

تحقیقی

تأثیر اریترومايسين در درمان بیماری پیتريازيس روزه آ (یک کار آزمایي باليني پلاسبو - کنترل دوسوکور)

دکتر محمد دهقان*^۱، ناصر بهنام پور^۲، دکتر نازیلا البرزی^۳

۱- استادیار گروه آموزش بیماری‌های پوست دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۲- کارشناس ارشد آمار زیستی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

۳- استادیار گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

چکیده

زمینه و هدف: پیتريازيس روزه آ یک درماتوز التهابی حاد با علت ناشناخته می‌باشد که علی‌رغم خود محدود بودن و عدم به‌جاگذاشتن عوارض ممکن است تا دو ماه نیز ادامه یابد. این مطالعه به منظور تعیین میزان تأثیر اریترومايسين در مقایسه با دارونما در بهبود سیر بیماری پیتريازيس روزه آ انجام شد.

روش بررسی: این کار آزمایي باليني، روی بیماران مبتلا به پیتريازيس روزه آي تیبیک که طی دی ماه ۱۳۸۰ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۴ به درمانگاه بیمارستان ۵ آذر گرگان مراجعه کرده بودند، انجام شد. تعداد کل بیماران ۴۶ نفر بود که به صورت تصادفی در دو گروه ۲۳ نفری قرار گرفتند. با توجه به دوسوکور بودن مطالعه، درمان به مدت دو هفته برای آنها تجویز و سپس در فواصل ۶-۲ هفته میزان بهبودی اندازه‌گیری شد. در گروه مورد داروی اریترومايسين با دوز یک گرم در روز به مدت ۱۴ روز تجویز شد و در گروه کنترل دارونما تجویز شد. داده‌ها پس از جمع‌آوری و کدبندی و با استفاده از آزمون *Pearson chi-square* و *SPSS 11.5* نرم افزار تحلیل شد. با توجه به کیفی بودن صفت مورد بررسی و نوع مطالعه از مقایسه نسبت‌ها برای تجزیه و تحلیل استفاده شد.

یافته‌ها: طی ۲، ۴ و ۶ هفته پس از شروع درمان هر چند در گروه تحت درمان با اریترومايسين نسبت به گروه دارونما نتایج بهتری اخذ شد، ولی تفاوت در پاسخ‌دهی بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان‌دهنده تأثیر ناچیز داروی اریترومايسين در سیر درمانی بیماران مبتلا به پیتريازيس روزه آ می‌باشد.

کلید واژه‌ها: پیتريازيس روزه آ، اریترومايسين

* نویسنده مسؤل: دکتر محمد دهقان، پست الکترونیکی: modehghan@hotmail.com

نشانی: گرگان، عدالت ۱۸، ساختمان فردیس، مطب دکتر محمد دهقان، تلفن: ۰۱۷۱-۲۲۴۳۹۲۹، نمابر: ۲۲۴۱۱۴۲

وصول مقاله: ۸۵/۷/۲۴، اصلاح نهایی: ۸۶/۱۲/۴، پذیرش مقاله: ۸۶/۱۲/۱۴

مقدمه

بیماری پیتريازيس روزه آ یک درماتوز التهابی حاد با علت ناشناخته می باشد که به صورت تپیک با ضایعه پیشناز (Herald patch) آغاز شده و سپس با ضایعات پاپولوسکواموس قرینه و منتشر که مشخصاً روی تنه و ابتدای اندام هاست، دنبال می شود (۱). علی رغم خود محدود بودن بیماری پیتريازيس روزه آ و عدم به جا گذاشتن عوارض ممکن است که بیماری حتی تا ۲ ماه نیز ادامه یابد (۲)، اگرچه به طور متوسط ۶-۳ هفته طول خواهد کشید. با توجه به خارش که در حدود ۷۵ درصد بیماران به صورت خفیف یا شدید وجود دارد (۱) و منتشر بودن ضایعات بر روی تنه و نمای نه چندان خوشایند و گاهاً به جا ماندن هیپرپیگمانتاسیون یا هیپوپیگمنتاسیون در محل ضایعات (۳)، به نظر می رسد که درمان بیماری با یک داروی مناسب برای کوتاه کردن دوره بیماری و از بین رفتن خارش و ضایعات پوستی مناسب باشد.

