

สตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมจากอัลโลพูรินอล ในผู้ป่วยชาวไทย ที่ผลเอชแอลเอ-บี*58:01 เป็นลบ: รายงานผู้ป่วย

กฤติกา แยมพยนต์, ภ.ม.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ผู้เขียนหลัก e-mail: kittika.yampayon@gmail.com

ปนัดดา สวัสดิ์มงคล, ภ.ม. (เภสัชกรรมชุมชน)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: panaddauthaitas@gmail.com

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2567;30(2):167-179.

บทคัดย่อ

อัลโลพูรินอล เป็นยาลดกรดยูริกที่มีการใช้อย่างแพร่หลายสำหรับรักษาโรคเกาต์และภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ทั้งยังเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาในประเทศไทย โดยเฉพาะอาการแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม ซึ่งอาจนำมาสู่ความพิการหรือเสียชีวิตได้ ปัจจุบันมีการศึกษาค้นพบแล้วว่า การมี ยีน HLA-B*58:01 (ผลเป็นบวก) เป็นความเสี่ยงหนึ่งของการแพ้อัลโลพูรินอลแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมทั้งในชาว เอเชียและยุโรป จึงได้มีคำแนะนำให้ตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มให้อัลโลพูรินอล เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง แต่อย่างไรก็ตามรายงานผู้ป่วยฉบับนี้เป็นตัวอย่างผู้ป่วยหญิงไทยสูงอายุ ซึ่งได้รับการตรวจ คัดกรองยีน HLA-B*58:01 ผลเป็นลบก่อนเริ่มอัลโลพูรินอลเนื่องจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยที่ไม่มีอาการ แต่ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมหลังจากได้รับอัลโลพูรินอลเป็นเวลา 39 วัน ประเมินความสัมพันธ์ ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับยาโดยใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm และ ALDEN ได้ผลการประเมิน ระดับน่าจะใช่ (probable ADR) จากอัลโลพูรินอล ผู้ป่วยต้องเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลทั้งสิ้น 6 วัน ดังนั้นเพื่อความ ปลอดภัย แม้ว่าผลการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 จะเป็นลบ ก็ควรต้องให้คำแนะนำ สังเกต และติดตามอาการผู้-ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะช่วง 1-3 เดือนแรกของการให้อัลโลพูรินอล

คำสำคัญ: สตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม; อัลโลพูรินอล; เอชแอลเอ-บี*58:01

Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome in a Thai Patient with HLA-B*58:01 Negative: A Case Report

Kittika Yampayon, M.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Corresponding author e-mail: kittika.yampayon@gmail.com

Panadda Swasdimongkol, M.Pharm. (Community Pharmacy)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: panaddauthaitas@gmail.com

Thai J Clin Pharm. 2024;30(2):167-179.

Abstract

*Allopurinol is a uric-lowering agent widely used to treat gout and hyperuricemia. However, allopurinol is also the leading cause of severe cutaneous adverse drug reactions in Thailand, particularly Stevens-Johnson syndrome, which may lead to disability or death. Current studies have found that the presence of the HLA-B*58:01 gene (positive result) is a risk factor for allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome in Asian and European populations. Consequently, screening for the HLA-B*58:01 gene before initiating allopurinol is recommended to reduce the risk of severe cutaneous drug eruptions. This report presents a case of an elderly Thai female patient who developed Stevens-Johnson syndrome after 39 days of allopurinol administration to treat asymptomatic hyperuricemia. However, her HLA-B*58:01 gene screening before starting allopurinol was negative. The result of the causality assessment of adverse drug reactions using Naranjo's algorithm and ALDEN was a probable ADR due to allopurinol. She had to stay hospitalized for a total of 6 days for treatment. Therefore, for safety, even if the HLA-B*58:01 gene screening result is negative, patient advice, observation, and close drug monitoring should be provided, especially during the first 1-3 months of allopurinol administration.*

Keywords: Stevens-Johnson syndrome; allopurinol; HLA-B*58:01

บทนำ

อาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction; ADR) เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยมิได้ตั้งใจ พบได้ประมาณร้อยละ 5-15 จากการใช้ยาในขนาดปกติ¹ นับเป็นปัญหาสำคัญประการหนึ่งซึ่งส่งผลกระทบต่อการรักษาผู้ป่วย ทำให้เกิดข้อจำกัดในการใช้ยาและอาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยถึงขั้นเสียชีวิตได้ ทั้งยังทำให้มีค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มมากขึ้น อาการแพ้ยาทางผิวหนังหรือผื่นแพ้ยา (cutaneous adverse drug reaction; cADR) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่มีรายงานมากที่สุด² และเป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 1-3 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล³ กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน (Stevens-Johnson syndrome; SJS) และที่ออกซิฟิลิเตอร์มีลเนโครไลซิส (toxic epidermal necrolysis; TEN) เป็นรูปแบบหนึ่งของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (severe cutaneous adverse reaction; SCAR) ที่มีการตายของเนื้อเยื่อผิวหนัง (keratinocyte apoptosis/necrosis) และการหลุดลอกของผิวหนัง (skin detachment) ร่วมกับการอักเสบของเยื่อบุอวัยวะ (mucosal involvement) เช่น ตา ปาก และอวัยวะเพศ เป็นต้น ทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนได้หลายระบบและนำไปสู่การเสียชีวิตได้⁴ SJS และ TEN มีอุบัติการณ์ในแถบยุโรปประมาณ 1-6 และ 0.4-1.2 คนต่อประชากรล้านคนต่อปี ตามลำดับ⁵ และพบในแถบเอเชียประมาณ 2-8 คนต่อประชากรล้านคนต่อปี⁶ TEN เป็นผื่นแพ้ยาที่มีความรุนแรงมากที่สุด มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 25-35⁴ ขณะที่ SJS มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 1-5⁴ จากการรวบรวมข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center; HPVC) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527-2564 ประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยที่เกิด SCAR สะสมมากถึง 26,339 ราย (คิดเป็นร้อยละ 1.89 ของรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด) โดยกลุ่มอาการ SJS/TEN มีจำนวนรายงานมากที่สุดคือ 22,336 ราย² เป็นเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ย 10-24 วัน⁷ และภาครัฐจำเป็นต้องใช้งบประมาณจำนวนมากในการรักษา

