

## بررسی اثرات درمانی اریترومایسین در بیماران مبتلا به پیتریازیس روزه آ

دکتر حمیده عظیمی: استاد یار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط،

E-mail: Hamide\_Azimi@Yahoo.com

دکتر عفت خدائیان: دانشیار گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۳/۱۱/۴، پذیرش: ۸۴/۵/۵

### چکیده

**زمینه و اهداف:** پیتریازیس روزه آ یک بیماری نسبتاً شایع پوستی می باشد که تا به امروز هنوز درمان دارویی قطعی و بی خطری برای آن وجود ندارد. هدف این مطالعه ارزیابی اثرات درمانی اریترومایسین خوراکی در درمان این بیماران می باشد.

**روش بررسی:** این مطالعه بصورت آینده نگر روی بیماران مبتلا به پیتریازیس روزه آ که از تاریخ مهرماه ۱۳۸۰ به مدت دو سال به درمانگاه پوست مراجعه کرده اند انجام شده است. در کل ۵۰ بیمار در این مدت تعیین و به صورت یک در میان به دو گروه دریافت کننده دارو ( اریترومایسین + کلرفینر آمین یا دیفن هیدرامین ) و دارونما ( کلرفینر آمین یا دیفن هیدرامین ) تقسیم گردیدند. هر دو گروه از نظر متغیرهایی مانند سن، جنس، طول مدت بیماری با همدیگر یکسان بودند. بیماران دو هفته بعد از شروع درمان براساس میزان پاسخ بالینی به سه گروه پاسخ کامل، پاسخ نسبی و عدم پاسخ تقسیم گردیدند.

**یافته ها:** شیوع عفونت تنفسی قبل از ایجاد ضایعات پوستی این بیماران ۷۲٪ بود. پاسخ کامل در ۶۴٪ گروه دریافت کننده دارو مشاهده گردید که این رقم در گروه دارونما صفر درصد بود ( $P=0/0001$ ). عارضه دارویی خاصی طی این مدت مشاهده نگردید.

**نتیجه گیری:** اریترومایسین خوراکی در درمان بیماران مبتلا به پیتریازیس روزه آ مؤثر و بدون عارضه می باشد.

**کلید واژه ها:** پیتریازیس روزه آ، اریترومایسین خوراکی، کلرفینر آمین

### مقدمه

پیتریازیس روزه آ یک درماتوز التهابی حاد با علت ناشناخته است. این بیماری علت ۰/۶٪ کل ویزیت های متخصصین پوست را تشکیل می دهد (۱). اغلب بیماران در سن ۳۵-۱۰ سالگی هستند. در فصول سرد سال شیوع بالایی داشته، ارتباط با عفونت های ویرال بخصوص در دستگاه تنفسی فوقانی دارد. انتقال بیماری از طریق پوسته ها یا مایع تاول گزارش شده است (۲). ولی مطالعات مختلف نتوانسته اند میکروارگانیزم خاصی را به صورت ثابت از نمونه های ادرار، خلط، خون و مدفوع جدا کنند (۳و۴). سابقه عفونت تنفسی فوقانی در ۶۸٪ موارد قبل از بروز بثورات پوستی گزارش شده است.

معمولاً اولین علامت پوستی یک پیچ (patch) ۱۰-۲ سانتی متری گرد یا بیضی به رنگ قرمز مسی و با پوسته ریزی محیطی بنام پیچ پیشاهنگ (mother spot یا Herald patch) می باشد که اغلب روی تنه و قسمت پروگزیمال اندام ها قرار دارد. بعد از یک فاصله زمانی متوسط ۱-۲ هفته، بثورات بعدی با همان مشخصات پیچ اولیه ولی در اندازه های کوچکتر ایجاد میگردد. محور طولی این ضایعات در امتداد خطوط پوستی قرار داشته منظره درخت کریسمس را در تنه ایجاد می کنند. بیماران بندرت خارش دارند.

