνει την ταξινόμησή τους (Blanca-López *et al.*, 2018), η οποία παρουσιάζει ασυμφωνίες και δεν είναι καθολικά αποδεκτή (Caimmi *et al.*, 2012 · Demir *et al.*, 2015 · Arikoglu *et al.*, 2017). Η ετερογένεια αυτή αντανakλά την πολυπλοκότητα των υποκείμενων μηχανισμών (Blanca-López *et al.*, 2019) και τη διαφορετικότητα των ΜΣΑΦ (Vane and Botting, 1998 · Vane *et al.*, 1998 · Wöhrli, 2018). Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την έλλειψη ειδικών και ευαίσθητων διαγνωστικών δοκιμασιών καθιστούν την αποσαφήνιση των υποκείμενων μηχανισμών, τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των DHRs στα ΜΣΑΦ δύσκολη (De Weck *et al.*, 2009 · Kowalski *et al.*, 2013 · Demoly *et al.*, 2014 · Blanca-López *et al.*, 2018).

Η συμμετοχή της ισταμίνης στην πορεία των αλλεργικών αντιδράσεων έχει καταγραφεί εδώ και δεκαετίες (Dale and Laidlaw, 1910 · Becker *et al.*, 1973 · Yamaguchi *et al.*, 1999 · Tiligada and Ennis, 2018). Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει γνωστός ο ρόλος της στη ρύθμιση της διαφοροποίησης και απόκρισης των στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος (Εικόνα 1.20) (O'Mahony *et al.*, 2011 · Gschwandtner *et al.*, 2012) και στη χρόνια φλεγμονή (Εικόνα 1.21) (Ling *et al.*, 2004 · Dijkstra *et al.*, 2007). Επιπρόσθετα, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν την εμπλοκή της στην ανάπτυξη ανοχής έναντι αλλεργιογόνων (Chliva *et al.*, 2015). Παρόλα αυτά, ο ρόλος της ως αιτιολογικός παράγοντας των DHRs δεν έχει μελετηθεί αρκετά ώστε να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Ο σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διερεύνηση της σχέσης της ισταμίνης με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ. Ο

πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από ασθενείς, οι οποίοι είχαν αναφέρει μία ή περισσότερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ (Πίνακες 2.1 και 2.2), στο περιφερικό αίμα των οποίων έγινε προσδιορισμός των επιπέδων ισταμίνης (Πίνακας 3.4).

Ο προσδιορισμός των επιπέδων ισταμίνης στο αίμα πραγματοποιήθηκε με φθοριομετρική μέθοδο (Shore *et al.*, 1959), προσαρμοσμένη στις σύγχρονες συνθήκες λειτουργίας ενός εργαστηρίου (Tiligada *et al.*, 2000) και στις συνθήκες της παρούσας εργασίας (Εικόνες 2.1-2.3). Η συγκεκριμένη μέθοδος αποτελεί μια από τις πλέον αξιόπιστες, ευαίσθητες και ειδικές για την απομόνωση και την ποσοτικοποίηση της ισταμίνης στο ολικό περιφερικό αίμα, το πλάσμα και σε διάφορους ιστούς (Tiligada *et al.*, 2000). Η μέθοδος χρησιμοποιείται, γενικά, για *N*-μη υποκατεστημένες ιμιδαζολαιθυλαμίνες, ενώ η παρουσία άλλων βιογενών αμινών δεν προκαλεί παρεμβολές, καθώς το φθορίζον παράγωγο αυτών δεν ανιχνεύεται στις συγκεκριμένες κορυφές του φάσματος (Shore *et al.*, 1959).

Δεδομένου ότι η αναφερόμενη αντίδραση στα ΜΣΑΦ είχε συμβεί κατά το παρελθόν, τα επίπεδα ισταμίνης στο αίμα των ασθενών που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ θεωρήθηκαν ότι ήταν αντιπροσωπευτικά των βασικών επιπέδων της κυκλοφορούσας ισταμίνης στα άτομα αυτά. Ένας περιορισμός είναι ότι δεν ήταν διαθέσιμα στοιχεία για τα επίπεδα ισταμίνης στο αίμα των ασθενών αυτών πριν την εκδήλωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας. Για λόγους σύγκρισης προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ισταμίνης (Πίνακας 3.1) σε μια ομάδα υγιών ατόμων (Πίνακας 2.3).

Επιπλέον, σε μία ομάδα θετικού ελέγχου εντάχθηκαν ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι είχαν εμφανίσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που περιείχαν σύμπλοκα πλατίνας, και υποβάλλονταν σε απευαισθητοποίηση (Πίνακες 2.4 και 2.5). Τα

παράγωγα πλατίνας αποτελούν, επίσης, συχνή αιτία εκδήλωσης DHRs (Caiado and Castells, 2015) με γνωστό, ωστόσο, μηχανισμό, ο οποίος είναι συνήθως ανοσολογικός και μεσολαβούμενος από την IgE (Madrigal-Burgaleta *et al.*, 2013 · Caiado and Picard, 2014 · Iwamoto *et al.*, 2014). Στους ασθενείς αυτούς προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ισταμίνης στο αίμα πριν και μετά την απευαισθητοποίηση (Πίνακας 3.7), καθώς και μετά την αντίδραση κατά την απευαισθητοποίηση, στις περιπτώσεις όπου αυτή εκδηλώθηκε. Τα επίπεδα ισταμίνης πριν την απευαισθητοποίηση θεωρήθηκαν, κατά αντιστοιχία με τους ασθενείς με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ, βασικά για τον συγκεκριμένο πληθυσμό, καθώς η χρονική στιγμή λήψης του δείγματος απείχε από το χρόνο της αντίδρασης υπερευαισθησίας. Και σε αυτή την περίπτωση δεν υπήρχαν πληροφορίες για τα επίπεδα ισταμίνης στο αίμα των ασθενών πριν την εκδήλωση της αντίδρασης ή/και πριν την εκδήλωση της νόσου. Ωστόσο, η μελέτη των μεταβολών στο βιολογικό υπόστρωμα των καρκινοπαθών, πριν και μετά την εκδήλωση της νόσου ή/και της αντίδρασης, και η διερεύνηση της συμμετοχής της ισταμίνης σε αυτές αποτελούν ενδιαφέροντα ερευνητικά ερωτήματα που, όμως, δεν εντάσσονται στο σκοπό αυτής της εργασίας.

Εκτός των παραπάνω, υπάρχουν και άλλοι περιορισμοί που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σχετικά με την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αρχικά, το μέγεθος του δείγματος ήταν σχετικά μικρό. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα αποτελούν σημαντικό πρώτο βήμα για τον σχεδιασμό μιας μελλοντικής, ευρύτερης σχετικής διερεύνησης προκειμένου να ληφθούν ασφαλή συμπεράσματα. Επιπλέον, η μελέτη ήταν αναδρομική και αφορούσε αναφερόμενες και όχι διαγνωσμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ενώ ο χρόνος που είχε μεσολαβήσει από την εκδήλωση έως τη μελέτη της αντίδρασης ήταν, σε κάποιες

περιπτώσεις μεγάλος (Πίνακας 2.2). Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο σφαλμάτων κατά την καταγραφή των σχετικών πληροφοριών και του ιστορικού της αντίδρασης (Adebiyi, 2010).

Παρά τις προαναφερθείσες αδυναμίες της, έχει ιδιαίτερη σημασία το ό,τι η μελέτη αυτή αφορά *πραγματικά δεδομένα* που έχουν συλλεχθεί στο πλαίσιο της ρουτίνας μιας μονάδας αλλεργιολογίας τριτοβάθμιου νοσοκομείου (Evans, 2019).

Τα αποτελέσματα έδειξαν, για πρώτη φορά, ότι, συγκριτικά με τα υγιή άτομα, τα βασικά επίπεδα ισταμίνης είναι αυξημένα στο πλάσμα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ, αλλά και σε ασθενείς με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που περιέχουν σύμπλοκα πλατίνης (Εικόνα 3.29). Όσον αφορά τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ, τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών συσχετίστηκαν με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των ενοχοποιούμενων φαρμάκων και, συγκεκριμένα, με την εκλεκτικότητα τους για την αναστολή των ισοενζύμων COX (Εικόνα 3.27).

Κατά τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ, οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις ήταν από το δέρμα (Πίνακας 3.3), όπως αναφέρεται και στην υπάρχουσα βιβλιογραφία (Doña *et al.*, 2011 · Chaudhry *et al.*, 2012). Η διάμεση ηλικία των ασθενών που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ ήταν 51 έτη και στην πλειονότητα ήταν γυναίκες (Πίνακας 3.2). Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία, όπου το γυναικείο φύλο και η μέση ηλικία αναφέρονται ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση DHRs σε ΜΣΑΦ (Chaudhry *et al.*, 2012 · Demir *et al.*, 2015).

Το συχνότερα ενοχοποιούμενο φάρμακο ήταν η ASA (Εικόνες 3.7-3.10). Σημειώνεται ότι η συχνότητα των ενοχοποιούμενων φαρμάκων

που προέκυψε από την ανάλυση των δεδομένων στη μελέτη αυτή, αλλά και οι τιμές που αναφέρονται στη βιβλιογραφία αντανακλούν, σε μεγάλο βαθμό, τις συνήθειες συνταγογράφησης και λήψης ΜΣΑΦ σε κάθε υπό μελέτη πληθυσμό (Doña *et al.*, 2011 · Chaudhry *et al.*, 2012 · Klar *et al.*, 2019). Η απουσία συστηματικών μελετών ευρείας κλίμακας που να διερευνούν τη συχνότητα πρόκλησης αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε φάρμακα γενικότερα, λαμβάνοντας υπόψη την κατανάλωση των ενοχοποιούμενων ή/και υπαίτιων φαρμάκων, περιορίζει την εξαγωγή χρήσιμων και αξιόπιστων συμπερασμάτων στο πεδίο αυτό.

Τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα ήταν ανεξάρτητα του φύλου και της ηλικίας, τόσο στους υγιείς εθελοντές (Εικόνες 3.2 και 3.5) όσο και στους ασθενείς με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ (Εικόνες 3.14 και 3.17). Στους ασθενείς, τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα ήταν παρόμοια μεταξύ των υποομάδων που ανέφεραν και εκείνων που δεν ανέφεραν χρόνια υποκείμενα νοσήματα (Εικόνα 3.19). Οι παράμετροι αυτές, επιπλέον, δεν είχαν συνδυαστική επίδραση στα επίπεδα της ισταμίνης. Επίσης, τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα δεν ήταν διαφορετικά μεταξύ των ατόμων με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις (Εικόνα 3.23) και διαφορετικούς χρόνους έναρξης της DHR (Εικόνα 3.21) ή μεταξύ εκείνων που ανέφεραν μεμονωμένες και εκείνων που ανέφεραν πολλαπλές αντιδράσεις (Εικόνα 3.25). Οι κλινικές εκδηλώσεις και ο αριθμός των αντιδράσεων δεν είχαν συνδυαστική επίδραση στα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα. Επιπλέον, τα επίπεδα ισταμίνης δε συσχετίστηκαν με το χρονικό διάστημα που είχε μεσολαβήσει μεταξύ της αντίδρασης και της αιμοληψίας.

Στους ασθενείς με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα παράγωγα πλατίνας (Πίνακες 2.4-2.5), τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα

ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών με διαφορετικούς τύπους καρκίνου και εκείνων που είχαν εμφανίσει ή όχι μετάσταση. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα ισταμίνης μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα, καθώς και μεταξύ των ατόμων που είχαν ή δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με σύμπλοκα πλατίνας κατά το παρελθόν ή μεταξύ αυτών που εκδήλωσαν ή δεν εκδήλωσαν DHR κατά την απευαισθητοποίηση. Επιπρόσθετα, τα βασικά επίπεδα ισταμίνης ήταν ανεξάρτητα του κύκλου χορήγησης στον οποίο εκδηλώθηκε η αντίδραση. Συνολικά, τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα δε συσχετίστηκαν με τα ατομικά χαρακτηριστικά και με τα χαρακτηριστικά της αντίδρασης, ούτε στους ασθενείς με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ ούτε σε εκείνους με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε παράγωγα πλατίνας. Επιπλέον, στους τελευταίους τα επίπεδα της ισταμίνης ήταν ανεξάρτητα του προφίλ της νόσου.

Τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ ήταν υψηλότερα από τα αντίστοιχα επίπεδα των υγιών εθελοντών (Εικόνα 3.11). Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η διαφορά παρουσιάστηκε μεταξύ των ασθενών που ανέφεραν μεμονωμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας και των υγιών ατόμων (Εικόνα 3.25). Αντίθετα, τα επίπεδα ισταμίνης στα άτομα που ανέφεραν πολλαπλές αντιδράσεις δε διέφεραν σημαντικά ούτε από αυτά των υγιών ατόμων ούτε από αυτά των ασθενών με μεμονωμένες αντιδράσεις (Εικόνα 3.25). Το αποτέλεσμα αυτό αποτελεί, πιθανώς, ένδειξη των διαφορετικών υποκείμενων μηχανισμών που διέπουν τους διάφορους τύπους αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ (Πίνακας 1.4).

Δεδομένου ότι οι SRs θεωρούνται ανοσολογικής αιτιολογίας ενώ οι CIs αποδίδονται στο φαρμακολογικό μηχανισμό των ΜΣΑΦ (Πίνακας

1.4) (Kowalski *et al.*, 2011 · Kowalski *et al.*, 2013 · Blanca-López *et al.*, 2017), θα μπορούσε να προταθεί ότι η ισταμίνη παρεμβαίνει ή διαμορφώνει τους ανοσολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στις SRs, ενώ δεν συμμετέχει στις μη ανοσολογικής αιτιολογίας CIs. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να ερμηνευτούν με ιδιαίτερη προσοχή, καθώς οι αντιδράσεις ήταν αναφερόμενες και όχι διαγνωσμένες. Επιπλέον, δεν υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών ώστε να διαπιστωθεί εάν οι ασθενείς που κατατάχθηκαν στους SRs παρουσίασαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας και σε άλλα ΜΣΑΦ μετά την ένταξή τους στη μελέτη.

Παρόμοια με τους ασθενείς με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ, αυξημένα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα σε σχέση με τους υγιείς εμφάνισαν και οι καρκινοπαθείς με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε σύμπλοκα πλατίνας που υποβάλλονταν σε απευαισθητοποίηση (Εικόνα 3.29). Ωστόσο, στην περίπτωση αυτή χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς είναι γνωστό ότι η ισταμίνη εμπλέκεται στην πρόοδο διαφόρων τύπων καρκίνου, μεταξύ των οποίων ο καρκίνος του μαστού και του πνεύμονα. Ιδιαίτερα, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα ασθενών με καρκίνο του μαστού (Medina *et al.*, 2013). Επομένως, δε μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο τα επίπεδα ισταμίνης αυτών των ατόμων να ήταν ήδη αυξημένα λόγω της νόσου, πριν να εκδηλώσουν αντίδραση υπερευαισθησίας. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι στους ασθενείς αυτής της ομάδας παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα μετά το πέρας της απευαισθητοποίησης και, συγκεκριμένα, στις γυναίκες, στους ασθενείς που δεν είχαν μεταστάσεις, στους ασθενείς που δεν εκδήλωσαν αντίδραση υπερευαισθησίας κατά την απευαισθητοποίηση και σε εκείνους που δεν είχαν εκτεθεί σε παράγωγα πλατίνας στο παρελθόν

(Πίνακας 3.8). Στους ασθενείς αυτούς, τα επίπεδα ισταμίνης μετά το πέρας της απευαισθητοποίησης συσχετίστηκαν με τον κύκλο στον οποίο εκδηλώθηκε η αντίδραση. Επιπλέον, στους ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με σύμπλοκα πλατίνας στο παρελθόν, η αντίδραση υπερευαισθησίας είχε εκδηλωθεί σε πιο προχωρημένο κύκλο θεραπείας, σε σχέση με εκείνους που είχαν εκτεθεί σε παράγωγα πλατίνας στο παρελθόν. Οι παρατηρήσεις αυτές συνάδουν με τη βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία ο κίνδυνος για την εμφάνιση αντίδρασης υπερευαισθησίας αυξάνεται με την πρόοδο των κύκλων χημειοθεραπείας (Markman *et al.*, 1999 · Confino-Cohen *et al.*, 2005 · Koshiba *et al.*, 2009).

Οι μηχανισμοί που διέπουν τη διεργασία της απευαισθητοποίησης και τη διαφορική αύξηση των επιπέδων ισταμίνης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Ωστόσο, τα αυξημένα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών που δεν εμφάνισαν αντίδραση υπερευαισθησίας κατά την απευαισθητοποίηση υποδεικνύουν τη συνεισφορά της ισταμίνης στην ανάπτυξη ανοχής. Πράγματι, μικρές ποσότητες αντιγόνου, χαμηλότερες από το όριο ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων και βασεόφιλων κυττάρων, μπορεί να οδηγήσουν σε απελευθέρωση μικρών ποσοτήτων ισταμίνης που δεσμεύεται, πιθανώς στους υποδοχείς υψηλής συγγένειας και αναστέλλει την απελευθέρωσή της, μέσω παρακρινούς και/ή αυτοκρινούς δράσης (Εικόνα 1.21) (Fernandez *et al.*, 2008 · Hishinuma *et al.*, 2016). Σε άλλες περιπτώσεις, έχει φανεί ότι η απευαισθητοποίηση ή η έντονη έκθεση στο αλλεργιογόνο οδηγεί σε ανάπτυξη ανοχής ή οποία μεσολαβείται από αύξηση των επιπέδων ισταμίνης (Akdis, 2012). Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι οι αλλεργικοί μελισσοκόμοι που ξεπέρασαν την αλλεργία τους μετά από έντονη έκθεση στο δηλητήριο της μέλισσας (Chliva *et al.*, 2015). Στην περίπτωση αυτή, η ανάπτυξη ανοχής, όπως αποδεικνύεται

από τα αυξημένα επίπεδα της IgG4, συνοδεύεται από αύξηση της ισταμίνης του ορού (Chliva *et al.*, 2015). Εκτός αυτού, δε θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι ο ρυθμιστικός ρόλος της ισταμίνης στην ανάπτυξη ανοχής επιτυγχάνεται μέσω των Treg κυττάρων. Τα κύτταρα Treg αποτρέπουν την εκδήλωση αλλεργικών αντιδράσεων αναστέλλοντας την T_H2 απόκριση (Εικόνα 1.20) (Cottrez *et al.*, 2000) και είναι απαραίτητα για την επίτευξη και διατήρηση της ανοχής έναντι ειδικών αντιγόνων σε άτομα που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία (Akdis, 2012).

Τα αυξημένα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ (Εικόνα 3.11) είναι σε συμφωνία με τις λιγοστές υπάρχουσες σχετικές αναφορές, που αφορούν κυρίως κλινικές εκδηλώσεις επαγόμενες από την ASA. Συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με άσθμα επαγόμενο από την ASA (NERD) (Asad *et al.*, 1987) και σε ασθενείς με κνίδωση επαγόμενη από την ASA (NECD) (Asad *et al.*, 1987). Επιπλέον, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του μεταβολίτη της ισταμίνης N-μεθυλισταμίνη στα ούρα ασθενών με NECD, κατά την πρόκληση με ASA (Oosting *et al.*, 1990a).

Οι μηχανισμοί και οι παράγοντες που πιθανώς εμπλέκονται στην αύξηση των επιπέδων ισταμίνης στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ δεν είναι εύκολο να διευκρινιστούν προς το παρόν. Μια πιθανή εξήγηση είναι η αύξηση της σύνθεσης ή/και η μείωση του καταβολισμού της ισταμίνης. Γονιδιακές μελέτες παρέχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν αυτήν την υπόθεση. Για παράδειγμα, ο πολυμορφισμός 939A>G στην 3' μη μεταφραζόμενη περιοχή του γονιδίου της HNTM έχει συνδεθεί με μειωμένη ενεργότητα του ενζύμου και αυξημένη έκκριση ισταμίνης από τα βασεόφιλα σε Κορεάτες ασθενείς με NECD (Kim *et al.*, 2009). Επίσης, ο

πολυμορφισμός 16Met (rs10156191) του γονιδίου *ABP1* της DAO, που έχει συνδεθεί με μειωμένη ενεργότητα του ενζύμου στον ορό, παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα σε Καυκάσιους που έχουν εκδηλώσει CIs (Ayuso *et al.*, 2007 · Agúndez *et al.*, 2012). Από την άλλη, η σχέση των πολυμορφισμών του γονιδίου της HDC με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ δεν είναι ξεκάθαρη (Agúndez *et al.*, 2012). Εκτός αυτού, οι πολυμορφισμοί και οι παραλλαγές του αριθμού των αντιγράφων στα γονίδια των υποδοχέων της ισταμίνης δε φαίνεται να συνδέονται με τον κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ (Ayuso *et al.*, 2013).

Η κυτταρική προέλευση της ισταμίνης και οι παράμετροι που οδηγούν στην αύξηση των επιπέδων της στην κυκλοφορία βρίσκονται υπό διερεύνηση. Τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα, ως τα κυριότερα κύτταρα παραγωγής και αποθήκευσης ισταμίνης, είναι οι προφανείς πηγές. Ωστόσο, οι σχετικές έρευνες είναι περιορισμένες και τα ευρήματά τους είναι αντικρουόμενα. Ειδικές IgE έναντι ΜΣΑΦ έχουν αναφερθεί σποραδικά και για συγκεκριμένες μόνο ουσίες (Blanca *et al.*, 1989 · Zhu *et al.*, 1992 · Himly *et al.*, 2003 · Riemer *et al.*, 2010), ενώ τα αποτελέσματα αυτά δεν επαληθεύτηκαν σε άλλες έρευνες (Pham *et al.*, 2016). Χαρακτηριστικό παράδειγμα των αντιφάσεων αυτών είναι ότι σε μια μελέτη προέκυψε ότι η ASA ενισχύει τη μεσολαβούμενη από την IgE απελευθέρωση της ισταμίνης από τα βασεόφιλα κύτταρα σε ασθενείς με NECD (Matsuo *et al.*, 2013), ενώ άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι η αύξηση της έκκρισης της ισταμίνης από τα βασεόφιλα κύτταρα σε αυτούς τους ασθενείς δε μεσολαβείται από την IgE (Hsieh *et al.*, 2014). Η ίδια μελέτη υποστηρίζει, επίσης, ότι ο πολυμορφισμός -344C>T στον υποκινητή του γονιδίου της α υπομονάδας του υποδοχέα *FcεRI* (*FcεRIα*) δεν οδηγεί στην εκδήλωση NECD (Hsieh *et al.*, 2014). Αντίθετα, οι Bae και συνεργάτες αναγνωρίζουν τον συγκεκριμένο πολυμορφισμό

ως πιθανό αιτιολογικό παράγοντα για τη NECD (Bae *et al.*, 2007). Επιπλέον, η εργασία των Mita και συνεργατών δεν κατέληξε σε κάποιο ξεκάθαρο συμπέρασμα σχετικά με τη συμμετοχή της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων στη NERD (Mita *et al.*, 2001). Εξάλλου, η πιθανή αλληλεπίδραση των ΜΣΑΦ με τον υποδοχέα MRGPRX2 των μαστοκυττάρων (Εικόνα 1.11), που θα μπορούσε να οδηγήσει σε απελευθέρωση ισταμίνης χωρίς τη μεσολάβηση της IgE, δεν έχει διερευνηθεί εκτενώς (Navinés-Ferrer *et al.*, 2018).

Οι παραπάνω ασυμφωνίες είναι πιθανό να οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρει, στις γενετικές διαφορές μεταξύ των πληθυσμών ή/και στις διαφορετικές αναλυτικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται σε κάθε εργαστήριο. Ωστόσο, είναι ενδεικτικές της περιορισμένης γνώσης σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και τη συμμετοχή της ισταμίνης σε αυτές. Τέλος, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο εναλλακτικών πηγών προέλευσης της αυξημένης ισταμίνης, όπως τα λευκοκύτταρα (Wojnar *et al.*, 1980).