ผู้ป่วย SJS และ TEN โดยเฉลี่ยรายละ 31,589±80,631 และ 51,460±58,497 บาท ตามลำดับ⁸

อัลโลพูรินอล (allopurinol) เป็นยาลดกรดยูริกที่มีการใช้อย่างแพร่หลายมานานกว่า 50 ปี อัลโลพูรินอล (parent drug) และออกซิพูรินอล (oxypurinol) ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์รูปที่มีฤทธิ์ (active metabolite) ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกรดยูริกในร่างกาย (uricostatic agent) ที่เกิดจากกระบวนการย่อยสลายสารกลุ่มพิวรีน (purine degradation) โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แซนทีนออกซิเดส (xanthine oxidase inhibitor) ซึ่งใช้ในการเปลี่ยนแปลงไฮโปแซนทีน (hypoxanthine) และแซนทีน (xanthine) ไปเป็นกรดยูริก⁹ เนื่องจากอัลโลพูรินอล มีต้นทุนประสิทธิผลสูง จึงเป็นยาลดกรดยูริกลำดับแรกที่เหมาะสมให้ใช้ในการรักษาโรคเกาต์และภาวะกรดยูริกในเลือดสูง¹⁰ แต่อย่างไรก็ตามก็เป็นสาเหตุสำคัญลำดับต้น ๆ (อันดับที่ 2) ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาในประเทศไทย ซึ่งมีผู้ป่วยแพ้อัลโลพูรินอลรุนแรงสะสมแล้วมากกว่าสองพันแปดร้อยราย (SJS/TEN 2,556 ราย และ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS/drug hypersensitivity syndrome; DHS 334 ราย)² และเป็นยาต้องสงสัยที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก SCAR ในประเทศไทย⁷ นอกจากนั้นอัลโลพูรินอลยังเป็นสาเหตุของการเกิด SJS/TEN และ DRESS/DHS ที่พบได้บ่อยในหลายประเทศทั้งแถบเอเชียและยุโรป¹¹ จึงมีความพยายามในการค้นหาลักษณะทางพันธุกรรมหรือยีนที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยาดังกล่าวเพื่อประโยชน์ในการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากอัลโลพูรินอล เริ่มจากการศึกษาของ Hung และคณะเมื่อปี ค.ศ. 2005 ได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่างการมียีน *HLA-B*58:01* กับการเกิด SCAR จากอัลโลพูรินอลในชาวจีนฮั่น พบว่าผู้ป่วยทุกรายที่เกิด SCAR (51/51 ราย) มียีน *HLA-B*58:01* ในขณะที่พบยีนนี้ในผู้ที่ไม่แพ้อัลโลพูรินอล (allopurinol-tolerant control) และประชากรชาวจีนทั่วไป (general population control) เพียงร้อยละ 15 (20/135 ราย)

และ 20 (19/93 ราย) ตามลำดับ¹² เช่นเดียวกับการศึกษาของ Cao และคณะที่พบยีน *HLA-B*58:01* ในผู้ป่วยทุกรายที่เกิดผื่นแพ้จากอัลโลพูรินอล ทั้งผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SJS/TEN 13 ราย และ DRESS 3 ราย) และไม่รุนแรง (MPE 38 ราย) แต่พบในผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาเพียงร้อยละ 11 (7/63 ราย)¹³ ทั้งนี้ชาวจีนฮั่นที่มียีน *HLA-B*58:01* จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด SCAR และ MPE จากการใช้อัลโลพูรินอลสูงถึง 248-580 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มียีนนี้^{12,13} นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษายืนยันความสัมพันธ์ระหว่างการมียีน *HLA-B*58:01* กับการเกิด SCAR จากอัลโลพูรินอลในหลายกลุ่มประชากร ได้แก่ ไทย¹⁴⁻¹⁶ ญี่ปุ่น^{17,18} เกาหลี¹⁹ และยุโรป^{20,21} เป็นต้น จึงมีคำแนะนำร่วมกันจากหลายองค์กรว่าควรมีการตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*58:01* ก่อนเริ่มอัลโลพูรินอล²² เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง รวมถึงในประเทศไทยซึ่งสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้สนับสนุนให้การตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*58:01* ก่อนเริ่มอัลโลพูรินอลในผู้ป่วยโรคเกาต์รายใหม่ครอบคลุมอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์แล้วตั้งแต่เมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2563