ضایعات خودبخودی در طی مدت ۳-۱ ماه بدون ایجاد تغییرات پوستی بهبود می یابند. فرم های غیر معمول بیماری بیشتر در سنین پائین و کودکان دیده می شوند. در این حالت ممکن است پیچ پیشاهنگ وجود نداشته، ضایعات، انتشار متفاوت بصورت یکطرفه گاه شکل بثورات بصورت پاپولر، پوستولر، پورپوریک، وزیکولر، هموراژیک یا ضایعات شبیه اریتم مولتی فرم می باشد (۵). بروز بیماری در کودکان ۴-۳ ماهه نیز گزارش شده است.

ابتلا مخاطی در ۱۶٪ بیماران بصورت قرمزی، خراشیدگی، زخم یا تاول در غشاء مخاطی دهان یا زبان و اغلب در بچه ها دیده می شود. این ضایعات فاقد علامت بوده، اغلب مورد توجه قرار نمی گیرند. معمولاً بعد از ابتلا به این بیماری، ایمنی بر علیه آن در طول زندگی ایجاد شده و تنها در ۳/۵-۱/۸٪ موارد عود دیده می شود.

علائم آسیب شناسی بصورت ارتشاح سلولی با ارجحیت لنفوسیت ها و بندرت ائوزینوفیل و هیستوسیت در اطراف عروق سطحی درم و ادم دیده می شوند. علامت شایع خروج گلبولهای قرمز خون از عروق و وارد شدن آنها بداخل درم سطحی و گاه اپیدرم است (۶).

گروه سوم: بیماران بدون پاسخ که هیچ تغییری در اندازه، شدت پوسته ریزی و اریتم ضایعات ایجاد نشده یا ضایعات جدید حتی دو هفته بعد از شروع درمان ایجاد میشوند.

از تست مجذور کای برای تعیین تفاوت بالینی نتایجی که بصورت درصد بیان گردیده بودند و از تست تی - استیوندت برای تعیین تفاوت در میانگین ها و از تست فیشر در موارد لزوم استفاده گردید.

### یافته ها

در مشخصات پایه دو گروه محاسبه مجذور کای برای متغیرهای سن، جنس، سابقه عفونت تنفسی فوقانی اختلاف معنی دار نشان نمی دهد. وجود سابقه عفونت تنفسی قبلی در گروه دارو ۷۲٪ و گروه دارونما ۶۸٪ می باشد که اختلاف معنی داری با همدیگر نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱: مشخصات گروه درمان و گروه دارونما

گروه دارونما	گروه دارو
۲۵ نفر	۲۵ نفر
۱۸۲۴±۷۰۳	۱۸۶۸±۷۱۴
سن (سال)	
۱۴/۷۸±۴/۳۹	۱۴/۶۸±۴/۳۷
متوسط زمان بیماری (روز)	
۱۴	۱۸
تاریخچه عفونت تنفس فوقانی قبلی	
۱۲	۱۰
وجود خارش	

از نظر سنی میانگین سنی بیماران حدود ۱۹ سال بوده است که در گروه دارو و دارونما تفاوت معنی داری وجود نداشت. نسبت جنس زن به مرد حدود ۳ به ۲ می باشد. مدت زمان متوسط بیماری از شروع ضایعات تا مراجعه جهت ویزیت حدود ۱۵ روز بوده است. خارش در بیش از یک سوم بیماران مورد مطالعه وجود داشت. میزان پاسخ کامل در گروهی که اریترومایسین دریافت می کردند پس از دو هفته بطور کاملاً معنی داری نسبت به گروه دارونما تفاوت داشته است (جدول ۲).