درمان پیتريازيس روزه آ با اریترومايسين در چند مورد که همراه با عفونت دستگاه تنفسی فوقانی بوده، مشاهده شده است (۴). در گزارشات به دست آمده ساختارهای شبه مایکوپلازما و Legionella micdadei وجود داشته است. اخیراً، Legionella micdadei به عنوان عامل مسبب پیشنهاد شده و گزارش شده که آنتی بادی های علیه این ارگانيسم ها به طور قابل توجهی در بیماران دچار پیتريازيس روزه آ به نسبت گروه کنترل بیشتر بوده است (۲۰ و ۲۱).

گفته می شود که فعال شدن هرپس ویروس انسانی تیپ ۷ (HHV7) ممکن است در پاتوژنز پیتريازيس روزه آ نقش داشته باشد (۳). مطالعات همچنین یک مکانيسم ایمنی وابسته به سلولی را گزارش کرده اند (۳). شک های اولیه درباره قارچ ها، استرپتوکوک ها و اسپروکت ها تصدیق نشده است و اکثر مطالعات در حال حاضر روی یک عامل ویروسی متمرکز شده است (۱۰-۲).

معمولاً در بیماران تپیک پیتريازيس روزه آ درمان مورد ندارد، به جز در مواردی که خارش یا التهاب شدید بوده یا طول کشیده است. استفاده از عوامل ضدخارش یا ضدالتهاب نظیر آنتی هیستامین خوراکی یا استروئیدهای موضعی پیشنهاد می شود. فتوتراپی هم با نور اولتراویوله B یا پسونالین

(psoralen)(PUVA) و هم اولتراویوله A در کنترل علائم موثر نشان داده شده است. اما این درمان باید برای بیماران علامت دار یا برای بیماری وسیع در نظر گرفته شود (۱).

در یک مطالعه کنترل شده اریترومايسين در یک دوز ۲۵۰ mg خوراکی ۴ بار در روز در بزرگسالان و ۲۵ mg/kg تا ۴۰ mg/kg در ۴ دوز منقسم در کودکان (برای ۲ هفته) در بهبود پیتريازيس روزه آ در ۷۴ درصد بیماران درمان شده موثر بوده است. در حالی که در گروه دارونما این طور نبوده است (۳). در مطالعه ای نتایج مثبتی از درمان با اریترومايسين در بیماری پیتريازيس روزه آ به دست آمده و سبب کوتاه تر شدن دوره بیماری به کمتر از ۲ هفته شده است (۱۱) و در مطالعه ای دیگر درمان با اریترومايسين در بیماری پیتريازيس روزه آ در کوتاه کردن دوره بیماری تأثیری نداشته است (۱۲).

در این مطالعه مقایسه ای بین پاسخ به درمان با اریترومايسين و دارونما در دو گروه از بیماران مبتلا به پیتريازيس روزه آ صورت گرفت.

روش بررسی

این کار آزمایی بالینی با استفاده از نمونه گیری غیر احتمالی از نوع نمونه گیری آسان روی ۴۶ نفر از بیماران مبتلا به پیتريازيس روزه آ تپیک، شامل آن دسته از بیمارانی که هم Herald Patch و هم Secondary lesions را داشتند و طی دی ماه ۱۳۸۰ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۴ به درمانگاه بیمارستان آذر گرگان مراجعه کرده بودند، انجام شد.

از نظر تعریف میزان بهبودی به سه دسته پاسخ کامل (CR)، پاسخ نسبی (PR) و عدم پاسخ تقسیم شد:

الف) پاسخ کامل: در کمتر از ۲ هفته از شروع درمان تمام ضایعات ناپدید گردیده، هیچ ضایعه جدیدی ایجاد نشده و در Patch های باقی مانده قرمزی بدون برجای گذاشتن پیگمنتاسیون یا پوسته ریزی ناپدید شده باشد.

ب) پاسخ نسبی: تنها برخی ضایعات ناپدید گشته یا کاهش نسبی در میزان قرمزی و یا ایجاد ضایعات جدید در مدت ۲ هفته اخیر ایجاد شده باشد.

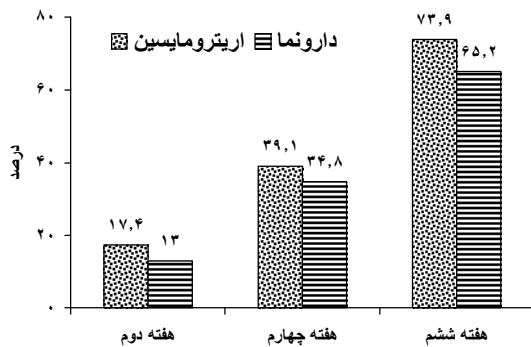
ج) عدم پاسخ: هیچ پسرقتی در مدت ۲ هفته مشاهده نشده باشد.