อย่างไรก็ตามระดับความสัมพันธ์ระหว่างยีน *HLA* ดังกล่าวกับการแพ้อัลโลพูรินอลแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ผลจากการศึกษาในชาวไทยคล้ายกับที่พบในชาวจีนฮั่น กล่าวคือผู้ป่วยที่เกิด SJS/TEN และ DRESS/DHS จากอัลโลพูรินอลร้อยละ 100 มียีน *HLA-B*58:01* ในขณะที่พบยีนดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่แพ้อัลโลพูรินอลเพียงร้อยละ 4-15¹⁴⁻¹⁶ ใกล้เคียงกับสัดส่วนที่พบในประชากรไทยทั่วไป (ประมาณร้อยละ 10)¹⁶ โดยผู้ป่วยที่มียีน *HLA-B*58:01* จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN และ DRESS/DHS จากอัลโลพูรินอลเป็น 282-579 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยชาวไทยที่ไม่มียีนนี้¹⁴⁻¹⁶ ซึ่งสูงกว่าความเสี่ยงของการเกิด SJS/TEN จากอัลโลพูรินอลในผู้ป่วยชาวยุโรปและญี่ปุ่นที่มียีน *HLA-B*58:01* คือ 40-80 และ 40-60 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มียีนนี้^{17,18,20,21} สอดคล้องกับที่พบว่าผู้ป่วย SJS/TEN จากอัลโลพูรินอลในกลุ่มประชากรดังกล่าวมียีน *HLA-B*58:01* ประมาณร้อยละ 40-66^{17,18,20,21} ซึ่งต่ำกว่าที่พบในชาวไทย¹⁴⁻¹⁶ และ

จีนฮั่น^{12,13} นอกจากนี้ยังมีการศึกษาว่าการมียีน *HLA-B*58:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SCAR จากอัลโลพูรินอลในชาวเกาหลี โดยผู้ป่วยที่มียีนดังกล่าวจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN และ DRESS/DHS เป็น 34 และ 161 เท่าตามลำดับเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มียีนนี้ และพบยีน *HLA-B*58:01* ในผู้ที่เกิด SCAR จากอัลโลพูรินอลชาวเกาหลีประมาณร้อยละ 92¹⁹ จากข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยบางส่วนอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากอัลโลพูรินอลได้โดยที่ไม่มียีน *HLA-B*58:01* (ผลตรวจ *HLA-B*58:01* เป็นลบ)

ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา

หญิงไทย อายุ 83 ปี น้ำหนัก 52 กิโลกรัม มีโรคประจำตัวความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2564 ตรวจพบกรดยูริกในเลือดสูง (8.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) โดยไม่มีอาการปวดข้อ (asymptomatic hyperuricemia) ผลการตรวจเป็นลบไม่พบยีน *HLA-B*58:01* จึงเริ่มอัลโลพูรินอลเป็นครั้งแรกในเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564 จากนั้นผู้ป่วยมาพบแพทย์ในเดือนกันยายน พ.ศ. 2564 ด้วยอาการผื่นแดงคันทั่วร่างกายมาประมาณ 1 สัปดาห์ และผื่นลามมากขึ้น โดยมีประวัติถูกแมวกัดเมื่อ 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลและซื้อยา dicloxacillin มารับประทานเป็นเวลา 10 วัน ระหว่างรับประทานยาไม่มีอาการผื่นปกติ ไม่มีผื่นจากนั้น 10 วันก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยล้มลำตัวกระแทก จึงไปพบแพทย์กระดูกและข้อ ได้รับยา paracetamol+ orphenadrine มารับประทาน หลังรับประทานยาไม่มีอาการผื่นปกติ ต่อมา 5 วันก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยมีไข้ ไอ เจ็บคอ ปากบวม มีผื่นแดงคัน โดยผื่นเริ่มกระจายจากปลายเท้ามาที่ปลายมือ แล้วลามทั่วบริเวณลำตัวและหลัง เบื่ออาหาร กินได้น้อย และท้องเสียร่วมด้วย จากนั้น 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีไข้ ปัสสาวะแสบขัด ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาล ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ได้รับยา amoxicillin+clavulanate และ ce-tirizine มารับประทาน และยาทา 0.1% triamcinolone

lotion แต่อาการไม่ดีขึ้นจึงมาที่โรงพยาบาลอีกครั้ง

อาการสำคัญ

ผู้ป่วยมาด้วยมีไข้สูง หนาวสั่น คอแห้ง เจ็บคอมากขึ้น ปากบวมตึง ปัสสาวะแสบขัด และมีผื่นจุดแดงกระจายทั่วร่างกาย แขน-ขา และใบหน้า ไม่เจ็บเยื่อหูตา

