

بررسی شیوع بثورات پوستی و داروهای ایجاد کننده آنها در ۱۱۰ بیمار

محمد امیدیان^{*}، نگار شیخداودی^{**}، زهرا بیگم موسوی^{*}

چکیده

زمینه و هدف: واکنش مضر دارویی، طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی یک پاسخ به دارو است که زیان آور و غیر عمد بوده و با مقدار طبیعی در انسان که برای پیشگیری، تشخیص یا درمان بیماری به کار می رود اتفاق می افتد. پوست شایع ترین ارگان گرفتار است که دامنه تظاهرات آن به صورت اگزانتما ماکولوپاپولار که شایع ترین نوع آن است تا کهیر و با شیوع کمتر ولی شدید مثل پوستولوزیس اگزانتما تیک منتشره حاد، راش دارویی با ائوزینوفیلی و علائم سیستمیک/ سندرم هیپرسنسیتیویتی ناشی از دارو، سندرم استیون جانسون و نکرولیز توکسیک اپیدرمی می باشند. اریتما مولتی فرم و بثورات دارویی ثابت که کمتر شایع می باشند. شیوع واکنش های دارویی بتدریج با افزایش چشمگیر و روز افزون مصرف داروها رو به افزایش است. بنابراین شناخت این واکنش ها و داروهای مسبب آنها می تواند در جهت تشخیص به موقع مصرف دارو و همچنین پیشگیری از بروز مجدد آنها موثر باشد. هدف، بررسی بثورات دارویی از نظر سن، جنس، نوع داروی مقصر و نوع راش ایجاد شده می باشد.

روش بررسی: این مطالعه به صورت گذشته نگر و توصیفی روی بیمارستان امام خمینی (ره) اهواز و یک مطب خصوصی مراجعه کرده بودند انجام شد.

یافته ها: در کل ۱۱۰ بیمار مبتلا به بثورات دارویی بودند که از این تعداد ۷۰ نفر زن (۶۴ درصد) و ۴۰ نفر مرد (۳۶ درصد) بودند. شایع ترین سن درگیری دهه سوم (۳۰-۲۱ سال) بود. کمترین میزان بروز در گروه سنی کمتر از ۱۰ سال دیده شد.

نتیجه گیری: شایع ترین واکنش راش موربیلی فرم بود، شایع ترین داروی مسبب، آنتی بیوتیک ها بودند. بیشترین میزان واکنش ها در فاصله کمتر از ۱ هفته از شروع درمان ایجاد شدند (۵/۵ درصد). م ع پ ۱۳۸۸؛ ۱(۴): ۳۶-۴۳۱

کلید واژگان: بثورات، واکنش های پوستی دارویی، واکنش های حساسیتی پوستی

مقدمه

یکی از واکنش های مضر دارویی، طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی یک پاسخ به دارو است که زیان آور و غیر عمد بوده و با مقدار طبیعی در انسان که برای پیشگیری، تشخیص یا درمان بیماری به کار می رود اتفاق می افتد. پوست شایع ترین ارگان گرفتار است که دامنه تظاهرات آن بصورت اگزانتما ماکولوپاپولار که شایع ترین نوع آن است تا کهیر و کمتر شایع تر دیگر ولی شدید مثل پوستولوزیس اگزانتما تیک منتشره حاد، راش دارویی با ائوزینوفیلی و علائم سیستمیک/ سندرم هیپرسنسیتیویتی ناشی از دارو، Steven-Jahanson syndrome (STS) و

یکی از واکنش های مضر دارویی، طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی یک پاسخ به دارو است که زیان آور و غیر عمد بوده و با مقدار طبیعی در انسان که برای پیشگیری، تشخیص یا درمان بیماری به کار می رود اتفاق می افتد. پوست شایع ترین ارگان گرفتار است که دامنه تظاهرات آن بصورت اگزانتما ماکولوپاپولار که شایع ترین نوع آن است تا کهیر و کمتر شایع تر دیگر ولی شدید مثل پوستولوزیس اگزانتما تیک منتشره حاد، راش دارویی با ائوزینوفیلی و علائم سیستمیک/ سندرم هیپرسنسیتیویتی ناشی از دارو، Steven-Jahanson syndrome (STS) و

*دانشیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
**دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۱- نویسنده مسؤل: Email: momidian@yahoo.com