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα αυξημένα επίπεδα ισταμίνης συσχετίστηκαν με την εκλεκτικότητα των ενοχοποιούμενων ΜΣΑΦ για τα ισοένζυμα της COX (Εικόνα 3.27). Οι τιμές αυτές ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-1 σε σύγκριση με εκείνους που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 (Εικόνα 3.27). Έχει βρεθεί ότι τα μεταβολικά προϊόντα των μονοπατιών της LOX και της COX (Εικόνα 1.13) απελευθερώνονται σε διαφορετικές ποσότητες και σε διαφορετικούς χρόνους από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα κύτταρα στις αλλεργικές καταστάσεις (Bando *et al.*, 2017). Επιπρόσθετα, η απελευθέρωση των φλεγμονωδών μεσολαβητών ρυθμίζεται στα μαστοκύτταρα κυρίως από την COX-1, ενώ στα βασεόφιλα από την

COX-2 (Bando *et al.*, 2017). Συνεπώς, αυτή η συσχέτιση με την εκλεκτικότητα για τα ισοένζυμα της COX θα μπορούσε να αντανakλά μεταβολές στην παραγωγή και έκκριση των μεσολαβητών αυτών από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα, και στην ισορροπία της συνομιλίας μεταξύ της ισταμίνης και των προϊόντων των μονοπατιών LOX και COX (Bando *et al.*, 2017 · Yamaga *et al.*, 2019).

Τα παραπάνω αποτελούν μια πιθανή εξήγηση για τις διαφορές στα αναφερόμενα επίπεδα εικοσανοειδών και μεταβολιτών της ισταμίνης σε άτομα με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ (Asad *et al.*, 1983 · Asad *et al.*, 1984 · Mita *et al.*, 2001 · Mastalerz *et al.*, 2004 · Gaber *et al.*, 2008 · Doña *et al.*, 2019). Ωστόσο, τα μαστοκύτταρα παρουσιάζουν ετερογένεια και διαφορές τόσο μεταξύ όσο και εντός των ειδών (Kakavas *et al.*, 2006). Μέρος της ετερογένειας αυτής είναι η διαφορετική έκφραση των ισοενζύμων της COX και η διαφορετική αλληλεπίδρασή τους με τα ΜΣΑΦ σε διαφορετικά κύτταρα και ιστούς (Grosman, 2007 · Matsuo *et al.*, 2013 · Baothman *et al.*, 2018).

Επιπρόσθετα, η ταξινόμηση των ΜΣΑΦ με βάση την εκλεκτικότητά τους για τα ισοένζυμα της COX γίνεται με βάση *in vitro* μοντέλα αναστολής της COX, τα οποία χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια και μεθοδολογικές προσεγγίσεις (Riendeau *et al.*, 1997 · Cryer and Feldman, 1998 · Knights *et al.*, 2010). Εκτός αυτού, δε λαμβάνουν υπόψη τις διαφορές στις *in vivo* φαρμακολογικές ιδιότητες μεταξύ των ΜΣΑΦ (Knights *et al.*, 2010 · Hunter *et al.*, 2015).

Αξιοσημείωτο είναι, ότι τα επίπεδα της ισταμίνης στο αίμα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και των υγιών εθελοντών είχαν διαφορετικό προφίλ από τα αντίστοιχα επίπεδα στο πλάσμα. Τα επίπεδα της ισταμίνης στο ολικό αίμα ήταν υψηλότερα από τα αντίστοιχα επίπεδα στο πλάσμα και στα υγιή άτομα (Εικόνα 3.1) και στους ασθενείς με αναφερόμενες αντιδράσεις

υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ (Εικόνα 3.13). Κάτι τέτοιο ήταν αναμενόμενο, καθώς το πλάσμα περιέχει μόνο την κυκλοφορούσα ισταμίνη, ενώ το ολικό αίμα περιέχει επιπλέον το κλάσμα της ισταμίνης που βρίσκεται αποθηκευμένο στα έμμορφα στοιχεία του αίματος (Stone *et al.*, 2010 · Borriello *et al.*, 2017) και απελευθερώνεται κατά τη διαδικασία της απομόνωσης.

Οι τιμές της ισταμίνης στο αίμα παρουσίασαν μεγαλύτερο εύρος (Εικόνες 3.1 και 3.13), ενώ δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων υποομάδων των ασθενών, αλλά ούτε και μεταξύ των ασθενών και των υγιών ατόμων (Εικόνα 3.12). Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι πιθανώς να υπάρχουν παράμετροι που ρυθμίζουν ή/και τροποποιούν την ισορροπία μεταξύ της αποθηκευμένης στα κύτταρα και της κυκλοφορούσας ισταμίνης που απελευθερώνεται από αυτά (Yamaga *et al.*, 2019). Στην άποψη αυτή συνηγορεί και η παρατήρηση ότι τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα και στο ολικό αίμα δεν εμφάνισαν συσχέτιση μεταξύ τους (Εικόνα 3.16). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση τα επίπεδα της ισταμίνης του ολικού αίματος ήταν υψηλότερα σε εκείνους που δεν ανταποκρίνονταν σε σύγκριση με εκείνους που ανταποκρίνονταν στη θεραπεία (Makris *et al.*, 2012). Στην παραπάνω μελέτη, τα επίπεδα ισταμίνης στο αίμα εμφάνισαν συσχέτιση με τον αριθμό των μονοκυττάρων στο περιφερικό αίμα (Makris *et al.*, 2012). Συνεπώς, δε μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο τα ΜΣΑΦ να παρεμβαίνουν με κάποιο τρόπο σε αυτή την ισορροπία, διαταράσσοντας την ομοιόσταση και προκαλώντας αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε επιδεκτικά άτομα.

Στην παρούσα εργασία δεν έγινε ταξινόμηση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας με βάση τις πέντε γνωστές κλινικές οντότητες (Πίνακας 1.4) (Kowalski *et al.*, 2011 · Kowalski *et al.*, 2013 · Blanca-López

et al., 2015 · Kowalski and Makowska, 2015 · Lee *et al.*, 2019). Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπήρξαν ασθενείς με συνδυασμό δερματικών και αναπνευστικών συμπτωμάτων, οι οποίοι δε θα μπορούσαν να ενταχθούν σε καμία από τις κατηγορίες αυτές (Εικόνα 1.16). Επιπλέον, ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι δεν υπήρξε κάποιος συμμετέχων ασθενής με άσθμα ή άλλη αναπνευστική νόσο (Πίνακας 2.1), παρόλο που η NERD θεωρείτο μέχρι πρότινος ως η κλινική οντότητα με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης, αν και η άποψη αυτή αναθεωρήθηκε πρόσφατα, με βάση νεότερα κλινικά δεδομένα (Blanca-López *et al.*, 2019).

Επιπρόσθετα, τα ποσοστά των ατόμων με μεμονωμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας και εκείνων με πολλαπλές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ ήταν όμοια (Πίνακας 3.3). Σχετικά με αυτό το θέμα, η βιβλιογραφία παρουσιάζει αντιθέσεις. Σε ορισμένες εργασίες οι SRs αναφέρονται ως σπάνιες (Doña *et al.*, 2011 · Jares *et al.*, 2014 · Blanca-López *et al.*, 2019), ενώ σε άλλες ως πολύ συχνές (Chaudhry *et al.*, 2012 · Zisa *et al.*, 2012 · Demir *et al.*, 2015 · Klar *et al.*, 2019). Η ασυμφωνία αυτή είναι πιθανό να αντανακλά διαφορές στο υπόστρωμα μεταξύ των μελετώμενων πληθυσμών, αλλά και στην κατανάλωση διαφορετικών ΜΣΑΦ. Επίσης, οι προτεινόμενοι υποκείμενοι μηχανισμοί απορρέουν κυρίως από έρευνες που αφορούν τις περιπτώσεις όπου υπάρχει υποκείμενη νόσος και, ιδιαιτέρως, η NERD. Ωστόσο, τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί και παράμετροι δεν έχουν καθολική ισχύ, αλλά διαφέρουν μεταξύ των κλινικών οντοτήτων (Doña *et al.*, 2019).

Όλα τα παραπάνω ενισχύουν την άποψη ότι η ισχύουσα ταξινόμηση είναι ανεπαρκής και θα πρέπει να αναθεωρηθεί και να συμπληρωθεί, λαμβάνοντας υπόψη και άλλες παραμέτρους. Πράγματι, πρόσφατα προτάθηκαν αλλαγές στην ταξινόμηση, με την προσθήκη και

νέων κατηγοριών, ώστε να είναι εφικτή η κατηγοριοποίηση όλων των πιθανών φαινοτύπων (Blanca-López *et al.*, 2019).

Συμπεράσματα

- Στους ασθενείς με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ, όπως και στους υγιείς εθελοντές, τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα ήταν ανεξάρτητα των ατομικών χαρακτηριστικών και των χαρακτηριστικών της αντίδρασης.
- Τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ ήταν υψηλότερα από τα αντίστοιχα των υγιών (Εικόνα 3.11). Αυτό αποτελεί ένδειξη της εμπλοκής της ισταμίνης ως αιτιολογικού παράγοντα στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ.
- Οι ασθενείς με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μεμονωμένα ΜΣΑΦ, αλλά όχι αυτοί που ανέφεραν αντιδράσεις σε πολλαπλά ΜΣΑΦ παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα ισταμίνης σε σχέση με την ομάδα των υγιών ατόμων (Εικόνα 3.25). Η παρατήρηση αυτή ίσως αντανάκλα τους διαφορετικούς μηχανισμούς που διέπουν τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις δύο υποομάδες των ασθενών.
- Τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών εμφάνισαν θετική συσχέτιση με την εκλεκτικότητα των ενοχοποιούμενων ΜΣΑΦ για τα ισοένζυμα COX και ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-1, σε σχέση με εκείνους που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 (Εικόνα 3.27). Μια πιθανή εξήγηση για αυτό είναι οι μεταβολές στην παραγωγή και έκκριση των προϊόντων των μονοπατιών της COX και της LOX σε επιδεκτικά άτομα.

- Τα επίπεδα της ισταμίνης στο αίμα ήταν υψηλότερα από τα αντίστοιχα στο πλάσμα, τόσο στους υγιείς εθελοντές όσο και στους ασθενείς με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και δε συσχετίστηκαν με αυτά. Επιπλέον, παρουσίασαν μεγαλύτερο εύρος και ετερογένεια σε σχέση με τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα (Εικόνες 3.13). Τα δεδομένα αυτά παρέχουν ενδείξεις για την πιθανή συμμετοχή μηχανισμών ρύθμισης της ισορροπίας μεταξύ της αποθηκευμένης στα έμμορφα στοιχεία και της κυκλοφορούσας ισταμίνης στο περιφερικό αίμα.
- Στους καρκινοπαθείς με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε παράγωγα πλατίνας, οι οποίοι υποβάλλονταν σε απευαισθητοποίηση, τα βασικά επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα ήταν ανεξάρτητα από τα ατομικά χαρακτηριστικά, τα χαρακτηριστικά της αντίδρασης και της νόσου, καθώς επίσης και από το χημειοθεραπευτικό σχήμα.
- Τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των καρκινοπαθών ήταν υψηλότερα από τα βασικά επίπεδα των υγιών ατόμων, αλλά δε διέφεραν σημαντικά από τα αντίστοιχα επίπεδα των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ (Εικόνα 3.29). Αν και δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση της νόσου στα επίπεδα της κυκλοφορούσας ισταμίνης στους ασθενείς με καρκίνο, το αποτέλεσμα αυτό ίσως να είναι ενδεικτικό της ύπαρξης κοινών υποκείμενων μηχανισμών στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας που προκαλούνται από τις δύο κατηγορίες φαρμάκων που μελετήθηκαν, στους οποίους συμμετέχει η ισταμίνη.
- Στους καρκινοπαθείς, μετά το πέρας της απευαισθητοποίησης παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της ισταμίνης στο πλάσμα (Εικόνα 3.30) και, ιδιαιτέρως, στις γυναίκες, στους ασθενείς που δεν είχαν εμφανίσει μεταστάσεις ή αντίδραση υπερευαισθησίας κατά

την απευαισθητοποίηση, καθώς και στους ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγωγα πλατίνας στο παρελθόν. Στους ασθενείς αυτούς τα επίπεδα ισταμίνης συσχετίστηκαν με τον κύκλο χημειοθεραπείας στον οποίο εκδηλώθηκε η αντίδραση. Είναι πιθανό στις υποομάδες αυτές των ασθενών να αναπτύχθηκε ανοχή στο αλλεργιογόνο στην οποία μεσολαβεί η ισταμίνη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι μια από τις συχνότερες αιτίες αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα (DHRs), ενώ οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Αν και η ισταμίνη διαδραματίζει καίριο ρόλο στις αλλεργικές αντιδράσεις, η συμβολή της στη αιτιοπαθογένεια των DHRs δεν είναι γνωστή. Σκοπός της εργασίας ήταν η διερεύνηση της συμμετοχής της ισταμίνης στην εκδήλωση DHRs στα ΜΣΑΦ.