ผลการตรวจร่างกาย

Vital sign: BT 38.9°C, PR 98/min, RR 20/min, BP 145/60 mmHg

General appearance: alert, conscious, not pale, no jaundice

Skin: generalized erythematous-purpuric plaque with atypical target lesion prominent at neck, trunk > extremities (body surface area; BSA ~80%)

no skin detachment, Nikolsky's sign negative

HEENT: mild swelling of both upper and lower

lips, mild erosive lesion at lower lip, no ulcer seen at buccal mucosa

Genitalia: mild erythematous swelling at labia minora

CVS: normal S1S2, no murmur

RS: clear, equal both lungs, no adventitious sound

Abdomen: soft, not tender, CVA not tender

Chest X-rays: no definite infiltration

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

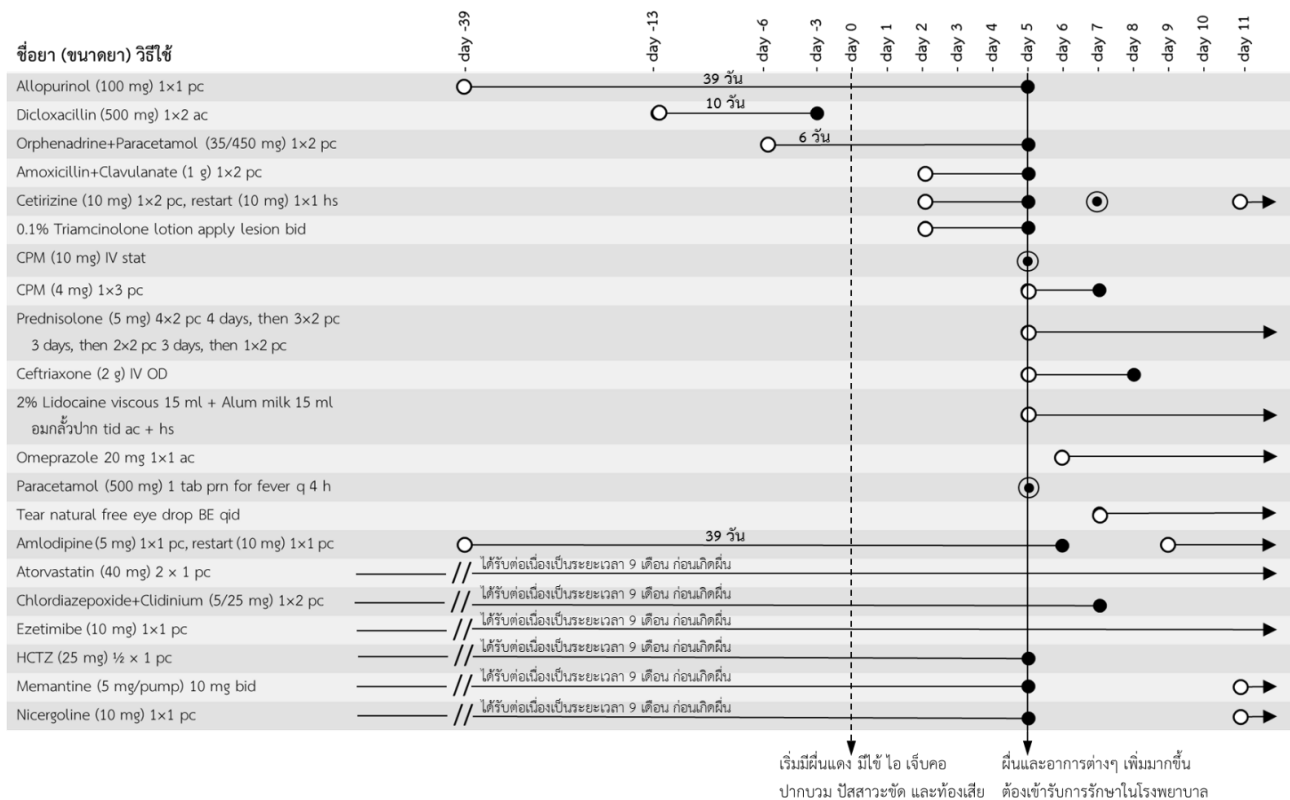
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงดังตารางที่ 1-3

ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล

ผู้ป่วยมีรายการยาที่ได้รับตามช่วงเวลาและเหตุการณ์ดังแสดงในรูปที่ 1

การรักษาที่ได้รับในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ผิวหนังเป็น SJS แพทย์ให้หยุดอัลโลพูรินอลซึ่งสงสัยว่าเป็นสาเหตุผื่นคันที่ และ



รูปที่ 1 รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับตามช่วงเวลาและเหตุการณ์

ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางเคมีในเลือดและความสมบูรณ์เม็ดเลือด