پاسخ داشتند. نتایج بیان کننده مقدراری افزایش در میزان پاسخ‌دهی در گروه مورد می‌باشد. البته مقدار افزایش به دست آمده از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

جدول ۱: خصوصیات فردی بیماران گروه مورد و کنترل مبتلا به پیتریازیس روزه‌آ

گروه مورد (۲۳ نفر)	گروه کنترل (۲۳ نفر)	
۱۰ (۴۳/۵)	۹ (۳۹/۱)	مرد، تعداد (درصد)
۱۳ (۵۶/۵)	۱۴ (۶۰/۹)	زن، تعداد (درصد)
۲۶/۲	۲۴/۴	متوسط سن (سال)
(۱۴-۳۷)	(۱۶-۴۶)	محدوده سنی

در طی ۴ هفته بعد از درمان نیز تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. از ۲۳ بیمار گروه مورد ۹ نفر (۳۹/۱ درصد) پاسخ کامل، ۸ نفر (۳۴/۸ درصد) پاسخ نسبی و ۶ نفر (۲۶/۱ درصد) عدم پاسخ داشتند. در حالی که در گروه کنترل ۸ نفر (۳۴/۸ درصد) پاسخ کامل، ۸ نفر (۳۴/۸ درصد) پاسخ نسبی و ۷ نفر (۳۰/۴ درصد) عدم پاسخ داشتند (نمودار ۱).



نمودار ۱: مقایسه پاسخ کامل در هفته‌های ۲، ۴ و ۶ در گروه‌های اریترومایسین و دارونما مبتلا به بیماری پیتریازیس روزه‌آ

بعد از ۶ هفته از شروع درمان در گروه مورد از ۲۳ بیمار ۱۷ نفر (۷۳/۹ درصد) پاسخ کامل، ۴ نفر (۱۷/۴ درصد) پاسخ نسبی و ۲ نفر (۸/۷ درصد) عدم پاسخ داشتند. در حالی که در گروه کنترل بعد از ۶ هفته ۱۵ نفر (۶۵/۲ درصد) پاسخ کامل، ۴ نفر (۱۷/۴ درصد) پاسخ نسبی و ۴ نفر (۱۷/۴ درصد) عدم پاسخ داشتند. این نتایج بیان کننده تفاوت ناچیز در نتیجه درمان به وسیله داروی اریترومایسین و دارونما می‌باشد، البته

معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: بیماری PR (به وسیله متخصص پوست تایید می‌شد)، حداکثر یک هفته از شروع بیماری گذشته باشد، ممنوعیتی برای درمان خوراکی با اریترومایسین وجود نداشته باشد، شک بالینی به بیماری‌هایی نظیر عفونت قارچی، سیفلیس ثانویه، انگزما یا پسوریازیس وجود نداشته باشد، رضایت بیمار برای ورود به مطالعه، خارج کردن بیمار مبتلا به فرم آتپیک از مطالعه (تنها بیمارانی که هم Herald Patch و هم ضایعات ثانویه داشتند، وارد مطالعه شدند).

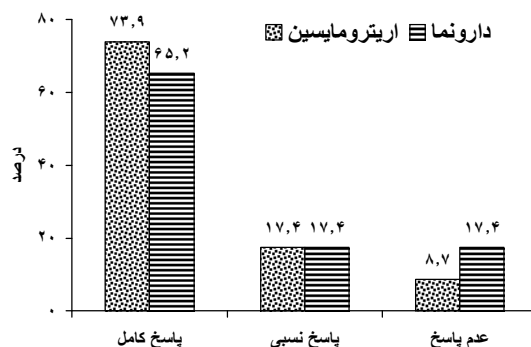
تعداد کل بیماران ۴۶ نفر بود که با تخصیص تصادفی (با توجه به این که بیمار شماره زوج یا فرد را انتخاب می‌کرد) به دو گروه ۲۳ نفری تقسیم شدند. از کلیه بیماران برای ورود به مطالعه رضایت کتبی اخذ گردید. با توجه به دوسوکور بودن مطالعه، درمان به مدت دو هفته برای آنها تجویز و سپس در فواصل ۶-۲ هفته‌ای میزان بهبودی اندازه‌گیری شد. در گروه مورد داروی اریترومایسین با دوز یک گرم در روز در بزرگسالان به مدت ۱۴ روز تجویز شد و در گروه کنترل دارونما تجویز شد. داروها به طور رایگان در اختیار بیماران قرار گرفت و عوارض درمان با داروی مصرفی توضیح داده شد و به منظور عدم تداخل از داروهای مصرفی دیگر در صورت وجود پرسش شد. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد ($\alpha=0/05$) تعیین شد. اطلاعات پس از جمع‌آوری و کدبندی و با استفاده از تست Pearson chi-square وارد نرم‌افزار SPSS-11.5 گردید. با توجه به کیفی بودن صفت مورد بررسی و نوع مطالعه از مقایسه نسبت‌ها برای تجزیه و تحلیل استفاده شد.