Το ερευνητικό ερώτημα προσεγγίστηκε μέσω φθοριομετρικού προσδιορισμού των βασικών επιπέδων ισταμίνης σε ολικό περιφερικό αίμα και πλάσμα 16 ασθενών με αναφερόμενες DHRs σε ένα ή περισσότερα ΜΣΑΦ ή/και παρακεταμόλη. Στις ομάδες ελέγχου συμμετείχαν 18 υγιείς εθελοντές, και 13 ασθενείς με καρκίνο που είχαν εκδηλώσει DHRs σε παράγωγα πλατίνας και υποβάλλονταν σε απευαισθητοποίηση.

Τα επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών και των υγιών ατόμων. Τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με DHRs σε μεμονωμένα ΜΣΑΦ ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα επίπεδα στα υγιή άτομα ($P < 0.001$). Αντίθετα, στους ασθενείς με DHRs σε πολλαπλά ΜΣΑΦ, δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες σημαντικές διαφορές ($P > 0.2$). Επιπλέον, τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με DHRs σε εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης (COX)-1 ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα στα άτομα με DHRs σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 ($P < 0.05$). Επίσης, τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με καρκίνο ήταν υψηλότερα από αυτά των υγιών ατόμων ($P < 0.05$) και συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα επίπεδα στους ασθενείς με DHRs στα ΜΣΑΦ ($P > 0.1$). Αυξήθηκαν δε σημαντικά μετά την απευαισθητοποίηση, και συγκεκριμένα στις γυναίκες ($P < 0.05$), στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν αντίδραση κατά την απευαισθητοποίηση ($P < 0.05$), σε όσους δεν είχαν παρουσιάσει μεταστάσεις ($P < 0.05$) ή δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγωγα πλατίνας στο παρελθόν ($P < 0.05$). Στους τελευταίους, τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα συσχετίστηκαν με τον κύκλο θεραπείας στον οποίο εκδηλώθηκε η αντίδραση ($P < 0.01$).

Συμπερασματικά, τα βασικά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ατόμων που είχαν εκδηλώσει DHRs στο παρελθόν ήταν αυξημένα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα των υγιών ατόμων που δεν είχαν εκδηλώσει DHRs. Τα αποτελέσματα παρείχαν πρώτες ενδείξεις για τη συμβολή της κυκλοφορούσας ισταμίνης στη διαφορική εκδήλωση των DHRs στα ΜΣΑΦ. Τα δεδομένα που προέκυψαν από την εργασία αυτή αποτελούν τη βάση για την ενδελεχή διερεύνηση των παραγόντων που επιδρούν ή/και καθορίζουν την εν δυνάμει ρυθμιστική δράση της ισταμίνης στην αιτιοπαθογένεια των αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most frequent causes of drug hypersensitivity reactions (DHRs), yet the underlying mechanisms remain poorly understood. Although histamine plays a key role in allergic reactions, its contribution to the etiological pathogenesis of DHRs is unknown. The aim of this study was to investigate the association of circulating histamine with the development of DHRs induced by NSAIDs.

This working hypothesis was methodologically approached by the fluorometric determination of basal histamine levels in whole peripheral blood and plasma of 16 patients with reported DHRs to one or more NSAIDs and/or paracetamol. Eighteen healthy volunteers, as well as 13 cancer patients who had developed DHRs to platinum derivatives and were undergoing desensitisation enrolled as control groups.

Whole blood histamine levels did not significantly differ between patients and healthy subjects. Basal plasma histamine levels in the patients with DHRs to a single NSAID were significantly higher than the respective values determined in healthy subjects ($P < 0.001$). In contrast, comparable differences were not observed ($P > 0.2$) in patients with DHRs to multiple NSAIDs. In addition, plasma histamine levels in patients reporting DHRs to cyclooxygenase (COX) -1 selective inhibitors were significantly higher compared to the respective values obtained in patients with DHRs to COX-2 selective inhibitors ($P < 0.05$). Moreover, basal plasma histamine levels in cancer patients were higher than those determined in healthy subjects ($P < 0.05$), but comparable to those of the patients with DHRs to NSAIDs ($P > 0.1$). Furthermore, they were significantly elevated following desensitization, and particularly in women ($P < 0.05$) and in patients with no metastases ($P < 0.05$), in those who did not manifest a DHR during desensitisation ($P < 0.05$) and in patients who had not been treated with platinum derivatives in the past ($P < 0.05$). In the latter subgroup, histamine plasma levels were correlated with the chemotherapy cycle in which the reaction occurred ($P < 0.01$).

In conclusion, basal histamine levels in the plasma of patients who had previously developed DHRs were higher than the corresponding levels observed in healthy subjects who had not developed DHRs. The results provided preliminary evidence for the contribution of circulating histamine to the differential manifestations of DHRs to NSAIDs. The data provide the lead for the prospective in-depth investigation of the factors that influence and/or determine the putative regulatory actions of histamine in the etiopathogenesis of hypersensitivity reactions.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity (2003). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 58: 854-863.
- Adebiyi AO (2010). Bias: a review of current understanding. *Afr J Med Med Sci* 39: 241-248.
- Agúndez JA, Ayuso P, Cornejo-García JA, Blanca M, Torres MJ, Doña I, Salas M, Blanca-López N, Canto G, Rondon C, Campo P, Laguna JJ, Fernández J, Martínez C, García-Martín E (2012). The diamine oxidase gene is associated with hypersensitivity response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PLoS One* 7: e47571.
- Akdis CA (2012). Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 18: 736-749 .
- Akdis CA, Simons FE (2006). Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol* 533: 69-76.
- Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O'Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Ouaked N, Schaffartzik A, Van De Veen W, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 127: 701-721, e70.
- Alexander SP, Christopoulos A, Davenport AP, Kelly E, Marrion NV, Peters JA, Faccenda E, Harding SD, Pawson AJ, Sharman JL, Southan C, Davies JA; CGTP Collaborators (2017). The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18: G protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol* 174: S17-S129.
- Alkanfari I, Gupta K, Jahan T, Ali H (2018). Naturally occurring missense MRGPRX2 variants display loss of function phenotype for mast cell degranulation in response to substance P, hemokinin-1, human β -defensin-3, and icatibant. *J Immunol* 201: 343-349.

- Ang WX, Church AM, Kulis M, Choi HW, Burks AW, Abraham SN (2016). Mast cell desensitization inhibits calcium flux and aberrantly remodels actin. *J Clin Invest* 126: 4103-4118.
- Arikoglu T, Aslan G, Yildirim DD, Batmaz SB, Kuyucu S (2017). Discrepancies in the diagnosis and classification of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions in children. *Allergol Int* 66: 418-424.
- Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC (1983). Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H_3) of histamine receptor. *Nature* 302: 832-837.
- Asad SI, Kemeny DM, Youlten LJ, Frankland AW, Lessof MH (1984). Effect of aspirin in "aspirin sensitive" patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288: 745-748.
- Asad SI, Murdoch R, Youlten LJ, Lessof MH (1987). Plasma level of histamine in aspirin-sensitive urticaria. *Ann Allergy* 59: 219-222.
- Asad SI, Youlten LJ, Lessof MH (1983). Specific desensitization in 'aspirin-sensitive' urticaria; plasma prostaglandin levels and clinical manifestations. *Clin Allergy* 13: 459-466.
- Ash AS, Schild HO (1966). Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol Chemother* 27: 427-439.
- Ayoub SS, Flower RJ (2019). Loss of hypothermic and anti-pyretic action of paracetamol in cyclooxygenase-1 knockout mice is indicative of inhibition of cyclooxygenase-1 variant enzymes. *Eur J Pharmacol* 861: 172609.
- Ayuso P, Blanca M, Cornejo-García JA, Torres MJ, Doña I, Salas M, Blanca-López N, Canto G, Rondón C, Campo P, Laguna JJ, Fernández J, Martínez C, Agúndez JA, García-Martín E (2013). Variability in histamine receptor genes HRH1, HRH2 and HRH4 in patients with hypersensitivity to NSAIDs. *Pharmacogenomics* 14: 1871-1878.
- Ayuso P, García-Martín E, Martínez C, Agúndez JA (2007). Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. *Pharmacogenet Genomics* 17: 687-693.

- Bae JS, Kim SH, Ye YM, Yoon HJ, Suh CH, Nahm DH, Park HS (2007). Significant association of FcepsilonRIalpha promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 119: 449-456.
- Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, and Leurs R (2001). Histamine H₁-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha_{q/11}-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol* 60: 1133-1142.
- Bando T, Fujita S, Nagano N, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Minami M, Karasuyama H (2017). Differential usage of COX-1 and COX-2 in prostaglandin production by mast cells and basophils. *Biochem Biophys Res Commun* 500: 82-87.
- Baethman BK, Smith J, Kay LJ, Suvarna SK, Peachell PT (2018). Prostaglandin D₂ generation from human lung mast cells is catalysed exclusively by cyclooxygenase-1. *Eur J Pharmacol* 819: 225-232.
- Beaven MA (2009). Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *Eur J Immunol* 39: 11-25.
- Becker KE, Ishizaka T, Metzger H, Ishizaka K, Grimley PM (1973). Surface IgE on human basophils during histamine release. *J Exp Med* 138: 394-409.
- Bergamini A, Pisano C, Di Napoli M, Arenare L, Della Pepa C, Tambaro R, Facchini G, Gargiulo P, Rossetti S, Mangili G, Pignata S, Cecere SC (2017). Cisplatin can be safely administered to ovarian cancer patients with hypersensitivity to carboplatin. *Gynecol Oncol* 144: 72-76.
- Best CH, McHenry EW (1930). The inactivation of histamine. *J Physiol* 70: 349-372.
- Bircher AJ, Scherer K (2010). Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 94: 711-725.
- Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, and Parsons EM (1972). Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 236: 385-390.

- Blanca M, Perez E, Garcia JJ, Miranda A, Terrados S, Vega JM, Suau R (1989). Angioedema and IgE antibodies to aspirin: a case report. *Ann Allergy* 62: 295-298.
- Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres-Jaén MJ, Canto G, Padilla-España L, Kidon M, Perkins JR, Blanca M (2015). Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: Cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 25: 259-269.
- Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Canto G, Blanca M (2017). Practical approach to the treatment of NSAID hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol* 13: 1017-1027.
- Blanca-López N, Somoza-Alvarez ML, Bellon T, Amo G, Canto G, Blanca M (2018). NSAIDs hypersensitivity: questions not resolved. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 18: 291-301.
- Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, Canto G, Blanca M (2019). NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy* 12: 217-233.
- Blumenthal KG, Lai KH, Huang M, Wallace ZS, Wickner PG, Zhou L (2017). Adverse and Hypersensitivity Reactions to Prescription Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents in a Large Health Care System. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5: 737-743.e3.
- Bongers G, de Esch I, Leurs R (2010). Molecular pharmacology of the four histamine receptors. *Adv Exp Med Biol* 709: 11-19.
- Borriello F, Iannone R, Marone G (2017). Histamine release from mast cells and basophils. *Handb Exp Pharmacol* 241: 121-139.
- Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA (2015). Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 38: 437-453.
- Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, Spiewak R, Torres MJ, Mortz CG (2019). EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy* 74: 14-27.

- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group (2013). Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 68: 702-712.
- Brown SG (2004). Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 114: 371-376.
- Brune K, Patrignani P (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 8: 105-118.
- Buckland KF, Williams TJ, Conroy DM (2003). Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H₄ receptor. *Br J Pharmacol* 140: 1117-1127.
- Caiado J, Castells M (2015). Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. *Curr Allergy Asthma Rep* 15: 15.
- Caiado J, Picard M (2014). Diagnostic tools for hypersensitivity to platinum drugs and taxanes: skin testing, specific IgE, and mast cell/basophil mediators. *Curr Allergy Asthma Rep* 14: 451.
- Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, Costa L, Barbosa MP, Castells M (2013). Carboplatin-, oxaliplatin-, and cisplatin-specific IgE: cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1: 494-500.
- Caimmi S, Caimmi D, Bousquet PJ, Demoly P (2012). How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? Validation from a large database. *Int Arch Allergy Immunol* 159: 306-312.
- Capelle H, Tummino C, Greillier L, Gouitaa M, Birnbaum J, Ausias N, Barlesi F, Montana M (2018). Retrospective study of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic agents in a thoracic oncology service. *J Clin Pharm Ther* 43: 320-326.

- Caron G, Delneste Y, Roelandts E, Duez C, Herbault N, Magistrelli G, Bonnefoy JY, Pestel J, Jeannin P (2001). Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells. *J Immunol* 166: 6000-6006.
- Casale T, Rodbard D, Kaliner M (1985). Characterization of histamine H1-receptors on human peripheral lung. *Biochem Pharmacol* 34: 3285-3292.
- Castells M (2017). Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 140: 321-333.
- Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, Laidlaw TM, Legere HJ, Nallamshetty SN, Palis RI, Rao JJ, Berlin ST, Campos SM, Matulonis UA (2008). Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 122: 574-580.
- Chabner BA (2011). General Principles of Cancer Chemotherapy. In Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (Eds.) *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition. McGraw-Hill Companies, New York, USA, Chapter 60, pp. 1667-1675.
- Chabner BA, Bertino J, Cleary J, Ortiz T, Lane A, Supko JG, Ryan D (2011). Cytotoxic Agents. In Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (Eds.) *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition. McGraw-Hill Companies, New York, USA, Chapter 61, pp. 1677-1730.
- Chaudhry T, Hissaria P, Wiese M, Heddle R, Kette F, Smith WB (2012). Oral drug challenges in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Intern Med J* 42: 665-671.
- Chliva C, Aggelides X, Makris M, Katoulis A, Rigopoulos D, Tiligada E (2015). Comparable profiles of serum histamine and IgG4 levels in allergic beekeepers. *Allergy* 70: 457-460.
- Choi JH, Kim SH, Cho BY, Lee SK, Kim SH, Suh CH, Park HS (2009). Association of TNF-alpha promoter polymorphisms with aspirin-induced urticaria. *J Clin Pharm Ther* 34: 231-238.

- Choi JH, Park HS, Oh HB, Lee JH, Suh YJ, Park CS, Shin HD (2004). Leukotriene-related gene polymorphisms in ASA-intolerant asthma: an association with a haplotype of 5-lipoxygenase. *Hum Genet* 114: 337-344.
- Church MK, Church DS (2013). Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol* 58: 219-224.
- Conaghan PG (2012). A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 32: 1491-1502.
- Confino-Cohen R, Fishman A, Altaras M, Goldberg A (2005). Successful carboplatin desensitization in patients with proven carboplatin allergy. *Cancer* 104: 640-643.
- Cornejo-García JA, Jagemann LR, Blanca-López N, Doña I, Flores C, Guéant-Rodríguez RM, Torres MJ, Fernández J, Laguna JJ, Rosado A, Agúndez JA, García-Martín E, Canto G, Guéant JL, Blanca M (2012). Genetic variants of the arachidonic acid pathway in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria. *Clin Exp Allergy* 42: 1772-1781.
- Coruzzi G, Pozzoli C, Adami M, Grandi D, Guido N, Smits R, de Esch I, Leurs R (2012). Strain-dependent effects of the histamine H₄ receptor antagonist JNJ7777120 in a murine model of acute skin inflammation. *Exp Dermatol* 21:32-37.
- Cottrez F, Hurst S.D, Coffman R.L, Groux H (2000). T regulatory cells 1 inhibit a Th2-specific response in vivo. *J Immunol* 165: 4848-4853.
- Cryer B, Feldman M (1998). Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 104: 413-421.
- Dale HH, Laidlaw PP (1910). The physiological action of β -imidazolylethylamine. *J Physiol* 41: 318-341.
- Daugherty BL (2004). Histamine H₄ antagonism: a therapy for chronic allergy? *Br J Pharmacol* 142: 5-7.

- De Backer MD, Gommeren W, Moereels H, Nobels G, Van Gompel P, Leysen JE, Luyten WH (1993). Genomic cloning, heterologous expression and pharmacological characterization of a human histamine H₁ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 197: 1601-1608.
- de Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC (2017). Drug hypersensitivity and desensitizations: Mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci* 18. pii: E1316.
- De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, Erdman S, Jermann JM, Kanny G, Kowalski M, Mayorga L, Medrala W, Merk A, Sturm GJ, Sainte-Laudy J, Schneider MS, Szczeklik A, Weber JM, Wedi A (2009). Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19: 355-369.
- Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S (2015). Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy* 70: 1461-1467.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez- Borges M, Shiohara T, Thong BY-H (2014). International Consensus on drug allergy. *Allergy* 69: 420-437.
- DeVita VT Jr, Chu E (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 68: 8643-8653.
- Dijkstra D, Leurs R, Chazot P, Shenton FC, Stark H, Werfel T, Gutzmer R (2007). Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H₄ receptor. *J Allergy Clin Immunol* 120: 300-307.
- Dilruba S, Kalayda GV (2016). Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemother Pharmacol* 77: 1103-1124.
- Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, Hensley ML, Spriggs DR (2002). Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 84: 378-382.

- Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, Rosado A, Rondón C, Campo P, Agúndez JA, Blanca M, Canto G (2011). Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 41: 86-95.
- Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, Salas M, Rondón C, Canto MG, Blanca M (2012). Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 22: 363-371.
- Doña I, Jurado-Escobar R, Perkins JR, Ayuso P, Plaza-Serón MC, Pérez-Sánchez N, Campo P, Bogas-Herrera G, Bartra J, Torres MJ, Sanak M, Cornejo-García JA (2019). Eicosanoid mediator profiles in different phenotypes of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria. *Allergy* 74: 1135-1144.
- Dyhrfjeld-Johnsen J, Attali P (2019). Management of peripheral vertigo with antihistamines: New options on the horizon. *Br J Clin Pharmacol* 85: 2255-2263.
- Edwards IR, Aronson JK (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356(9237): 1255-1259.
- Ennis M (1982). Histamine release from human pulmonary mast cells. *Agents Actions* 12: 60-63.
- Esmailzadeh H, Nabavi M, Amirzargar AA, Aryan Z, Arshi S, Bermanian MH, Fallahpour M, Mortazavi N, Rezaei N (2015). HLA-DRB and HLA-DQ genetic variability in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy* 29: e63.
- Evans K (2019). Real World Evidence: Can we really expect it to have much influence? *Drugs Real World Outcomes* 6: 43-45.
- Fernandez N, Monczor F, Baldi A, Davio C, Shayo C (2008). Histamine H₂ receptor trafficking: Role of arrestin, dynamin, and clathrin in histamine H₂ receptor internalization. *Mol. Pharmacol.* 74: 1109-1118.

- Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, Demoly P (2007). Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 62: 47-52.
- Frei R, Lauener RP, Cramer R, O'Mahony L (2012). Microbiota and dietary interactions: an update to the hygiene hypothesis? *Allergy* 67: 451-461.
- Funk CD (2001). Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 294: 1871-1875.
- Gaber F, Daham K, Higashi A, Higashi N, Gülich A, Delin I, James A, Skedinger M, Gyllfors P, Nord M, Dahlén SE, Kumlin M, Dahlén B (2008). Increased levels of cysteinyl-leukotrienes in saliva, induced sputum, urine and blood from patients with aspirin-intolerant asthma. *Thorax* 63: 1076-1082.
- Galli SJ, Tsai M (2010). Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *Eur J Immunol* 40: 1843-1851.
- Gantz I, Schäffer M, DelValle J, Logsdon C, Campbell V, Uhler M, Yamada T (1991). Molecular cloning of a gene encoding the histamine H₂ receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 429-443.
- Garon SL, Pavlos RK, White KD, Brown NJ, Stone CA Jr, Phillips EJ (2017). Pharmacogenomics of off-target adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 83: 1896-1911.
- Gell PGH, Coombs RRA, (1963). *Clinical Aspects of Immunology*, 1st edn. Blackwell: Oxford, England.
- Giannoulaki V, Papathanassiou M, Sitaras NM, Tiligada E (2003). Nadroparine inhibits the hypersensitivity response in the conjunctiva. *Eur J Pharmacol* 481: 119-124.
- Gomes ER, Demoly P (2005). Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5: 309-316.
- Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 21: 201-232.

- Graham HT, Lowry OH, Wheelwright F, Lenz MA, Parish HH Jr (1955). Distribution of histamine among leukocytes and platelets. *Blood* 10: 467-481.
- Grosman N (2007). Comparison of the influence of NSAIDs with different COX-selectivity on histamine release from mast cells isolated from naïve and sensitized rats. *Int Immunopharmacol* 7: 532-540.
- Gschwandtner M, Bunk H, Köther B, Thurmond RL, Kietzmann M, Werfel T, Bäumer W, Gutzmer R (2012). Histamine down-regulates IL-27 production in antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol* 92: 21-29.
- Gueant JL, Mata E, Monin B, Moneret-Vautrin DA, Kamel L, Nicolas JP, Laxenaire MC (1991). Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy* 46: 452-458.
- Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S (2017). Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 42: 27-38.
- Gutowska-Owsiak D, Greenwald L, Watson C, Selvakumar TA, Wang X, Ogg GS (2014). The histamine-synthesizing enzyme histidine decarboxylase is upregulated by keratinocytes in atopic skin. *Br J Dermatol* 171:771-778.
- Gutowski S, Smrcka A, Nowak L, Wu DG, Simon M, and Sternweis PC (1991). Antibodies to the alpha q subfamily of guanine nucleotide-binding regulatory protein alpha subunits attenuate activation of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate hydrolysis by hormones. *J Biol Chem* 266: 20519-20524.
- Haas H, Panula P (2003). The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 4: 121-130.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O (2008). Histamine in the nervous system. *Physiol Rev* 88: 1183-1241.
- Halpern BN (1942). Les antihistaminiques de synthèse. Essai de chimiothérapie des états allergiques. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 68: 339-408.

- Harder HC, Rosenberg B (1970). Inhibitory effects of anti-tumor platinum compounds on DNA, RNA and protein syntheses in mammalian cells in vitro. *Int J Cancer* 6: 207-216.
- Harvey RD, Khuri FR (2017). Cytotoxic Chemotherapy. In The American Cancer Society (Eds.) *The American Cancer Society's Principles of Oncology: Prevention to Survivorship*. Wiley-Blackwell, New Jersey, USA, Chapter 18, pp. 220-235.
- Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ (2012). Etiology and pathogenesis of adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 97: 32-46.
- Hill SJ (1990). Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptor. *Pharmacol Rev* 42: 45-83.
- Hill SJ (2006). G-protein-coupled receptors: past, present and future. *Br J Pharmacol* 147: S27-S37.
- Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, and Haas HL (1997). International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 49: 253-278.
- Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, Ebner H, Ebner C (2003). IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 111: 882-888.
- Hishinuma S, Nozawa H, Akatsu C, Shoji M (2016). C-terminal of human histamine H₁ receptors regulates their agonist-induced clathrin-mediated internalization and G-protein signaling. *J Neurochem* 139: 552-565.
- Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL, Fung-Leung WP (2003). Histamine H₄ receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 305: 1212-1221.
- Hsieh CW, Lee JW, Liao EC, Tsai JJ (2014). A disease marker for aspirin-induced chronic urticaria. *Int J Mol Sci* 15: 12591-12603.
- Huang H, Li Y, Liang J, Finkelman FD (2018). Molecular regulation of histamine synthesis. *Front Immunol* 9: 1392.
- Hunter TS, Robison C, Gerbino PP (2015). Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. *Am J Manag Care* 21: S139-S147.