ชื่อการตรวจ	ค่าอ้างอิง	day -39	day 5	day 6	day 7	day 8	day 9	day 18
Blood chemistry								
BUN	8-23 mg/dL	23	24.5	13.9	11.7	10.1		13.4
Creatinine	0.51-0.95 mg/dL	1.2	2.05	1.09	1.03	1.08		1.13
eGFR (CKD-EPI equation)	mL/min/1.73 m ²	48.44	21.93	47.06	50.39	47.58		
AST (SGOT)	0-32 U/L		42	55	43			35
ALT (SGPT)	0-33 U/L		23	33	30			63
Alkaline (ALP)	35-104 U/L		60	70	61			73
Albumin	3.5-5.2 g/dL		3.3	3.2	2.8			3.4
Globulin	1.5-3.5 g/dL		3.1	2.9	2.8			3.0
Total bilirubin	0.0-1.2 mg/dL		0.46	0.33	0.27			0.83
Direct bilirubin	0.0-0.3 mg/dL		0.26	0.20	0.17			0.36
Bicarbonate (HCO ₃ ⁻)	22-29 mmol/L	28	23	19	20	19	21	
Glucose	74-99 mg/dL		125	136	123	116		
Hematology								
Hemoglobin	12.0-14.9 g/dL	11.1	11.9	10.5	10.5		10.8	11.1
Hematocrit	37.0-45.7 %	35	35.3	31.4	31.0		33.4	33.6
RBC count	4.0-5.5 x10 ⁶ /μL		3.88	3.45	3.47		3.61	3.63
WBC count	4.4-10.3 x10 ³ /μL	6.09	9.61	12.03	12.44		11.35	9.00
Platelet count	179-435 x10 ³ /μL	250	220	245	251		273	293
Absolute neutrophil	1.8-6.8 x10 ³ /μL		8.05	9.95	9.86		6.34	4.32
Absolute eosinophil	0.03-0.47 x10 ³ /μL		0.49	0.12	0.12		0.41	0.19
% Neutrophils	40.0-73.1 %	44	79.8	73.5	60.5		53.9	48
% Lymphocytes	20.3-47.9 %		8.1	13.3	14.6		35.6	41.2
% Monocytes	3.4-9.7 %		3	1	2.1		2.3	7.7
% Eosinophils	0.03-0.47 %		5.1	1	1		3.6	2.1
% Basophils	0.01-0.09 %		-	-	-		0.6	1
% Atypical lymphocyte	- %		-	1	1		1	-

ตารางที่ 2 ผลการตรวจเพาะเชื้อและการตรวจหาไวรัสตับอักเสบบ

ชื่อการตรวจ	วันที่ตรวจ	ผลการตรวจ
Culture & identification		
Hemoculture 1/2	day 5	No growth
Hemoculture 2/2	day 5	Isolate 1: <i>Micrococcus</i> spp. Isolate 2: Gram negative rods, non-fermentative
Urine culture	day 6	No growth
Hepatitis profile		
HBV:HBs Ag	day 6	Negative
HCV:anti-HCV	day 6	Negative

ตารางที่ 3 ผลการตรวจปัสสาวะ

ชื่อการตรวจ	ค่าอ้างอิง	day 5	day 6	day 18
Color		Yellow		
Transparency		Clear		
pH	4.6-8.0	5	6.5	6.5
Specific gravity	1.003-1.037	1.017	1.013	1.009
Protein	Neg	Trace	Trace	Neg
Glucose	Neg	Neg	Neg	Neg
Ketone	Neg	Neg	Neg	Neg
Occult blood	Neg	Neg	Trace	Neg
Bilirubin	Neg	Neg	Neg	Neg
Urobilinogen	Neg	Neg	Neg	Neg
Leukocyte	Neg	Neg	++	Neg
Nitrite	Neg	Neg	Neg	Neg
WBC	0-5 /HP	0-1	5-10	0-1
RBC	0-2 /HP	1-2	1-2	0-1
Squamous epi	< 5 /HP	5-10	0-1	0-1
Bacteria	Neg	Few	Few	Few
Yeast	Neg	Neg	Neg	Neg
Mucous	Neg	Neg	Neg	Neg

หยุดยาอื่นที่ไม่จำเป็น ณ ขณะนั้น (รูปที่ 1) ให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน โดยเริ่มจาก prednisolone ขนาด 40 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 4 วัน แล้วค่อย ๆ ลดขนาดลง ร่วมกับให้ยารักษาตามอาการ ทั้งนี้เรกรับผู้ป่วยมีไข้สูง มีเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก (lactic acidosis) และภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) จากการขาดน้ำ (dehydration) จึงได้ให้การรักษาแบบคาดการณ์ (empirical treatment) โดยให้ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone 2 กรัม ทางหลอดเลือดดำวันละ 1 ครั้ง และให้สารน้ำ 0.9% NaCl หยดเข้าหลอดเลือดดำอัตราเร็ว 120 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงร่วมด้วย จากนั้นอาการของผู้ป่วยดีขึ้นตามลำดับ ผื่นยุบลง ผื่นมีสีคล้ำขึ้น (post inflammatory hyperpigmentation) ไม่มีผื่นขึ้นใหม่ ไม่คัน ไม่มีไข้ รับประทานอาหารได้ ไม่มีแผลในปาก ไม่มีแผลที่อวัยวะเพศ ไม่มีตาอักเสบ และสามารถออกจากโรงพยาบาลได้ รวมแล้วผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลทั้งสิ้น 6 วัน แพทย์ได้ส่งตรวจยีน *HLA-B*58:01* ในผู้ป่วยรายนี้อีกครั้งหลังจากที่ผู้ป่วยเกิด SJS ซึ่งได้ผลการตรวจเป็นลบเช่นกัน จึงเป็นการยืนยันว่าผู้ป่วยรายนี้ไม่มียีน *HLA-B*58:01*