یافته‌ها

از ۴۶ بیمار مورد مطالعه (۲۳ نفر مورد و ۲۳ نفر کنترل) ۱۹ نفر مرد و ۲۷ نفر زن بودند. خصوصیات فردی بیماران دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است (جدول ۱).

در طی دو هفته اول از ۲۳ بیمار گروه مورد (اریترومایسین) ۴ نفر (۱۷/۴ درصد) پاسخ کامل، ۷ نفر (۳۰/۴ درصد) پاسخ نسبی و ۱۲ نفر (۵۲/۲ درصد) عدم پاسخ داشتند. در حالی که در گروه دارونما از ۲۳ بیمار ۳ نفر (۱۳ درصد) پاسخ کامل، ۶ نفر (۲۶/۱ درصد) پاسخ نسبی و ۱۴ نفر (۶۰/۹ درصد) عدم

این تفاوت از نظر آماری معنی داری نبود (نمودارهای ۱ و ۲).



نمودار ۲: پاسخ بالینی پس از ۶ هفته از شروع درمان در گروه‌های اریترومايسين و دارونما مبتلا به بیماری پیتريازيس روزه آ

بحث

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان دهنده عدم تفاوت درمانی در طی ۲ هفته، ۴ هفته و ۶ هفته بعد از شروع درمان در گروه مورد (اریترومايسين) و گروه کنترل (پلاسبو) بود.

در بررسی به عمل آمده به وسیله Sharma که با همین دوز دارو و مدت زمان درمان مشابهی انجام داد، در طی دو هفته در گروه درمان با اریترومايسين ۳۳ نفر (۷۳/۴ درصد) پاسخ کامل داشتند، ۴ نفر (۸/۸ درصد) پاسخ نسبی و ۸ نفر (۱۷/۸ درصد) بدون پاسخ بودند. در حالی که در گروه دارونما هیچ کدام از بیماران در طی ۲ هفته اول پاسخ کامل نداشتند، ۵ نفر (۱۱ درصد) پاسخ نسبی داشته و ۴۰ نفر (۸۸/۶ درصد) بدون پاسخ بودند (۱۱).

در مطالعه Armer که روی بیماران ۱۸-۲ ساله مبتلا به پیتريازيس روزه آ انجام شد، بیماران به طور تصادفی به دو گروه مورد (۲۵ نفر داروی آزیترومايسين) و شاهد (پلاسبو) تقسیم شدند. بیماران در پایان هفته‌های اول، دوم و چهارم مورد ارزیابی بالینی قرار می گرفتند. در این مطالعه بهبودی نسبی در گروه‌های مورد و شاهد مشابه بود. نتیجه آن مطالعه این بود که آزیترومايسين تاثیری در بهبودی بیماری پیتريازيس روزه آ ندارد (۱۲).

در مطالعه اخپانی ۴۶ بیمار مبتلا در دو گروه مساوی (دو گروه ۲۳ نفره) تحت درمان سرپایی با یک گرم در روز اریترومايسين خوراکی یا دارونما به مدت ۷ روز قرار گرفتند.

بیماران پس از ۱، ۲ و ۶ هفته مورد پیگیری قرار گرفتند و پاسخ به درمان به صورت کامل، نسبی و عدم پاسخ بررسی شد (۱۲). در ۴۸ درصد از گروه تحت درمان با اریترومايسين و در ۱۳ درصد از گروه شاهد پاسخ کامل در هفته اول مشاهده شد. این میزان به ترتیب در هفته دوم به ۹۱ درصد و ۵۷ درصد و در هفته ششم به ۱۰۰ درصد و ۸۷ درصد رسید که اختلاف بین دو گروه در هفته‌های اول و دوم معنی دار بود. بنابراین محققان به این نتیجه رسیدند که اریترومايسين خوراکی در درمان بیماران مبتلا به پیتريازيس روزه آ موثر بوده و طول مدت بیماری را کاهش می دهد (۱۳).

