

## عوارض پوستی داروهای ضد تشنج

دکتر حمیده هریرچی قدیم<sup>۱</sup>، دکتر مجتبی ولی<sup>۲</sup>

فصلنامه علوم مغزواعصاب ایران، سال هفتم، شماره ۲۴، زمستان ۱۳۸۷، ۳۳۸-۳۴۷

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به شیوع نسبتاً بالای صرع در جامعه ما و کاربردهای فراوان دیگر داروهای ضد تشنج، موارد تجویز این داروها بسیار زیاد است. باید دانست که نظیر هر داروی دیگر، داروهای ضد صرع نیز عوارض جانبی فراوانی دارند نظیر هیپاتیت، نارسائی کلیه و نیز عوارض پوستی مخاطی که مورد اخیر گاه منجر به بستری و حتی مرگ بیمار می‌گردد.

با شناخت دقیق عوارض شایع و تشخیص و درمان بموقع می‌توان از موارد فراوان ناتوانی و مرگ جلوگیری نمود. این مقاله در نظر دارد مروری بر عوارض شایع پوستی داروهای ضد تشنج داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** داروهای ضد تشنج، عوارض پوستی، بستری، مرگ

<sup>۱</sup> استادیار گروه پوست - بیمارستان سینا - دانشکده پزشکی تبریز - دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
<sup>۲</sup> پزشک عمومی - دانشجوی دوره PHD رشته مدیریت خدمات بهداشتی درمانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

**سابقه و هدف**

تشنج از بیماریهای نورولوژیک شایع است<sup>(۱)</sup> که جهت درمان آن از داروهای متعدد بویژه داروهای ضد تشنج استفاده می‌شود. از آنجائیکه خواص درمانی دیگری نیز برای این گروه از داروها اثبات شده لذا اکنون موارد استفاده متنوع نورولوژیک، پوستی و... برای آنها وجود دارد.<sup>(۲)</sup> با توجه به گسترش روزافزون مصرف داروهای مذکور در جامعه بهتر است عوارض آنها بویژه عوارض پوستی آنها را که گاه مرگبارند<sup>(۳)</sup> در نظر داشت. این مقاله مروری بر عوارض پوستی کلی داروهای ضد تشنج معمول و نیز عوارض پوستی آنها دارد.

**بحث**

داروهای ضد تشنج<sup>۱</sup> از ارکان اصلی کنترل و پیشگیری از حملات صرع هستند و با توجه به شیوع نسبتاً بالای تشنج در جامعه ایران که در حدود ۱٪ است<sup>(۴)</sup> از انواع گوناگون آنها استفاده می‌شود. البته اکنون این گروه از داروها در درمان بیماریهای دیگری نظیر نورالژی پس از زونا<sup>(۵)</sup> نیز کاربرد دارند که در کاهش درد بسیار مفیدند. با وجود اینکه بیشتر عوارض سیستمیک داروهای مذکور نظیر هپاتیت و نارسائی کلیه<sup>(۶)</sup> بیشتر مورد توجه هستند بهتر است همواره بیاد داشته باشیم که

بسیاری از آنها موجب عوارض بسیار شدید پوستی - مخاطی می‌شوند که قطع و یا تعویض دارو را در پی دارد. اکنون به برخی از عوارض شایع پوستی می‌پردازیم:

- ۱- بثورات پوستی<sup>۲</sup>: شایعترین فرم بثورات جلدی، راشهای کهیری یا موربیلیفرم هستند که معمولاً خفیف بوده بندرت نیاز به قطع دارو وجود دارد.<sup>(۷-۹)</sup>
- ۲- سندرم ازدیاد حساسیت<sup>۳</sup> که علاوه بر ضایعات پوستی بصورت بثورات پوستولر و ابتلای مخاطی، موجب لنفادنوپاتی، تب و هپاتیت می‌شوند. ضایعات از ۱ هفته تا ۳ ماه پس از شروع دارو ممکن است بروز کنند. ابتلای ریه و کلیه نیز گزارش شده است. در اثر تجویز فنی توئین، کاربامازپین والپروات سدیم و داروهای دیگری می‌توان انتظار بروز این سندرم را داشت. در بسیاری از موارد بستری ضروری است.<sup>(۱۰-۱۸)</sup>
- ۳- ضایعات شبیه لنفوم<sup>۴</sup>: در اثر تجویز فنی توئین و به میزان کمتر فنوباربیتال و کاربامازپین گزارش شده است. ضایعات بصورت پاپولها و ندولهای اریتماتو، مایل به بنفش و گاه شبیه لنفومهای واقعی سلولهای T پوستی هستند (شکل ۱). تشخیص قطعی با بیوپسی پوستی است. اقدام خاصی لازم نبوده با تعویض دارو یا کاهش دوز، به میزان بسیار زیادی بهبود می‌یابد.<sup>(۱۹-۲۶)</sup>

<sup>۱</sup> anticonvulsants<sup>۲</sup> rash<sup>۳</sup> hypersensitivity syndrome<sup>۴</sup> pseudolymphomatous lesions



شکل ۱: ضایعات شبیه لنفوم

گزارش شده است ضایعات خودبخود بهبود می‌یابند اما ممکن است با تجویز مجدد دارو یا افزایش دوز عود نمایند.<sup>(۲۸ و ۳۷)</sup> (شکل ۲)

۴- اریتم مالتی فرم<sup>۱</sup>: بصورت پاپولهای بنفش رنگ با نمای target در وسط بروز می‌کند. گاه ضایعات به فرم تاولی هستند. بیشترین محل بروز ضایعات انتهای اندامها است. در اثر تجویز بیشتر داروهای ضد تشنج