อภิปราย

จากอาการและอาการแสดงได้วินิจฉัยแยกโรค SJS, erythema multiforme (EM) major และ DRESS ดังนี้ ลักษณะผื่นที่พบเป็น generalized erythematous-purpuric plaque with atypical target lesion โดยมีการกระจายตัวของผื่นบริเวณลำตัวเด่นกว่าแขน-ขา มีการหลุดลอกของผิวหนังน้อยกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย (ในผู้ป่วยรายนี้ไม่พบผิวหนังหลุดลอก) และมีการอักเสบของเยื่ออวัยวะเพศ 2 ตำแหน่ง คือ บริเวณริมฝีปากและอวัยวะเพศ ประกอบกับจากประวัติมีไข้สูง ไอ เจ็บคอ ก่อนผื่นลามมากขึ้นทั่วตัวซึ่งอาจคิดถึงอาการนำ (prodrome) ได้ จากอาการที่ปรากฏเข้าได้กับกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงประเภท SJS ในขณะที่ EM major โดยทั่วไปผื่นจะมีลักษณะเป็นวงคล้ายเป้าธนู (typical target lesion) มีการกระจายตัว

แบบสมมาตร โดยพบผื่นที่บริเวณแขน-ขามากกว่าลำตัว และมักไม่พบอาการนำ ซึ่งแตกต่างจากลักษณะที่พบในผู้ป่วยรายนี้ จึงคิดถึง EM major น้อยกว่า SJS สำหรับกลุ่มอาการ DRESS แม้ว่าผื่นจะมีได้หลายรูปแบบ แต่ในผู้ป่วยรายนี้ไม่พบ systemic involvement ที่ชัดเจน ไม่พบ eosinophilia และประเมินคะแนน the registry of severe cutaneous adverse reactions (RegiSCAR) หรือ DRESS score ได้ 0-1 คะแนน จึงไม่คิดถึงภาวะนี้ ดังนั้นผื่นในผู้ป่วยรายนี้คิดถึงกลุ่มอาการ SJS มากที่สุด คำนวณ severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis (SCORTEN) สูงสุดเท่ากับ 2 คะแนน ทำนายความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตคือร้อยละ 12.2 (ตารางที่ 4) โดยคิดถึงสาเหตุผื่นจากการแพ้อัลโลพูรินอลมากที่สุด ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับอัลโลพูรินอลโดยใช้ Naranjo's algorithm²³ ได้เท่ากับ 7 คะแนน ระดับความน่าจะเป็นน่าจะใช้ (probable) และเมื่อประเมินโดยใช้ The algorithm of drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN)²⁴ ซึ่งเป็นแบบประเมินความสัมพันธ์ที่จำเพาะกับผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN ได้คะแนนรวมเท่ากับ 5 ผลการประเมินน่าจะใช้ (probable) เมื่อพิจารณาจากประวัติยาที่ผู้ป่วยได้รับและลำดับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น (รูปที่ 1) คิดถึงสาเหตุผื่น SJS จากยาโดยสงสัยอัลโลพูรินอลมากที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยได้รับอัลโลพูรินอลเป็นครั้งแรกก่อนเกิดผื่นประมาณ 5 สัปดาห์ ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ (onset of reaction) เข้าได้กับ first sensitization ของ delayed-type hypersensitivity หลังจากหยุดอัลโลพูรินอล ผื่นและอาการโดยรวมดีขึ้นตามลำดับ และหลังจากนั้นผู้ป่วยไม่เคยได้รับอัลโลพูรินอลอีก ประกอบกับจากข้อมูลที่ผ่านมาอัลโลพูรินอลมีรายงานการเกิด SJS/TEN บ่อย มีความชุก (prevalence) ของการเกิด SJS และ TEN ในชาวไทย 1.39 และ 0.21 ต่อผู้ป่วย 1,000 คนที่ได้รับอัลโลพูรินอลตามลำดับ⁷ และจัดอยู่ในกลุ่มยาความเสี่ยงสูงของการเกิด SJS/TEN²⁵ ทั้งนี้ไม่สงสัยยาอื่นที่ได้รับร่วมกับอัลโลพูรินอล เนื่องจากผู้ป่วยมีผื่นขึ้นตั้งแต่ก่อนเริ่มรับประทาน amoxicillin+clavulanate ประกอบกับผู้ป่วยเคยรับประทาน

ตารางที่ 4 การประเมิน severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis (SCORTEN)

ปัจจัยเสี่ยง	day 5	day 6
Age > 40 years	1	1
Comorbid malignancy	0	0
Initial surface of epidermal detachment > 10% BSA	0	0
Tachycardia (HR > 120/min)	0	0
BUN > 28 mg/dL	0	0
Serum glucose > 252 mg/dL	0	0
Bicarbonate (HCO ₃ ⁻) < 20 mmol/L	0	1
Total score	1	2
Predicted mortality (%)	3.2	12.2

paracetamol+orphenadrine และ amoxicillin+clavulanate มาก่อนหน้านี้อีกหลายครั้ง ไม่เคยมีอาการผื่นขึ้น ไม่มีผื่น และหลังจากที่เกิด SJS แล้วผู้ป่วยได้รับ paracetamol+orphenadrine ไปรับประทานอีกหลายครั้งช่วงเดือนเมษายน-พฤษภาคม พ.ศ.2565 และได้รับ amoxicillin+clavulanate คอร์สละ 7 วัน อีก 2 คอร์ส ช่วงเดือนเมษายน พ.ศ. 2565 และมกราคม พ.ศ. 2566 ไม่มีปัญหาจากการใช้ยา สำหรับ amlodipine แม้ว่าผู้ป่วยได้รับยาเป็นครั้งแรกพร้อมกับอัลโลพูรินอล แต่หลังจากนั้นเมื่อผื่น SJS ตีขึ้นแพทย์ให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ amlodipine อีกครั้งตั้งแต่ต้นเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 ต่อเนื่องถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2566 ไม่มีผื่นขึ้นอีก