مصرف داروی همراه می‌باشند که پس از جمع آوری اطلاعات و ثبت آنها مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته ها

در طی این مطالعه ۱۱۰ بیمار (شامل ۷۳ نفر سرپایی و ۳۷ نفر بستری) مبتلا به بثورات دارویی بودند که از میان آنها ۷۰ نفر زن (۶۴ درصد) و ۴۰ نفر مرد (۳۶ درصد) بودند. حداقل و حداکثر سن بیماران مورد مطالعه ۱/۵ و ۷۷ سال بوده و بیشترین شیوع بثورات دارویی در دهه سوم سنی یعنی ۲۱-۳۰ سال بوده که ۳۶ بیمار در این گروه سنی قرار داشتند (درصد ۳۳). کمترین میزان شیوع در بیماران گروه سنی کمتر از ۱۰ سال بود که ۵ نفر از بیماران را شامل می‌شد (۴/۵ درصد) (جدول ۱). شایع ترین دسته دارویی مسبب در بیماران مورد مطالعه آنتی بیوتیک ها بودند که ۲۸ مورد را شامل می‌شدند (۲۵/۵ درصد). شایع ترین داروها از این دسته کوتریموکسازول، پنی سیلین و آموکسی سیلین بودند. در رتبه دوم شیوع، داروهای ضد صرع قرار داشتند که شایع ترین نوع آنها کاربامازپین بود که عامل سندرم استون جانسون در این مطالعه می‌باشد (جدول ۲). از نظر الگوی راش ایجاد شده شایع ترین الگو در بیماران مورد مطالعه راش ماکولوپاپولر می‌باشد که در ۲۴ بیمار (۲۲ درصد) دیده شد و پس از آن استیون جانسون و بثورات دارویی ثابت در رتبه دوم شیوع قرار داشتند که هر کدام در ۱۵ مورد از بیماران (۱۳/۵ درصد) دیده شدند. راش دیگری که کمتر شیوع داشت اریتم مولتی فرم بود که در ۴ مورد از بیماران (۳/۵ درصد) دیده شد (جدول ۳). بثورات دارویی اکثراً به صورت ژنرالیزه بودند (۲۳ درصد). در ۵/۵ درصد از بیماران بثورات به صورت حاد و کمتر از یک هفته بعد از شروع مصرف ایجاد شدند. در ۲۵/۵ درصد بیماران بثورات در فاصله زمانی کمتر از یک ماه ظاهر شدند. بعضی از بیماری های شدید که در بیمارستان بستری بودند عبارتند از

واکنش های داروی مضر، پاسخ نامطلوب و ناخواسته به درمان بادوزه های مناسب دارو می‌باشند. این واکنش ها ممکن است تمام بدن را درگیر کنند و ژنرالیزه باشند و یا ممکن است محدود به پوست یا یک ارگان خاص باشند (۳). از جمله ارگان های درگیر غیر از پوست، سیستم هماتولوژیک، کبدی، کلیوی و ریوی می‌باشند. درگیری پوست از همه شایع تر است و حدود ۳۰ درصد کل موارد را شامل می‌شود (۴).

شیوع بثورات دارویی در حال افزایش است و در بعضی منابع حدود ۳۰-۶ درصد گزارش شده است. حدود ۳-۸ درصد پذیرش بیمارستانی در اثر واکنش های دارویی می‌باشد (۱). اکثریت موارد بثورات خفیف و خود محدود شونده هستند و به دنبال قطع مصرف دارو بر طرف می‌شوند (۴). شیوع انواع تهدید کننده حیات ۱ در ۱۰۰۰ مورد گزارش شده است که این موضوع بر لزوم شناخت سریع و به موقع و قطع داروی مسبب تاکید دارد (۲). میزان مورثالیتی در انواع مختلف بثورات دارویی تفاوت های چشمگیری دارد به طور مثال مرگ ومیر، در SJS کمتر از ۵ درصد می‌باشد در حالی که در TEN این میزان بسیار بالاتر و حدود ۲۰-۳۰ درصد می‌باشد. در کل، شایع ترین علت مرگ بیماران سپسیس است (۲). هدف از این مطالعه، بررسی واکنش ها و بثورات دارویی از نظر شیوع، نوع داروی مقصر و شیوع نوع بثورات می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه گذشته‌نگر و توصیفی می‌باشد. جامعه آماری مورد مطالعه کلیه بیماران مبتلا به بثورات دارویی مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) اهواز و یک مطب خصوصی در اهواز در فاصله سالهای ۱۳۸۵-۱۳۸۰ می‌باشند که با استفاده از اطلاعات موجود در تمام پرونده های بیماران مبتلا به بثورات دارویی در طی مدت پنج سال، اطلاعات لازم شامل سن، جنس، محل درگیری، داروی مسبب، الگوی ضایعه، زمان شروع ضایعه، بیماری همراه و