- Iwamoto T, Hirai H, Yamaguchi N, Kobayashi N, Sugimoto H, Tabata T, Okuda M (2014). Carboplatin-induced severe hypersensitivity reaction: role of IgE-dependent basophil activation and FcεRI. *Cancer Sci* 105: 1472-1479.
- Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, Barayazarra S, Bernstein JA, Serrano CD, Cuello MN, Morfin-Maciel BM, De Falco A, Cherrez-Ojeda I; Latin America Drug Allergy Interest Group (2014). Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol* 113: 282-289.
- Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, Maganti M, McCuaig JM, Bulter M, Oza A, Mackay HJ (2018). Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. *J Oncol Pharm Pract* 24: 83-90.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 113: 832-836.
- Johnson NP, Mazard AM, Escalier J, Macquet JP (1985). Mechanism of the reaction between cis-[PtCl₂(NH₃)₂] and DNA in vitro. *J Am Chem Soc* 107: 6376-6380.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. (2010). Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 105: 259-273.
- Jutel M, Akdis M, Akdis CA (2009). Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy* 39: 1786-1800.
- Jutel M, Watanabe T, Klunker S, Akdis M, Thomet OA, Malolepszy J, Zak-Nejmark T, Koga R, Kobayashi T, Blaser K, Akdis CA (2001). Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H₁ and H₂ receptors. *Nature* 413: 420-425.

- Kakavas S, Zampeli E, Papamichael K, Delitheos B, Tiligada E (2006). The mast cell pathway to inflammation and homeostasis: pharmacological insights. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem* 5: 323-334.
- Kang Y, Kwon OY, Jung H, Kang M, An J, Lee JH, Won HK, Song WJ, Kwon HS, Cho YS, Moon HB, Kim TB (2019). Breakthrough reactions during rapid drug desensitization: Clinical outcome and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 123: 48-56.e1.
- Karhu T, Akiyama K, Vuolteenaho O, Bergmann U, Naito T, Tatemoto K, Herzig KH (2017). Mast cell degranulation via MRGPRX2 by isolated human albumin fragments. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1861: 2530-2534.
- Kenakin T (2006). Testing for inverse agonism with constitutive receptor systems. *Curr Protoc Pharmacol Chapter 9:Unit 9.5*.
- Kenakin T (2017). Signaling bias in drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 12: 321-333.
- Kendirlinan R, Gümüşburun R, Çerçi P, Özbek E, Altınar S, Çelebi Sözüner Z, Soyyiğit Ş, Aydın Ö, Bavbek S (2019). Rapid drug desensitization with chemotherapeutics (platins, taxanes, and others): A single-center retrospective study. *Int Arch Allergy Immunol* 179: 114-122.
- Kim BS, Park SM, Uhm TG, Kang JH, Park JS, Jang AS, Uh ST, Kim MK, Choi IS, Cho SH, Hong CS, Lee YW, Lee JY, Choi BW, Park HS, Park BL, Shin HD, Chung IY, Park CS (2010b). Effect of single nucleotide polymorphisms within the interleukin-4 promoter on aspirin intolerance in asthmatics and interleukin-4 promoter activity. *Pharmacogenet Genomics* 20: 748-758.
- Kim JM, Park BL, Park SM, Lee SH, Kim MO, Jung S, Lee EH, Uh ST, Park JS, Choi JS, Kim YH, Kim MK, Choi IS, Cho SH, Choi BW, Park HS, Chang HS, Shin HD, Park CS (2010a). Association analysis of N-acetyl transferase-2 polymorphisms with aspirin intolerance among asthmatics. *Pharmacogenomics* 11: 951-958.

- Kim SH, Choi JH, Holloway JW, Suh CH, Nahm DH, Ha EH, Park CS, Park HS (2005). Leukotriene-related gene polymorphisms in patients with aspirin-intolerant urticaria and aspirin-intolerant asthma: differing contributions of ALOX5 polymorphism in Korean population. *J Korean Med Sci* 20: 926-931.
- Kim SH, Kang YM, Kim SH, Cho BY, Ye YM, Hur GY, Park HS (2009). Histamine N-methyltransferase 939A>G polymorphism affects mRNA stability in patients with acetylsalicylic acid-intolerant chronic urticaria. *Allergy* 64: 213-221.
- Klar H, Sotošek N, Šelb J, Košnik M (2019). Selective hypersensitivity to a single nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat* 28: 97-101.
- Knights KM, Mangoni AA, Miners JO (2010). Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: implications for understanding toxicity. *Expert Rev Clin Pharmacol* 3: 769-776.
- Kohyama K, Abe S, Kodaira K, Yukawa T, Hozawa S, Morioka J, Inamura H, Ota M, Sagara H, Kurosawa M (2011a). Polymorphisms of the CYP2C19 gene in Japanese patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 128: 1117-1120.
- Kohyama K, Abe S, Kodaira K, Yukawa T, Hozawa S, Sagara H, Kurosawa M (2011b). IL-13 and IL-17A gene polymorphisms in Japanese patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 107: 510-516.
- Kollb-Sielecka M, Demolis P, Emmerich J, Markey G, Salmonson T, Haas M (2017). The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use. *SleepMed* 33: 125-129.
- Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. (2014) Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol* 61: 639-649.
- Koshiha H, Hosokawa K, Kubo A, Miyagi Y, Oda T, Miyagi Y, Watanabe A, Honjo H (2009). Incidence of carboplatin-related hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 19: 460-465.

- Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, Bonini M, Heffler E, Klimek L, Laidlaw TM, Mullol J, Nizankowska-Mogilnicka E, Park HS, Sanak M, Sanchez-Borges M, Sanchez-Garcia S, Scadding G, Taniguchi M, Torres MJ, White AA, Wardzyńska A (2019). Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 74: 28-39.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J (2013). Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 68: 1219-1232.
- Kowalski ML, Makowska JS (2015). Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 7: 312-320.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K (2011). Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA²LEN/HANNA. *Allergy* 66: 818-829.
- Kyriakidis DA, Theodorou MC, Tiligada E (2012). Histamine in two component system-mediated bacterial signaling. *Front Biosci (Landmark Ed)* 17: 1108-1119.
- Kyriakidis DA, Tiligada E (2013). Non receptor- mediated histamine actions. In: Stark H (Ed.) *Histamine H₄ receptor: a novel drug target for immunoregulation and inflammation*. Versita Ltd, London, Great Britain, Chapter 9, pp. 309-332.
- Langran M, Laird C (2004). 8 management of allergy, rashes, and itching. *Emerg Med J* 21:728-741.
- Lee Y, Shin YS, Park HS (2019). New phenotypes in hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 19: 302-307.

- Lenz HJ (2007). Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 12:601-609.
- Leopoldt D, Harteneck C, and Nürnberg B (1997). G proteins endogenously expressed in Sf 9 cells: interactions with mammalian histamine receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 356: 216-224.
- Leurs R, Church MK, Taglialatela M (2002). H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 32: 489-498.
- Levin AS, Bhattacharya G, Blumenthal K, Camargo CA Jr, Banerji A (2019). Platin chemotherapy hypersensitivity reactions: Expanding the scope of practice and improving care. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7: 1691-1695.e2.
- Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ (1990). Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 323: 645-655.
- Lewis T, Grant RT (1924). Vascular reactions of the skin to injury (Part II: The liberation of a histamine-like substance in injured skin; the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions). *Heart* 11: 209.
- Ling P, Ngo K, Nguyen S, Thurmond RL, Edwards JP, Karlsson L, Fung-Leung WP (2004). Histamine H₄ receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation. *Br J Pharmacol* 142: 161-171.
- Liu C, Ma X, Jiang X, Wilson SJ, Hofstra CL, Blevitt J, Pyati J, Li X, Chai W, arruthers N, Lovenberg TW (2001a). Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H₄) expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 59: 420-426.
- Liu C, Wilson SJ, Kuei C, Lovenberg TW (2001b). Comparison of human, mouse, rat, and guinea pig histamine H₄ receptors reveals substantial pharmacological species variation. *J Pharmacol Exp Ther* 299: 121-130.

- Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I, Demopoulos CA (2019). Forty years since the structural elucidation of platelet-activating factor (PAF): historical, current, and future research perspectives. *Molecules* 24 pii: E4414.
- Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, Jiang X, Pyati J, Huvar A, Jackson MR, Erlander MG (1999). Cloning and functional expression of the human histamine H₃ receptor. *Mol Pharmacol* 55: 1101-1107.
- Lundqvist EÅ, Fujiwara K, Seoud M (2015). Principles of chemotherapy. *Int J Gynaecol Obstet* 131: S146-S149.
- Lympny PA, Welsh KI, Christie PE, Schmitz-Schumann M, Kemeny DM, Lee TH (1993). An analysis with sequence-specific oligonucleotide probes of the association between aspirin-induced asthma and antigens of the HLA system. *J Allergy Clin Immunol* 92: 114-123.
- Ma X, Li X (2018). Analysis and treatment of 45 platinum-allergic gynecologic malignant tumors. *Int J Clin Oncol* 23: 1160-1166.
- MacGlashan D Jr (2012). Subthreshold desensitization of human basophils re-capitulates the loss of Syk and FcεRI expression characterized by other methods of desensitization. *Clin Exp Allergy* 42: 1060-1070.
- Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreira-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, Gomez de Salazar E, Alvarez-Cuesta E (2013). Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 68: 853-861.
- Madrigal-Burgaleta R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Gehlhaar P, Alvarez-Cuesta E (2019). A large single-hospital experience using drug provocation testing and rapid drug desensitization in hypersensitivity to antineoplastic and biological agents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7: 618-632.
- Maindrault-Goebel F, André T, Tournigand C, Louvet C, Perez-Staub N, Zeghib N, De Gramont A (2005). Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients. *Eur J Cancer* 41: 2262-2267.

- Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW (2010). Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010. pii: 207084.
- Makris M, Aggelides X, Chliva C, Katoulis A, Papamichael K, Tiligada E (2014). High baseline blood histamine levels and lack of cross-reactivity in a patient with ranitidine-induced anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 24: 361-363.
- Makris MP, Lethbridge NL, Zampeli E, Aggelides XS, Chazot PL, Tiligada E (2012). Blood histamine levels and skin H4R expression in patients with chronic spontaneous urticaria. *Inflamm Res* 61: S50.
- Makris MP, Sergeantanis TN, Aggelides X, Tzanninis S, Polyzou E, Rigopoulos D, Psaltopoulou T (2017). Cross sectional questionnaire-based internet study: Self-perception and clinical course of drug allergy in Greece. *Allergol Int* 66: 59-63.
- Mannaioni PF, Di Bello MG, Raspanti S, Romano V, Bani Sacchi T, Cappugi P, Masini E (1995). Storage and release of histamine in human platelets. *Inflamm Res* 44(S1): S16-S17.
- Markman M, Kennedy A, Webster K (1999). Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 17: 1141-1145.
- Masse MS, Caimmi D, Demoly P (2012). A delayed reaction to oxaliplatin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 22: 372-373.
- Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A (2004). Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 113: 771-775.
- Matsuo H, Yokooji T, Morita H, Ooi M, Urata K, Ishii K, Takahagi S, Yanase Y, Hiragun T, Mihara S, Hide M (2013). Aspirin augments IgE-mediated histamine release from human peripheral basophils via Syk kinase activation. *Allergol Int* 62: 503-511.
- Mawhirt SL, Fonacier LS, Calixte R, Davis-Lorton M, Aquino MR (2018). Skin testing and desensitization outcomes among platinum-sensitive oncology patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 120: 437-439.
- Mazzoni A, Young HA, Spitzer JH, Visintin A, Segal DM (2001). Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization. *J Clin Invest* 108: 1865-1873.

- McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, Dong X (2015). Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 519: 237-241.
- Medina VA, Coruzzi G, Martinel Lamas DJ, Massari N, Adami M, Levi-Schaffer F, Ben-Zimra M, Schwelberger H, Rivera ES (2013). Histamine in Cancer. In Holger Stark (Ed.) *Histamine H₄ receptor: a Novel Drug Target For Immunoregulation and Inflammation*. Versita Ltd, London, Great Britain, Chapter 8, pp. 259-289.
- Metcalfe DD, Kaliner M, Donlon MA (1981). The mast cell. *Crit Rev Immunol* 3: 23-74.
- Milligan G, Bond RA, Lee M (1995). Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? *Trends Pharmacol Sci* 16: 10-13.
- Mita H, Endoh S, Kudoh M, Kawagishi Y, Kobayashi M, Taniguchi M, Akiyama K (2001). Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy* 56: 1061-1067.
- Moguilevsky N, Varsalona F, Noyer M, Gillard M, Guillaume JP, Garcia L, Szpirer C, Szpirer J, Bollen A (1994). Stable expression of human H₁-histamine-receptor cDNA in Chinese hamster ovary cells. Pharmacological characterisation of the protein, tissue distribution of messenger RNA and chromosomal localisation of the gene. *Eur J Biochem* 224: 489-495.
- Morales AR, Shah N, Castells M (2005). Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94: 575-580.
- Morse KL, Behan J, Laz TM, West RE Jr, Greenfeder SA, Anthes JC, Umland S, Wan Y, Hipkin RW, Gonsiorek W, Shin N, Gustafson EL, Qiao X, Wang S, Hedrick JA, Greene J, Bayne M, Monsma FJ Jr. (2001). Cloning and characterization of a novel human histamine receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 296: 1058-1066.
- Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ (2018). Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev* 282: 121-150.

- Murakami H, Sun-Wada GH, Matsumoto M, Nishi T, Wada Y, and Futai M (1999). Human histamine H₂ receptor gene: multiple transcription initiation and tissue-specific expression. *FEBS Lett* 451: 327-331.
- Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, Ohta M, Tanaka K (2000). Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. *Biochem Biophys Res Commun* 279: 615-620.
- Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Lafuente A, Muñoz-Cano R, Martín M, Gastaminza G (2014). MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. *Sci Rep* 8: 11628.
- Nguyen T, Shapiro DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, Rauser L, Lee SP, Lynch KR, Roth BL, O'Dowd BF (2001). Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol* 59: 427-433.
- Nieto-Alamilla G, Márquez-Gómez R, García-Gálvez AM, Morales-Figueroa GE, Arias-Montaña JA (2016). The histamine H₃ receptor: Structure, pharmacology, and function. *Mol Pharmacol* 90: 649-673.
- Nijmeijer S, Vischer HF, Sirici F, Schultes S, Engelhardt H, de Graaf C, Rosethorne EM, Charlton SJ, Leurs R (2013). Detailed analysis of biased histamine H₄ receptor signalling by JNJ 7777120 analogues. *Br J Pharmacol*. 170:78-88.
- Nissen CV, Bindslén-Jensen C, Mortz CG (2015) Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. *Clinical and Translational Allergy* 5: 10.
- Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, Setkowicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wöhrle S, Dahlén B, Szczeklik A (2007). EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 62: 1111-1118.
- Oda T, Morikawa N, Saito Y, Masuho Y, Matsumoto S (2000). Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem* 275: 36781-36786.

- Okayama M, Baraniuk J, Hausfeld J, Merida M, Kaliner M (1992). Characterization and autoradiographic localization of histamine H₁ receptors on human nasal turbinates. *J Allergy Clin Immunol* 89: 1144-1150.
- O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA (2011). Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol* 128: 1153-1162.
- Oosting E, Kardaun SH, Doeglas HM, Los P, de Monchy JG (1990a). Increased urinary excretion of the histamine metabolite N tau-methylhistamine during acetylsalicylic acid provocation in chronic urticaria patients. *Agents Actions* 30: 254-257.
- Oosting E, Neugebauer E, Keyzer JJ, Lorenz W (1990b). Determination of histamine in human plasma: the European external quality control study 1988. *Clin Exp Allergy* 20: 349-357.
- Pacor ML, Di Lorenzo G, Mansueto P, Martinelli N, Esposito-Pellitteri M, Pradella P, Uxa L, Di Fede G, Rini G, Corrocher R (2006). Relationship between human leucocyte antigen class I and class II and chronic idiopathic urticaria associated with aspirin and/or NSAIDs hypersensitivity. *Mediators Inflamm* 2006: 62489.
- Pagani M, Venemalm L, Bonnadona P, Vescovi PP, Botelho C, Cernadas JR (2012). An experimental biological test to diagnose hypersensitivity reactions to carboplatin: new horizons for an old problem. *Jpn J Clin Oncol* 42: 347-350.
- Pakravan N, Waring WS, Sharma S, Ludlam C, Megson I, Bateman DN (2008). Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 46: 697-702.
- Palikhe NS, Kim SH, Cho BY, Ye YM, Hur GY, Park HS (2008). Association of three sets of high-affinity IgE receptor (FcεR1) polymorphisms with aspirin-intolerant asthma. *Respir Med* 102: 1132-1139.
- Palikhe NS, Kim SH, Lee HY, Kim JH, Ye YM, Park HS (2011). Association of thromboxane A₂ receptor (TBXA₂R) gene polymorphism in patients with aspirin-intolerant acute urticaria. *Clin Exp Allergy* 41: 179-185.

- Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WL, Stark H, Thurmond RL, Haas HL (2015). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine receptors. *Pharmacol Rev* 67: 601-655.
- Panula P, Wasowicz K (1993). Action of antiulcer drugs. *Science* 262: 1454-1455.
- Panula P, Yang HY, Costa E (1984). Histamine-containing neurons the rat hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 2572-2876.
- Papamichael K, Delitheos B, Tiligada E (2013). A subset of histamine receptor ligands improve thermotolerance of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Appl Microbiol* 114: 492-501.
- Parrot JL, Hébert R, Saindelle A, Ruff F (1969). Platinum and platinosis. Allergy and histamine release due to some platinum salts. *Arch Environ Health* 19: 685-691.
- Parsons ME, Ganellin CR (2006). Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol* 147: S127-S135.
- Pascoe JM, Roberts JJ (1974). Interactions between mammalian cell DNA and inorganic platinum compounds. II. Interstrand cross-linking of isolated and cellular DNA by platinum(IV) compounds. *Biochem Pharmacol* 23: 1345-1357.
- Pasteur J, Favier L, Pernot C, Guerriaud M, Bernigaud C, Lepage C, Jouve JL, Isambert N, Collet E (2019). Low cross-reactivity between cisplatin and other platinum salts. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7: 1894-1900.
- Patil SU, Long AA, Ling M, Wilson MT, Hesterberg P, Wong JT, Banerji AA (2012). Protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 129: 443-447.
- Pérez-Alzate D, Cornejo-García JA, Pérez-Sánchez N, Andreu I, García-Moral A, Agúndez JA, Bartra J, Doña I, Torres MJ, Blanca M, Blanca-López N, Canto G (2017). Immediate reactions to more than 1 nsaid must not be considered cross-hypersensitivity unless tolerance to asa is verified. *J Investig Allergol Clin Immunol* 27: 32-39.

- Pérez-Rodríguez E, Martínez-Tadeo JA, Pérez-Rodríguez N, Hernández-Santana G, Callero-Viera A, Rodríguez-Plata E, García-Robaina JC (2018). Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6: 1621-1627.e6.
- Pham DL, Kim JH, Trinh TH, Park HS (2016). What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Korean J Intern Med* 31: 417-432.
- Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wullemmin N, Yun J, Yerly D (2015). Drug hypersensitivity: How drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors. *Int Arch Allergy Immunol* 168: 13-24.
- Pichler WJ, Hausmann O (2017). Classification of drug hypersensitivity into allergic, p-i, and pseudo-allergic forms. *Int Arch Allergy Immunol* 171: 166-179.
- Pichler, WJ (2019). Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy* 74: 1457-1471.
- Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK (1998). Adverse drug reactions. *BMJ* 316: 1295-1298.
- Pizarro AM, Sadler PJ (2009). Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes. *Biochimie* 91: 1198-1211.
- Plaza-Serón Mdel C, Ayuso P, Pérez-Sánchez N, Doña I, Blanca-Lopez N, Flores C, Galindo L, Molina A, Perkins JR, Cornejo-García JA, Agúndez JA, García-Martín E, Campo P, Canto G, Blanca M (2016). Copy number variation in ALOX5 and PTGER1 is associated with NSAIDs-induced urticaria and/or angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 26: 280-287.
- Porebski G, Kwiecien K, Pawica M, Kwitniewski M (2018). Mas-related G protein-coupled receptor-X2 (MRGPRX2) in drug hypersensitivity reactions. *Front Immunol* 9: 3027.
- Potenza S, Nasti G, Ottaiano A, Filippelli A, Rossi F, Capuano A (2010). Severe respiratory symptoms to oxaliplatin infusion: a case report of delayed hypersensitivity reaction. *Invest New Drugs* 28: 185-186.

- Raithel M, Hagel A, Albrecht H, Zopf Y, Naegel A, Baenkler HW, Buchwald F, Schultis HW, Kressel J, Hahn EG, Konturek P (2015). Excretion of urinary histamine and N-tele methylhistamine in patients with gastrointestinal food allergy compared to non-allergic controls during an unrestricted diet and a hypoallergenic diet. *BMC Gastroenterol* 15: 41.
- Rao P, Knaus EE (2008). Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci* 11: 81s-110s.
- Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG (1998). Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 25(S5): 4-12.
- Riemer AB, Gruber S, Pali-Schöll I, Kinaciyan T, Untersmayr E, Jensen-Jarolim E (2010). Suppression of gastric acid increases the risk of developing immunoglobulin E-mediated drug hypersensitivity: human diclofenac sensitization and a murine sensitization model. *Clin Exp Allergy* 40: 486-493.
- Riendeau D, Charleson S, Cromlish W, Mancini JA, Wong E, Guay J (1997). Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. *Can J Physiol Pharmacol* 75: 1088-1095.
- Riley JF, West GB (1952). Histamine in tissue mast cells. *J Physiol* 117: 72-73.
- Rosethorne EM, Charlton SJ (2011). Agonist-biased signaling at the histamine H₄ receptor: JNJ7777120 recruits β -arrestin without activating G proteins. *Mol Pharmacol* 79: 749-757.
- Rotrosen D, Gallin J (1986). Histamine type 1 receptor occupancy increases endothelial cytosolic calcium, reduces F-actin, and promotes albumin diffusion across cultured endothelial monolayers. *J Cell Biol* 103: 2379-2387.
- Rubin W, Schwartz B (1979). Electron microscopic radioautographic identification of the ECL cell as the histamine-synthesizing endocrine cell in the rat stomach. *Gastroenterology* 77: 458-467.

- Salem A, Rozov S, Al-Samadi A, Stegajev V, Listyarifah D, Kouri VP, Han X, Nordström D, Hagström J, Eklund KK (2017). Histamine metabolism and transport are deranged in human keratinocytes in oral lichen planus. *Br J Dermatol* 176: 1213-1223.
- Sancho-Serra Mdel C, Simarro M, Castells M (2011). Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 41: 1004-1013.
- Schatz SN, Weber RJ (2015). Adverse drug reactions. *CNS/Pharmacy Practice*: 5-26.
- Schayer RW (1956). The origin and fate of histamine in the body. In: O'Connor CM (Ed.). Wolstenholme GEW. Ciba Foundation Symposium on Histamine. J. and A. Churchill Ltd, London, Great Britain, Chapter 24, pp. 183-188.
- Schirrmacher V (2019). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. *Int J Oncol* 54: 407-419.
- Schmidt H, Zernikow B, Baeblich S, Bohme E (1990). Basal and stimulated formation and release of L-arginine-derived nitrogen oxides from cultured endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 254: 591-597.
- Schnyder B, Brockow K (2015). Pathogenesis of drug allergy--current concepts and recent insights. *Clin Exp Allergy* 45: 1376-1383.
- Schwartz C, Eberle JU, Voehringer D (2016). Basophils in inflammation. *Eur J Pharmacol* 778: 90-95.
- Schwartz JC (1975). Histamine as a transmitter in brain. *Life Sci* 17: 503-517.
- Schwartz JC (2011). The histamine H₃ receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol* 163: 713-721.
- Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, Brard L, Legare R, Granai CO, Dizon DS (2007). Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol Oncol* 105: 81-83.