Human leukocyte antigen หรือ HLA เป็นโมเลกุลแอนติเจนบนผิวเซลล์ที่ถูกควบคุมการสร้างมาจากยีน HLA ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 มีบทบาทสำคัญในกระบวนการนำเสนอแอนติเจนให้กับ T cell ทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันรวมถึงปฏิกิริยาการแพ้ยา ปัจจุบันมีสมมติฐานที่อธิบายถึงบทบาทของ HLA กับการแพ้ยาไว้หลายสมมติฐาน ได้แก่ hapten/pro-hapten concept, pharmacological interactions of drugs

with immune receptors (p-i) concept และ altered repertoire concept²⁶ จากการศึกษาของ Yun และคณะ แสดงให้เห็นว่าความสัมพันธ์ระหว่าง HLA-B*58:01 กับการแพ้อัลโลพูรินอล เกิดขึ้นผ่านกลไกแบบ p-i HLA กล่าวคือตัวยาหรือเมแทบอไลต์จะเข้าไปจับบนพื้นผิวโมเลกุล HLA โดยตรงที่บริเวณ F pocket ของ HLA-B*58:01 ส่งผลให้คอนฟอร์เมชันของเปปไทด์ที่จับอยู่กับโมเลกุล HLA-B*58:01 เปลี่ยนแปลงไป เกิดเป็นคอมเพล็กซ์ใหม่ระหว่างเปปไทด์ ยา และโมเลกุล HLA (peptide-drug-HLA complex) ซึ่งร่างกายมองว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม จึงมีการกระตุ้นการทำงานของ T cell ที่จำเพาะ และเป็นผลทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาเกิดขึ้น โดยออกซิพูรินอลเป็นโมเลกุลหลักในการกระตุ้นการแพ้ยาผ่านกลไกดังกล่าวในผู้ที่มียีน HLA-B*58:01 และยังมี HLA โมเลกุลอื่นที่สามารถกระตุ้นการทำงานของ T cell ซึ่งจำเพาะกับอัลโลพูรินอลได้ เช่น HLA-A*33:03, HLA-A*01:01, HLA-A*02:01 และ HLA-C*07:02²⁷ นอกจากนี้ในผู้ที่ไม่มียีน HLA-B*58:01 พบว่ามีการใช้โมเลกุล HLA-C*04:01 ในการกระตุ้นการทำงานของ T cell ซึ่งจำเพาะกับออกซิพูรินอลด้วย²⁷ สอดคล้องกับที่เคยมี

รายงานว่าการมียีน *HLA-A*33:03*, *HLA-C*03:02* และ *HLA-DRB1*03:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SCAR จากอัลโลพูรินอล^{12,15,19} และ *HLA-A*24:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิด DRESS²⁸ จึงเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยรายนี้มีโมเลกุล HLA รูปแบบอื่นซึ่งอัลโลพูรินอลหรือเมแทบอลิต์ออกซิพูรินอลสามารถเข้าไปจับเกิดเป็นคอมเพล็กซ์และนำเสนอให้กับ T cell ที่จำเพาะแล้วกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทำให้เกิด SJS ได้ ซึ่งน่าสนใจในการศึกษาต่อไป นอกจากนี้ผู้ป่วยรายนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่เป็นความเสี่ยงของการแพ้อัลโลพูรินอลด้วย ได้แก่ เป็นผู้ป่วยสูงอายุ เพศหญิง และมีการทำงานของไตบกพร่องเรื้อรัง^{15,29}

จากการศึกษาที่ผ่านมาแม้ว่าการตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*58:01* ก่อนให้อัลโลพูรินอลในประเทศไทยจะมีความคุ้มค่าด้านต้นทุนประสิทธิผล³⁰ และสอดคล้องกับการเก็บข้อมูลของหน่วยแพทย์ โรงพยาบาลศิริราช ที่พบว่าเกิดการเกิด SCAR จากอัลโลพูรินอล ลดลงหลังจากเริ่มมีการตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*58:01* ในโรงพยาบาล เมื่อ

เปรียบเทียบระหว่างช่วงปี พ.ศ. 2556-2560 และ พ.ศ. 2561-2565 จำนวนผู้ป่วย SJS/TEN และ DRESS/DHS จากอัลโลพูรินอล ลดลงร้อยละ 35.7 และ 50 ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามยังสามารถพบการแพ้อัลโลพูรินอลรูปแบบอื่น ๆ รวมถึงมีโอกาสเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากอัลโลพูรินอลได้แม้จะไม่พบยีน *HLA-B*58:01* ในการตรวจคัดกรอง (ผลการตรวจเป็นลบ) ดังเช่นในผู้ป่วยรายนี้