جدول ۲: پاسخ بیماران به درمان در گروه درمانی و گروه دارونما

P	گروه دارونما نفر(٪)	گروه درمان نفر(٪)
۰/۰۰۰۱	۰	۱۶(۶۴٪)
۰/۶۸۱	۵(۲۰٪)	۵(۲۰٪)
۰/۰۱۵	۲۰(۸۰٪)	۴(۱۶٪)
		پاسخ کامل
		پاسخ نسبی
		عدم پاسخ

میزان پاسخ در گروه دارونما صفر درصد و در گروه دارو ۱۶ نفر از ۲۵ بیمار یعنی ۶۴٪ پاسخ کامل به درمانی دارویی داده بودند. پاسخ نسبی در هر دو گروه دارو و دارونما یکسان بود و عدم پاسخ به درمان نیز در گروه دارونما بطور معنی داری از گروه دارو بیشتر بود. در نتیجه درمان دارویی نسبت به دارونما در درمان بیماری پیتیریازیس روزاً به صورت بارز مؤثر بوده است.

انتشار وسیع ضایعات و دوره نسبتاً طولانی این بیماری، باعث ایجاد استرس روحی فراوان میگردد. از طرفی دارویی که به صورت اثبات شده باعث کوتاه شدن دوره علامت دار بیماری گردد، وجود ندارد. روش های درمانی مختلف مثل داپسون، کتوتیفن و استفاده از نور آفتاب و اشعه اولترایویوله با نتایج متغیر به کار رفته اند. ولی ضرر آنها بیشتر از منافعتشان بوده و هیچکدام از آنها کاربرد مفید و مداومی در درمان بیماران نیافته اند.

در تحقیقات اخیر استفاده از یک دوره درمان با اریترومایسین خوراکی بمدت ۲ هفته در کاهش دوره علامت دار بیماری مفید بوده است (۷). با توجه به عارضه کم این دارو، قیمت مناسب و در دسترس بودن آن، بررسی اثرات آن در درمان پیتیریازیس روزه آ از اهمیت خاصی برخوردار است. در صورت اثبات تاثیر مفید این دارو، استفاده از آن در درمان این بیماران موجب خواهد گردید تا استرس روحی ناشی از گسترده بودن ضایعات و دوره طولانی کاهش یافته، از مراجعات پی در پی و مکرر بیماران به پزشکان مختلف و احیاناً استفاده از درمانهای نسبتاً پرخطر و تشدید کننده بیماری پیشگیری شود.

### مواد و روشها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی در مورد اثرات درمانی اریترومایسین خوراکی روی بیماران مبتلا به پیتیریازیس روزه آ می باشد. جمعیت مورد مطالعه ۵۰ بیمار داوطلب می باشد که از مهر ماه ۱۳۸۰ به مدت دو سال به درمانگاه پوست مراجعه و تشخیص بیماری براساس تظاهرات بالینی تی پیک مسجل گردیده بود. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس و اطلاعات دیگر نظیر سابقه عفونت تنفسی فوقانی اخیر، سابقه دریافت دارو در یکماه گذشته، وجود خارش و نحوه انتشار ضایعات از بیماران کسب و در پرسشنامه ها یی که از قبل تدوین گردیده بود، درج می گردید. بیماران بصورت تصادفی و یک در میان به دو گروه دریافت کننده دارو شامل قرص اریترومایسین 400 mg سه بار در روز و در بچه ها 25-40mg/kg روزانه و قرص کلرفینرآمین (و در بچه ها شربت دیفن هیدرامین هر ۸ ساعت ۵ cc) سه بار در روز و گروه دوم دارونما شامل قرص کلرفینرآمین TDS (در بچه ها شربت دیفن هیدرامین هر ۸ ساعت ۵cc) تقسیم شدند. ویزیت مجدد در روزهای هفتم و چهاردهم بعد از شروع درمان انجام می شد. ارزیابی و پیگیری بیماران شامل ارزیابی بالینی از نظر میزان بهبود علائم پوستی، ایجاد ضایعات جدید، کاهش یا از بین رفتن ضایعات قبلی با بررسی تغییرات اریتم، پوسته ریزی و پیگمانتاسیون بود. بیماران براساس یافته های بالینی به سه گروه تقسیم می شدند:

گروه اول: شامل پاسخ کامل بصورت از بین رفتن ضایعات در مدت دو هفته بعد از شروع درمان و عدم ایجاد ضایعات جدید بود.