کاستی ها و محدودیت هایی وجود داشت که مربوط به مکانیزه نبودن و کامل نبودن پرونده های بیماران بود و نیز امکانات آزمایشگاهی برای تشخیص قطعی موجود نبود.

سندرم استون جانسون ۱۵ بیمار، اریترودرما ۷ نفر، راش موربیلی فرم شدید ۴ نفر، کهیر آنژیوادم ۶ نفر و بشورات دارویی ثابت شدید که سر آلت تناسلی مرد را درگیر کرده بودند ۵ نفر که جمعا "۳۷ نفر بودند.

جدول ۱: توزیع فراوانی سنی جمعیت مورد مطالعه

گروه سنی	فراوانی	درصد
۰-۱۰	۵	۴/۵
۱۱-۲۰	۱۴	۱۳
۲۱-۳۰	۳۶	۳۳
۳۱-۴۰	۱۸	۱۶
۴۱-۵۰	۱۸	۱۶
۵۱-۶۰	۶	۵/۵
بیشتر از ۶۰	۱۳	۱۲
کل	۱۱۰	۱۰۰درصد

جدول ۲: توزیع فراوانی داروهای مسبب

دسته های دارویی	فراوانی	درصد
آنتی بیوتیک ها	۲۸	۲۵/۵
ضدصرع ها (کربامازپین)	۱۹	۱۷
کورتیکواستروئیدها	۱۶	۱۴/۵
(داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی)	۱۴	۱۳
داروهای شیمی درمانی	۳	۳
ضد سل	۲	۲
داروهای نامشخص	۲۸	۲۱/۹

جدول ۳: توزیع فراوانی الگوی بشورات

الگوی بشورات	فراوانی	درصد
راش موربیلی فرم	۲۴	۴۶/۴
SJS	۱۵	۱۶/۵
FDE بشورات دارویی ثابت	۱۵	۱۶/۵
اکنه	۱۶	۱۷/۶
ملاسما	۱۰	۹/۹
ضایعات وزیکولوبولوز	۱۰	۹/۹
اریترودرمی	۷	۷/۷
واسکولیت	۷	۷/۷
کهیر و آنژیوادم	۵	۵/۵
اریتم مولتی فرم	۴	۴/۴

جدول ۴: توزیع فراوانی زمان ایجاد ضایعه

زمان ایجاد ضایعه	فراوانی	درصد
یک هفته یا کمتر	۶۱	۵۵/۵
بیشتر از یک هفته تا یک ماه	۲۸	۲۵/۵
بیشتر از یک ماه و کمتر از یکسال	۱۶	۱۴/۵
زمان نامشخص	۵	۴/۵

بحث

بیماران ۴۱-۵۰ سال بود که با مطالعه ما متفاوت بود(۵). در مطالعه ما ۷۰ نفر زن (۶۴درصد) و ۴۰ نفر (۳۶درصد) مرد بودند که در مطالعه های مشابه بثورات در مردان شیوع بیشتری داشته است(۲و۳و۷). علت اینکه در مطالعه حاضر شیوع واکنش های دارویی در مردان کمتر است شاید مسئله ارثی دخالت دارد. شایع ترین دسته دارویی مقصر در مطالعه ما داروهای آنتی بیوتیک بودند که در ۲۵/۵درصد از بیماران دیده شد و شایع ترین دارو از این دسته پنی سیلین و کوتریموکسازول بودند که پنی سیلین مسوول راش موربیلی فرم و کوتریموکسازول که مسوول بثورات دارویی ثابت و استون جانسون بودند و بعد از آن به ترتیب شیوع، داروهای ضد صرع بودند (۱۷درصد) که شایع ترین دارو از این دسته کاربامازپین مقصر شناخته شد. برای ایجاد استون جانسون. در مطالعه ۶ ساله ای که در هندوستان انجام شده بود سولفانامیدها (کوتری موكسازول) شایع ترین داروهای مقصر شناخته شده بودند(۳۵درصد) (۲و۸) که نزدیک نتایج بدست آمده از مطالعه ما می باشد. همچنین در مطالعه ای که توسط Noel MV و همکارانش انجام شده آنتی بوتیک ها شایع ترین داروهای مسبب بودند (۴۵درصد) (۷) که مشابه مطالعه ما است. در مطالعه دیگر، کوتری موكسازول شایع ترین داروی مقصر و بعد از آن ایبوپروفن بود که این نتایج نیز با مطالعه ما همخوانی دارد(۶). در مطالعه حاضر به ترتیب شیوع پس از آنتی بیوتیک ها و ضد صرع ها داروهای کورتیکواستروئیدها به شکل پردنیزولون بودند که ایجاد آکنه کردند چون که کورتیکواستروئیدها با دوز بالا موجب آکنه