บทสรุป

กรณีศึกษาี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยชาวไทยมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง Stevens-Johnson syndrome จากอัลโลพูรินอลได้ แม้ว่าผลการตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*58:01* ที่เป็นความเสี่ยงจะเป็นลบ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์และเภสัชกรควรต้องให้คำแนะนำถึงวิธีการสังเกตตนเอง และติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเมื่อเริ่มใช้อัลโลพูรินอล โดยเฉพาะในช่วง 1-3 เดือนแรกของการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5. doi: 10.1001/jama.279.15.1200.
- ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. ข่าวสารประชาสัมพันธ์ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ: สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2564 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2565 [สืบค้นเมื่อ 13 ก.ค. 2566]. สืบค้นจาก: <https://hpvc.fda.moph.go.th/AEINFO/NewsPublishView.aspx?ID=12620>
- Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev*. 2001; 53(3):357-79. PMID: 11546834.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:39. doi: 10.1186/1750-1172-5-39.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1600-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332404.
- Pan RY, Dao RL, Hung SI, Chung WH. Phar-

- macogenomic advances in the prediction and prevention of cutaneous idiosyncratic drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(1):86-97. doi: 10.1002/cpt.683.
7. Limkobpaiboon S, Panomvanna Na Ayudhya D, Dhana N, Jongjarearnprasert K. Prevalence and mortality rate of severe cutaneous adverse reactions at Siriraj Hospital. *Chula Med J.* 2010;54(5):467-77. doi: 10.58837/CHULA.CMJ.54.5.7.
 8. Dilokthornsakul P, Sawangjit R, Inprasong C, Chunhasewee S, Rattanapan P, Thoopputra T, et al. Healthcare utilization and cost of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis management in Thailand. *J Postgrad Med.* 2016;62(2):109-14. doi: 10.4103/0022-3859.
 9. Day RO, Graham GG, Hicks M, McLachlan AJ, Stocker SL, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(8):623-44. doi: 10.2165/00003088-200746080-00001.
 10. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180.
 11. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272-85. doi: 10.1056/NEJM199411103311906.
 12. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(11):4134-9. doi: 10.1073/pnas.0409500102.
 13. Cao ZH, Wei ZY, Zhu QY, Zhang JY, Yang L, Qin SY, et al. HLA-B*58:01 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese. *Pharmacogenomics.* 2012;13(10):1193-201. doi: 10.2217/pgs.12.89.
 14. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(9):704-9. doi: 10.1097/FPC.0b013e328330a3b8.
 15. Limkobpaiboon S, Panomvana D, Koolvisut A, Vejbaesya S. Association between HLA-B*5801 allele and other risk factors to allopurinol - induced severe cutaneous adverse reaction and exfoliative dermatitis in Thai population. *Int J Pharm [Internet].* 2013 [cited 2023 Jun 13];3(4):692-7. Available from: <https://cite-seerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=0d98c8171a469b5d269b0090db8799742802f934>
 16. Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, Puangpetch A, Koomdee N, Satapornpong P, et al. HLA-B(*)58:01 for allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: implication for clinical interpretation in Thailand. *Front Pharmacol.* 2016;7:186. doi: 10.3389/fphar.2016.00186.
 17. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K,

- Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*. 2008;9(11):1617-22. doi: 10.2217/14622416.9.11.1617.
18. Niihara H, Kaneko S, Ito T, Sugamori T, Takahashi N, Kohno K, et al. HLA-B*58:01 strongly associates with allopurinol-induced adverse drug reactions in a Japanese sample population. *J Dermatol Sci*. 2013;71(2):150-2. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.04.013.
19. Kang HR, Jee YK, Kim YS, Lee CH, Jung JW, Kim SH, et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(5):303-7. doi: 10.1097/FP.C.0b013e32834282b8.
20. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(2):99-107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c.
21. Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro AR, Brites MM, Nunes R, et al. HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):660-5. doi:10.1111/bjd.12389.
22. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, Mushiroda T, Thorn CF, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(2):153-8. doi: 10.1038/clpt.2012.209.
23. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
24. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(1):60-8. doi: 10.1038/clpt.2009.252.
25. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35-44. doi: 10.1038/sj.jid.5701033.
26. Sukasem C, Tempark T. Pharmacogenomics: a new approach for preventing severe cutaneous adverse drug reactions. In: Pathak Y, editor. *Genomics-driven healthcare: trends in disease prevention and treatment*. Singapore: Adis, Singapore; 2018. p. 373-409. doi: 10.1007/978-981-10-7506-3_18
27. Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK, Jamin H, Fontana S, Pichler WJ, et al. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. *J Immunol*. 2014;192(7):2984-93. doi: 10.4049/jimmunol.1302306.
28. Kim MY, Yun J, Kang DY, Kim TH, Oh MK,

- Lee S, et al. HLA-A*24:02 increase the risk of allopurinol-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in HLA-B*58:01 carriers in a Korean population; a multicenter cross-sectional case-control study. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(9):e12193. doi: 10.1002/ctt2.12193.
29. Saksit N, Tassaneeyakul W, Nakkam N, Konyoung P, Khunarkornsiri U, Chumworathayi P, et al. Risk factors of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2017; 27(7):255-63. doi: 10.1097/FPC.0000000000000285.
30. Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness analysis of HLA-B*5801 testing in preventing allopurinol-induced SJS/TEN in Thai population. *PLoS One*. 2014;9(4):e94294. doi: 10.1371/journal.pone.0094294.