گروه دوم: شامل پاسخ نسبی به صورت کاهش اریتم و اندازه ضایعات یا ایجاد ضایعات جدید به تعداد کم و از بین رفتن تعداد کمی از ضایعات بود.

## بحث

نسبی به درمان داده بودند که از این نظر دو گروه تفاوتی با هم نداشته و نتایج، نظیر مطالعه مشابه می باشد (۸). پاسخ نسبی می تواند مبین وجود عوامل میکروبی با مقاومت نسبی به اریترومایسین باشد. در گروه دارونما ۸۰٪ بیماران و در گروه دارو ۱۶٪ درصد عدم پاسخ داشتند. ( $p=0/015$ ). عدم پاسخ به درمان در ۴ نفر از بیماران گروه دارو احتمال ارگانیسیم های مقاوم به اریترومایسین را مطرح می کند. از طرفی بطور متوسط در این مطالعه ۱۵ روز فاصله از شروع علائم بالینی تا تجویز دارو وجود داشت. اینکه آیا مراجعه زودتر و در نتیجه شروع درمان آنتی بیوتیک سریعتر طول دوره درمان را کوتاهتر می کند و یا اینکه میزان اثر بخشی دارو را بیشتر خواهد کرد نکته بسیار مهمی است که نیاز به انجام مطالعات تکمیلی به منظور پاسخ به این سوالات دارد. ولی با این وجود هنوز ارگانیسیمی که در اکثریت بیماران به عنوان علت بیماری یافت شود وجود ندارد و عامل اصلی بیماری هنوز نامشخص می باشد. ولی تأثیر مثبت اریترومایسین در کاهش طول دوره بیماری و وجود عوارض کم اریترومایسین در طول درمان، ما را برآن می دارد تا این توصیه را بنماییم که بیماران با تشخیص پیتی ریازیس روزه آ از یک دوره درمان با اریترومایسین سود می برند.

## نتیجه گیری و پیشنهادات

براساس مطالعه انجام گرفته با توجه به اثر قوی و مثبت اریترومایسین در کاهش دوره بیماری پیتی ریازیس روزه آ و بهبود سریعتر آن و همچنین عدم مشاهده عوارض دارویی در طی دو هفته درمان دارویی با اریترومایسین و با در نظر گرفتن این نکته که سایر درمانهای پیشنهاد گردیده جهت درمان بیماری پیتی ریازیس روزه آ همچون داپسون، اولتراویوله، اثرات متغیر و بینابینی داشته و همچنین عوارض مهمی را دارا می باشند، می توان این پیشنهاد درمانی را نمود که بیماران با تشخیص پیتی ریازیس روزه آ در هر زمان از تشخیص بیماری از یک دوره درمان دو هفته ای با اریترومایسین خوراکی سود می برند.

## تقدیر و تشکر

از زحمات بی دریغ خانم دکتر ربابه غیبی در اخذ شرح حال و تکمیل پرسشنامه ها قدردانی می کنیم.

اصطلاح پیتی ریازیس روزه آ اولین بار در سال ۱۸۶۰ توسط Gibert بکاربرده شد. قبل از آن در سال ۱۷۹۸ بیماری تحت عنوان *roseola annulata* مطرح شده بود (۵). این بیماری که احتمالاً منشأ عفونی دارد منجر به بروز بثورات مشخص در بچه ها و بالغین جوان می شود. در این مطالعه میانگین سنی بیماران ۱۹ سال بود و براساس گزارشات منابع، شیوع این بیماری در گروه سنی ۱۰-۳۵ سال بیشتر است که با مطالعه ما مطابقت دارد (۷).