- Schwelberger HG, Ahrens F, Fogel WA, Sanchez-Jimenez F (2013). Histamine metabolism. In: Stark H (Ed.) Histamine H₄ receptor: a novel drug target for immunoregulation and inflammation. Versita Ltd, London, Great Britain, Chapter 3, pp. 63-102.
- Scott RB (1970). Cancer chemotherapy - the first twenty-five years. *Br Med J* 4): 259-265.
- Shimamura T, Shiroishi M, Weyand S, Tsujimoto H, Winter G, Katritch V, Abagyan R, Cherezov V, Liu W, Han GW, Kobayashi T, Stevens RC, Iwata S (2011). Structure of the human histamine H₁ receptor complex with doxepin. *Nature* 475: 65-70.
- Shore PA, Burkhalter A, Cohn VH Jr (1959). A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 127: 182-186.
- Siebenhaar F, Falcone FH, Tiligada E, Hammel I, Maurer M, Sagi-Eisenberg R, Levi-Schaffer F (2015). The search for mast cell and basophil models--are we getting closer to pathophysiological relevance? *Allergy* 70: 1-5.
- Simons FE, Simons KJ (2011). Histamine and H₁-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 128: 1139-1150.e4.
- Skeel RT (2011). Biologic and pharmacologic basis of cancer chemotherapy. In Roland T Skeel and Samir N Khleif (Eds.) *Handbook of Cancer Chemotherapy*, 8th edition. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Baltimore, USA, Chapter 1, pp. 1-15.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD (2010). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 125: S73-S80.
- Strand DS, Kim D, Peura DA (2017). 25 Years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver* 11: 27-37.
- Sukasem C, Puangpetch A, Medhasi S, Tassaneeyakul W (2014). Pharmacogenomics of drug-induced hypersensitivity reactions: challenges, opportunities and clinical implementation. *Asian Pac J Allergy Immunol* 32: 111-123.
- Süleyman H, Demircan B, Karagoz Y (2007) Anti- inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep* 59: 247-258.

- Syrigou E, Makrilia N, Vassias A, Nikolaidis I, Xyla V, Manolopoulos L, Syrigos K (2010a). Administration of cisplatin in three patients with carboplatin hypersensitivity: is skin testing useful? *Anticancer Drugs* 21: 333-338.
- Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilia N, Kaklamanos I, Kotanidou A, Manolopoulos L, Syrigos K (2010b). Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets* 9: 206-213.
- Szczeklik W, Sanak M, Szczeklik A (2004). Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G-765C in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 114: 248-253.
- Tai YH, Tai YJ, Hsu HC, Lee SP, Chen YY, Chiang YC, Chen YL, Chen CA, Cheng WF (2017). Risk factors of hypersensitivity to Carboplatin in Patients with Gynecologic Malignancies. *Front Pharmacol* 8: 800.
- Tanno LK, Torres MJ, Castells M, Demoly P (2018). Joint Allergy Academies. What can we learn in drug allergy management from World Health Organization's international classifications? *Allergy* 73: 987-992.
- Tetlow LC, Woolley DE (2004). Immunolocalisation of histamine and histidine decarboxylase in chondrocytes of arthritic cartilage. *Inflamm Res* 53(S1): S21-S22.
- Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, Church MK, Saluja R (2018). The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Front Immunol* 9: 1873.
- Thong BY, Tan TC (2011). Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 71: 684-700.
- Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, Fung-Leung WP, Hofstra CL, Jiang W, Nguyen S, Riley JP, Sun S, Williams KN, Edwards JP, Karlsson L (2004). A potent and selective histamine H₄ receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther* 309: 404-413.
- Tiligada E (2012). Editorial: is histamine the missing link in chronic inflammation? *J Leukoc Biol* 92: 4-6.

- Tiligada E, Aslanis D, Delitheos A, Varonos D (2000). Changes in histamine content following pharmacologically-induced mast cell degranulation in the rat conjunctiva. *Pharmacol Res* 41: 667-670.
- Tiligada E, Ennis M (2018). Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol* [Epub ahead of print]
- Tiligada E, Kakolyri M, Ennis M (2017). Histamine quantification in human blood samples. In Ekaterini Tiligada and Madeleine Ennis (Eds.) *Histamine receptors as drug targets, Methods in Pharmacology and Toxicology*. Springer Science+Business Media LLC, New York, USA, Chapter 17, pp. 489-508.
- Tiligada E, Kyriakidis K, Chazot PL, Passani MB (2011). Histamine pharmacology and new CNS drug targets. *CNS Neurosci Ther* 17: 620-628.
- Tippens AS, Gruetter CA (2004). Detection of histidine decarboxylase mRNA in human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Inflamm Res* 53: 215-216.
- Todd RC, Lippard SJ (2009). Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metallomics* 1: 280-291.
- Togias A (2003). H₁-receptors: localization and role in airway physiology and in immune functions. *J Allergy Clin Immunol* 112: S60-S68.
- Traiffort E, Pollard H, Moreau J, Ruat M, Schwartz JC, Martinez-Mir MI, Palacios JM (1992). Pharmacological characterization and autoradiographic localization of histamine H₂ receptors in human brain identified with [125I]iodoaminopotentidine. *J Neurochem* 59: 290-299.
- Τυλιγάδα Α, Αντωνογεώργος Γ (2003). Λευκοτριένια και φλεγμονή: νεώτερη φαρμακολογική θεώρηση. *Παιδιατρική* 66: 49-54.
- Uzzaman A, Cho SH (2012). Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc* 33(S1): S96-S99.
- van der Pouw Kraan TC, Snijders A, Boeije LC, de Groot ER, Alewijnse AE, Leurs R, Aarden LA (1998). Histamine inhibits the production of interleukin-12 through interaction with H₂ receptors. *J Clin Invest* 102: 1866-1873.
- Vane JR, Bakhle YS, Botting RM (1998) Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38: 97-120.

- Vane JR, Botting RM (1998). Mechanism of action of antiinflammatory drugs. *Int J Tissue React* 20: 3-15.
- Vidal C, Porras-Hurtado L, Cruz R, Quiralte J, Cardona V, Colás C, Castillo LF, Marcos C, Soto T, Lopez-Abad R, Hernández D, Audicana MT, Armisen M, Rodríguez V, Perez-Carral C, Moreno E, Cabañes R, Corominas M, Parra A, Lobera T, Quiñones D, Ojeda P, Luna I, Torres M, Carracedo A (2013). Association of thromboxane A1 synthase (TBXAS1) gene polymorphism with acute urticaria induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 132: 989-991.
- Vyskocil J, Tucek S, Kiss I, Fedorova L, Nevrlka J, Zdrzilova-Dubská L (2019). Type II hypersensitivity reactions after oxaliplatin rechallenge can be life threatening. *Int Immunopharmacol* 74: 105728.
- Walker C (2018). Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of celecoxib, etoricoxib, and diclofenac. *Int J Rheumatol* 2018: 1302835.
- Walther DJ, Stahlberg S, Vowinckel J (2011). Novel roles for biogenic monoamines: from monoamines in transglutaminase-mediated post-translational protein modification to monoaminylation deregulation diseases. *FEBS J* 278: 4740-4755.
- Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T (2018). Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14 (S2): 60.
- Watanabe T, Taguchi Y, Hayashi H, Tanaka J, Shiosaka S, Tohyama M, Kubota H, Terano Y, Wada H (1983). Evidence for the presence of a histaminergic neuron system in the rat brain: an immunohistochemical analysis. *Neurosci Lett* 39: 249-254.
- Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, Tanaka J, Kubota H, Terano Y, Tohyama M, Wada H (1984). Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res* 295: 13-25.
- Watson J, Tréchet P, Loss-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A (2009). Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 160:786-794.

- Werfel T (2018). Novel systemic drugs in treatment of atopic dermatitis: results from phase II and phase III studies published in 2017/2018. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 18: 432-437.
- Wöhrl S (2018). NSAID hypersensitivity - recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergol J Int* 27: 114-121.
- Wojnar RJ, Hearn T, Starkweather S (1980). Augmentation of allergic histamine release from human leukocytes by nonsteroidal anti-inflammatory-analgesic agents. *J Allergy Clin Immunol* 66: 37-45.
- Wong JT, Ling M, Patil S, Banerji A, Long A (2014). Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2: 40-45.
- World Health Organization (1972). International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Ser WHO no 498.
- World Health Organization (2010). WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization (2019). ATC/DDD Index 2019. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (προσπέλαση 4/10/2019).
- Woynarowski JM, Faivre S, Herzig MC, Arnett B, Chapman WG, Trevino AV, Raymond E, Chaney SG, Vaisman A, Varchenko M, Juniewicz PE (2000). Oxaliplatin-induced damage of cellular DNA. *Mol Pharmacol* 58: 920-927.
- Yamaga S, Yanase Y, Ishii K, Ohshimo S, Shime N, Hide M (2019). Decreased intracellular histamine concentration and basophil activation in anaphylaxis. *Allergol Int* S1323-8930(19)30070-X.
- Yamaguchi M, Sayama K, Yano K, Lantz CS, Noben-Trauth N, Ra C, Costa JJ, Galli SJ (1999). IgE enhances Fc epsilon receptor I expression and IgE-dependent release of histamine and lipid mediators from human umbilical cord blood-derived mast cells: synergistic effect of IL-4 and IgE on human mast cell Fc epsilon receptor I expression and mediator release. *J Immunol* 162: 5455-5465.
- Yamashita M, Fukui H, Sugama K, Horio Y, Ito S, Mizuguchi H, Wada H (1991). Expression cloning of a cDNA encoding the bovine histamine H₁ receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 11515-11519.

- Yu Y, Blokhuis BR, Garssen J, Redegeld FA (2016). Non-IgE mediated mast cell activation. *Eur J Pharmacol* 778: 33-43.
- Yun J, Cai F, Lee FJ, Pichler WJ (2016). T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance. *Asia Pac Allergy* 6: 77-89.
- Zampeli E, Tiligada E (2009). The role of histamine H₄ receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol* 157: 24-33.
- Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X (2018). Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. *Pharmacology* 101: 104-110.
- Zhu D, Becker WM, Schulz KH, Schubeler K, Schlaak M (1992). The presence of specific IgE to salicyloyl and O-methylsalicyloyl in aspirin-sensitive patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 10: 25-32.
- Zhu Y, Michalovich D, Wu H, Tan KB, Dytko GM, Mannan IJ, Boyce R, Alston J, Tierney LA, Li X, Herrity NC, Vawter L, Sarau HM, Ames RS, Davenport CM, Hieble JP, Wilson S, Bergsma DJ, Fitzgerald LR (2001). Cloning, expression, and pharmacological characterization of a novel human histamine receptor. *Mol Pharmacol* 59: 434-441.
- Zisa G, Riccobono F, Bommarito L, D'Antonio C, Calamari AM, Poppa M, Moschella MA, Di Pietrantonj C, Galimberti M (2012). Provocation tests with the offending nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with urticaria/angioedema reactions. *Allergy Asthma Proc* 33: 421-426.
- Zwadlo-Klarwasser G, Braam U, Mühl-Zürbes P, Schmutzler W (1994). Macrophages and lymphocytes: alternative sources of histamine. *Agents Actions* 41: C99-C100.
- Zweiman B (1993). The late-phase reaction: role of IgE, its receptor and cytokines. *Curr Opin Immunol* 5:950-955.