در مطالعه ما شایع ترین شکل بثورات، راش ماکولوپاپولر بود و بعد از آن بثورات دارویی ثابت و SJS قرار داشتند. در مطالعه ای که در هندوستان انجام شده شایع ترین الگوی راش، بثورات دارویی ثابت گزارش شده است که در ۵۸/۳ درصد از بیماران دیده شد و بعد از آن کهیر و آنژیوادم در رتبه دوم از نظر شیوع قرار داشتند(۳). در مطالعه دیگری که در هندوستان بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به بثورات پوستی دارویی انجام شده بثورات دارویی ثابت شایع ترین الگوی راش گزارش شده بوده که در ۶۱ بیمار دیده شده است و سایر الگوهای شایع کهیر و آنژیوادم و راش موربیلی فرم بوده است(۶). در سایر مطالعه های مشابه نیز شایع ترین الگوی گزارش شده، راش ماکولوپاپولر بود(۲و۷) که مشابه آمار ما می باشد. در مطالعه ما شایع ترین گروه سنی در بیماران بستری دهه سوم ۲۱-۳۰ سال بوده است. کمترین میزان شیوع در گروه سنی کمتر از ۱۰ سال بود. در بیماران مورد بررسی کمترین سن ۱/۵ و بالاترین ۷۷ سال بوده است. در مطالعه Mandal AC و همکاران مانند مطالعه ما نیز شایع ترین گروه سنی ۲۱-۳۰ سال بوده است(۳). همچنین در مطالعه ای که توسط Noel MV و همکاران انجام شده مشابه مطالعه ما شایع ترین گروه سنی بیماران ۲۱-۴۰ سال بوده است(۷). در مطالعه دیگری که توسط Sharma.V.K و همکاران انجام شده بیماران در محدوده سنی ۴ ماه تا ۷۶ سال بودند و بیشترین تعداد بیماران مشابه با مطالعه ما در گروه سنی ۲۱-۴۰ سال بودند(۲). ولی در مطالعه های دیگر شایع ترین گروه سنی

لذا برای درک واکنشهای دارویی و مقیاس های تشخیصی مطالعه های زیادی مورد نیاز است (۱).

نتیجه گیری

بعضی از بثورات پوستی مانند بثورات دارویی ثابت بخصوص اگر که تی پیک باشند هر متخصص پوست با تجربه ای به راحتی آن را تشخیص می دهد و داروی مقصر آن را که از همه شایع تر کوتریموکسازول می باشد می توان آن را به بیمار معرفی کرد تا در آینده دوباره به این بیماری به شکل بدتر و وسیع تر گرفتار نشود. با توجه به اینکه SJS یکی از انواع شدید و تهدید کننده حیات و تقریباً شایع بثورات دارویی است و شایع ترین داروهای مسبب آن ضد صرعهایی مانند کاربامازپین، فنی توین و آنتی بیوتیکهایی مانند کوتریموکسازول و نیز سایر سولفانامیدها می باشد، لازم است پزشکان در تجویز این گونه داروها کمال دقت را بنمایند و همچنین علائم هشدار دهنده را به بیمار گوشزد کنند تا در صورت بروز آنها، بیمار سریعاً داروی مصرفی را قطع نموده و به پزشک مربوطه مراجعه نماید.