نسبت جنس زن به مرد ۳ به ۲ بود. در اغلب منابع علمی موجود نیز شیوع این بیماری در زنان کمی بیشتر از مردان می باشد. ولی برخی منابع این بیماری را در مردان شایع تر گزارش کرده اند. در این مطالعه شیوع عفونت تنفسی فوقانی قبل از بروز علائم بیماری در گروه دارو ۷۲٪ می باشد که مشابه گزارشات قبلی هست (۸). ارتباط با عفونت تنفسی قبلی بیان کننده احتمال یک عامل عفونی به عنوان عامل شروع کننده بیماری می باشد. در برخی مطالعات دو ارگانیسیم استاف اورئوس و نایسریا کاتارالیس از ضایعات پچ پشاهنگ بعضی افراد جدا گردیده اند. ولی در این یافته ها در مطالعات دیگر منفی بوده است. خارش در ۴۰٪ بیماران گروه دارو و ۴۸٪ بیماران گروه دارونما وجود داشت. در یک مطالعه جدید این مقادیر به ترتیب ۸۹٪ و ۲۲٪ بوده است (۸). از آنجائیکه خارش یک شکایت بیمار هست، علت این تفاوت را می توان به عدم دقت کافی بیماران، به جزئیات بیمارشان و عدم همکاری کامل حین اخذ شرح حال دانست. در این مطالعه فاصله زمانی بین شروع تظاهرات پوستی بیماری و مراجعه جهت ویزیت متوسط ۱۵ روز بوده است که علت این تأخیر مربوط به مراجعه بیماران به پزشکان خارج مراکز آموزشی در ابتدای بیماری و مراجعه بعدی به درمانگاههای آموزشی می باشد.

در مطالعه حاضر ۶۴٪ از بیماران در طی دو هفته از شروع درمان با اریترومایسین دچار پسرفت کامل ضایعات گردیدند. در یک مطالعه مشابه این میزان ۷۳٪ گزارش شده است (۸).

این رقم در گروه دارونما صفر بود که موید تأثیر قوی و مثبت دارو در بهبود سریعتر ضایعات می باشد. بهبودی ضایعات در طی ۲ هفته اول، نظریه احتمال بهبودی خودبخود را کمتر مطرح می کند. از طرفی تأثیر اریترومایسین احتمال اینکه عوامل میکروبی حساس به اریترومایسین در ایجاد بیماری نقش داشته باشد را تقویت می کند. در این مطالعه ۲۰٪ بیماران در هر دو گروه پاسخ

## References

- Ernesto G. Pityriasis Rosea. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK & Wintroub BU ed. *Cutaneous Medicin & Surgery*. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 2000; P: 218-221
- Bjornberg A. & Tenger G. Pityriasis Rosea. In: Freadberg IM, Gisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI et al ed. *Fitzpatrick's Dermatology in General medicine*. 5th ed. NewYork; Mc Graw – Hill, 1999; P: 541-546
- Odom RB, James WD & Berger TG. *Andrews' Disease of the skin*. 9th ed. Philadelphia; Saunders, 2000; P: 258-260
- Habif TP. *Clinical Dermatology*. 4th ed. Philadelphia; Mosby, 2004; P: 246-249

5. Metzker A. Pityriasis Rosea. in: Harper J, Oranje A. & Prose N ed. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 1st ed. London; Blackwell, 2000; P: 670-673
6. Toussaint S. & Kamino H. Noninfections Erythematous, Papular & squamous Disease. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C. & Johnson B. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8 th ed. Philadelphia; Lippincott – Raven, 1997; P: 151-184
7. Sterling JC. Virus infections. In: Burns T, Breathnach S, Cox N. & Griffiths C ed. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Massachusetts ; Blackwell, 2004; P: 25.1-25.83
8. Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, Tanega N. & Satyanarayana L. Erythromycin in Pityriasis Rosea: A double- blinded placebo controlled clinical trial, *J Am Acad Dermatol*, 2000; **42**(2): 241-4