با توجه به این که علت اصلی بیماری پیتريازيس روزه آ مشخص نشده و با توجه به عدم بررسی پاراکلینیکی در این مطالعه برای میکروارگانيسم‌های حساس به اریترومايسين نظیر لژیونلا و میکوپلاسما که در مطالعات مختلف وجود آنها تایید شده، می توان نتیجه گرفت که شاید در دو مطالعه ذکر شده عوامل باکتریایی فوق به نسبت بیماران مورد مطالعه ما برتری داشتند و یا عوامل دیگر نظیر نژاد یا مکان جغرافیایی در پاسخ دهی به اریترومايسين دخیل بوده است.

نتیجه گیری

میزان افزایش در بهبودی به وسیله داروی اریترومايسين نسبت به دارونما در این مطالعه به قدری نبود که بتوان آن را با اطمینان به کل بیماران تعمیم داد. این امر می تواند به علت محدود بودن حجم نمونه و یا اثربخشی ناچیز داروی اریترومايسين در درمان بیماری پیتريازيس روزه آ باشد. لذا با توجه به تعداد محدود بیماران در این مطالعه پیشنهاد می شود که به منظور بررسی تکمیلی مطالعه با تعداد بیشتری از بیماران و وسعت جغرافیایی گسترده تر و همراه با بررسی های سرولوژیک از نظر عوامل قابل درمان با اریترومايسين نظیر لژیونلا و میکوپلاسما صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه برای اخذ مدرک دکترای پزشکی بود. بدین وسیله نویسندگان مقاله از همکاری جناب آقای دکتر یوسف متخصص بیماری های پوست و مو و همچنین کارکنان درمانگاه پوست مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان تشکر و قدردانی می نمایند.

References

- 1) Arndt KA, Robinson JK, Leboit PE, Wintroub BU. Cutaneous Medicine and Surgery: An Integrated Program in Dermatology. Vol 2. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1996; pp: 221-223.
- 2) Champion RH, Burton JL, Burns DA. Rook/Wilkinson/Ebling's Textbook of Dermatology. Sixth Ed. Oxford, England: Blackwell Science. 1998; pp: 1092-1095.
- 3) Arndt KA, Bowers KE; Alam M, Reynolds R; Tsao S. Manual of dermatologic therapeutics: with essentials of diagnosis. Sixth Ed. Philadelphia. Lippincott, Williams and Williams. 2001; pp: 164-165.
- 4) Bunch LW. TILLEY JC: Pityriasis rosea. A histologic and serologic study. *Arch Dermatol.* 1961;84:79-86.
- 5) McPherson A, McPherson K, Ryan T. Is pityriasis rosea an infectious disease? *Lancet.* 1980; 2(8203):1077.
- 6) Marshall J. Pityriasis rosea; a review of its clinical aspects and a discussion of its relationship to pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and parapsoriasis guttata. *S Afr Med J.* 1956; 30(9): 210-8.
- 7) Garcia e Silva L, Gardner PS. Pityriasis rosea-a virological study. *Br J Dermatol.* 1968; 80(8):514-5.
- 8) Raskin J (1968) Possible dermatotropic virus associated with pityriasis rosea. *Acta Derm Venereol.* 1968; 48:474-481.
- 9) Aoshima T, Komura J, Ofuji S. Virus-like particles in the herald patch of pityriasis rosea. *Dermatologica.* 1981;162(1):64-5.
- 10) Bjornberg A. Epidermal-dermal inflammatory condition of unknown etiology--pityriasis rosea. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in general medicine. vol 1. 4th Ed. New York: McGraw-Hill; 1993; pp: 1117-23.
- 11) Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, Taneja N, Satyanarayana L. Erythromycin in pityriasis rosea: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(2 Pt 1):241-4.
- 12) Amer A, Fischer H. Azithromycin does not cure pityriasis rosea. *Pediatrics.* 2006; 117(5):1702-5.
- 13) Akhyani M, Mortazavi H, Izadi M, Ehsani AH. The efficacy of oral Erythromycin in the treatment of patients with Pityriasis Rosea: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Dermatology.* 2003; 25(7): 14-18. [Persian]