می شوند (۹). که تشخیص بثورات دارویی در حال حاضر از طریق شرح حال و معاینه بالینی می باشد. بخصوص در بیماران بستری که با نظر و توافق چند متخصص پوست امکان پذیر است چونکه در شرایط موجود بیوپسی یا پاچ تست پوستی کمک قطعی نمی کنند (۱۰) بخصوص اینکه با قطع داروی مشکوک و مقصر بثورات پس از یک هفته به طور خود بخودی برطرف می شوند (۱۱). اگر عامل بثورات عفونت باکتریایی، ویروسی و یا قارچی باشد معمولاً می توان نشانی از عفونت از راه معاینه بالینی یا آزمایشگاهی پیدا کرد که در مطالعه حاضر هیچ نشانی از عفونت یافت نشد. دیگر اینکه دادن دوباره داروی مشکوک به بیمار فقط برای تست و آزمایش از نظر اخلاقی در هیچ جای دنیا مورد قبول نیست. تشخیص، اغلب پیچیده است زیرا مشکلاتی در بدست آوردن تاریخچه بالینی قابل اعتماد از بیمار وجود دارد، همچنین اهمیت عامل های همراه مثل بیماری های ویروسی، و حساسیت کم تست های پوستی و آزمایشگاهی.

منابع

- 1-Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(2): 80-90.
- 2-Sharma VK, Sethuraman G, kumear B. Cutaneous adverse drug reactions: Clinical pattern and causative agents, A 6 years Series from Chandigarh, India. *Postgrad Med* 2001; 47: 95-9.
- 3-Mandal AC, Das J. A study of drug eruptions by Provocative tests. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001; 67:235-9.
- 4-Breathnach SM. Drug reaction: Rook's Textbook of Dermatology. 7th ed. USA: Black well; 2004: 1-73-180.
- 5-Fsadni C, Fsadini P, Piscopo T, Mallia Azzopardi C. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a 35-year-old man with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31(5):295-8.
- 6-Raksha MP, Mar Fatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:20-2.
- 7-Sushma M, Noel MV, Ripika MC, Jamef J, Guido S. Cutaneous adverse drug reactions: A 9 Year Study from a sath Indian hospital. *Safety* 2005; 14(8): 567-70.
- 8-Omidian M. Survey of cutaneous drug eruption in 100 patients in Ahvaz. *J AJUMS* 1374; 19:42-47 [in Persian]
- 9-Fung MA, Berger TG. A prospective study of acute-onset steroid acne associated with administration of intravenous corticosteroids. *Dermatol* 2000; 200(1):43-4.
- 10-Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend K, Fhdar NH, Koren G. Patch testing for diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systemic review. *Drug Saf* 2009; 32(5): 391-408.
- 11-Lim JT, Ng SK. An unusual drug eruption to ampicillin. *Cutis* 1995; 56(3): 163-4.

Survey prevalence of cutaneous eruption and incriminate drugs in 110 patients

Omidian M*, Shaikh Davoodi N, Moosavi ZB

Dermatology department , Imam Khomeini Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Abstract

Background and Objective: Drug reactions are type of skin diseases that could appear as a kind of cutaneous inflammation such as maculopapular rash, urticaria, papulosquamous, pustule and bulla. Incidence of cutaneous drug eruptions gradually increase with drug consumption, therefore having knowledge about these reactions and the incriminating drugs can facilitate early detection and prevention of their recurrence. The goal of this research was to evaluation of incidence of cutaneous drug eruptions, from point of view of sex, age, incriminating drug and the pattern of the eruptions.

Subjects and Methods: This was a retrospective and descriptive study. In this research all the patients with cutaneous drug eruptions referred to Imam Khomeini hospital, and a private office were evaluated during 2001-2006. Required data and information were gathered by referring to archive of hospital and clinic. The information were: sex, age, incriminating drug, type of drug eruption, site of eruption-Incubation period and history of drug used.

Results: Totally 110 patients with cutaneous drug eruptions which included 70 females (64 %) and 40 males (36 %). The maximum rate of incidence was seen at 3rd decade (21-30 years) and the minimum rate of incidence was seen in the age group of less than 10 years.

Conclusion: The most common cutaneous drug eruptions were morbili form rash that occurred in 24 patients (22%). The most common drugs were antibiotics that have been seen in 28 patients (25%). Most drug reactions occurred in less than one week (55.5 %).

Sci Med J 2010;8(4):431-36

Keywords: Dermal drug reaction, Eruption, Skin reaction

Received: Oct 12, 2007

Revised: June 27, 2009

Accepted: Sep 22, 2009

*Corresponding author email: momidian@yahoo.com