شکل ۲: اریتم مولتی فرم

<sup>۱</sup> erythema multiformis

بصورت ورقه ای در بیشتر مناطق بدن کنده می‌شود. عفونت منتشر پوستی، اختلال آب و الکترولیت، نارسائی قلبی و هیپوآلبومینی از عوارض شایع آن هستند و در بسیاری از موارد مرگبار بوده است. لذا بستری بیمار ضروری است<sup>(۳۳)</sup> در برخی مطالعات داروهای ضد تشنج از شایعترین داروهای موجد TEN بوده‌اند.<sup>(۳۴)</sup> در اثر تجویز فنی توئین، باربیتورات‌ها، کاربامازپین، لاموتریزین و بسیاری دیگری دیده شده است.<sup>(۳۵-۴۰)</sup> (شکل ۳)



شکل ۳: TEN

۸- سندرم استیونس جانسون<sup>۳</sup>: در برخی منابع معادل TEN در نظر گرفته می‌شود. بروز آن ناگهانی بوده و بروز آن ناگهانی بوده و نیز گرفتاری مخاط چشم به همراه تاولهای بزرگ در انتهای اندامها رخ می‌دهد. عوارض مشابه TEN بوده بستری لازم است.<sup>(۴۳)</sup> داروهای ضد تشنج از مهمترین و شایعترین داروهای موجد استیونس جانسون هستند.<sup>(۳۴)</sup> (شکل ۴)

۵- اریترودرمی<sup>۱</sup>: به اریتم و پوسته گذاری بیش از ۹۰٪ پوست بدن اطلاق می‌شود. تعداد بسیاری از داروهای ضد تشنج می‌توانند موجب بروز اریترودرمی شوند.<sup>(۲۹-۳۱)</sup> اریترودرمی اورژانس پوستی تلقی شده بستری بیمار لازم است. بیمار باید از نظر تعادل آب و الکترولیت، درجه حرارت بدن، نارسائی قلبی، نارسائی کلیه، ادم منتشر، هیپوآلبومینی و کم خونی کنترل شود. مواردی از مرگ نیز گزارش شده است.<sup>(۳۲)</sup>

۶- TEN: در این بیماری ابتدا پوست بطور منتشر قرمز و دردناک می‌شود. پس از آن روپوست (اپیدرم)

۷- لوپوس دارویی: در اثر تجویز فنی توئین، کاربامازپین، اتوسوکسماید، تریمتادون، والپروات سدیم و... گزارش شده است که بشورات بال پروانه ای علامت مهم پوستی است. مانند دیگر موارد لوپوس لازم است بیمار تحت نظر یک روماتولوژیست قرار گیرد.<sup>(۴۱ و ۴۲)</sup>



شکل ۴: سندرم استیونس جانسون

۹- بثورات شبیه آکنه<sup>۱</sup>: در اثر تجویز فنوباربیتال، فنی توئین و داروهای دیگر دیده شده است. درمان خاصی لازم ندارد.<sup>(۴۴)</sup> (شکل ۵)



شکل ۵: بثورات شبیه آکنه

۱۱- هیپرپلازی لثه: از عوارض شناخته شده فنی توئین است. اما با تجویز داروهای دیگر نیز دیده شده است. با کاهش دوز بهبود می‌یابد.<sup>(۴۷)</sup>  
۱۲- پر مویی<sup>۱</sup> منتشر بدن با تجویز فنی توئین و... گزارش شده است. با تعویض یا قطع دارو برگشت پذیر است.<sup>(۴۸)</sup>

۱۰- واسکولیت<sup>۲</sup>: ضایعات پوستی واسکولیت بصورت تپشی، پورپورا و زخم بویژه در ساق پا بروز می‌کند. برای تشخیص از انواع دیگر واسکولیت باید بیوپسی پوستی انجام گردد.<sup>(۴۵ و ۴۶)</sup>

<sup>1</sup> acneiform eruptions

<sup>2</sup> vasculitis

۱۳- ریزش موی سر<sup>۲</sup>: در اثر تجویز ضد تشنج‌هایی نظیر کاربامازپین و اسید والپروئیک ممکن است بروز کند. با تعویض دارو به میزان زیادی بهبود می‌یابد.<sup>(۴۹و۵۰)</sup>

۱۴- تغییر رنگ موها: با تجویز والپروات سدیم دیده شده است.<sup>(۵۱)</sup>

۱۵- لنفوم واقعی: گزارشاتی از بروز لنفوم واقعی در اثر تجویز داروهای نظیر فنی توئین وجود دارد.<sup>(۵۲)</sup>

موارد فوق از شایعترین عوارض پوستی داروهای ضد تشنج محسوب می‌گردند. اکنون به برخی از عوارض جانبی داروهای رایج با ذکر نام آنها می‌پردازیم:

۱- فنی توئین<sup>۱</sup>: از معمول‌ترین داروهای مورد استفاده در درمان تشنج است که شایعترین عارضه پوستی آن راش ماکولوپاپولر گزارش شده است که در ۵ (۵۳) تا ۱۰٪<sup>(۵۴)</sup> اطفال ممکن است بروز کند. وضعیت هیپرسنسیتیویته با فنی توئین بصورت بشورات پوسـتولرچرکی، لنفادنوپاتی ژنرالیزه، هپاتواسپلنومگالی، تب و آرتراژی که گاه همراه هپاتیت، نفریت و اختلالات هماتولوژیک بویژه آنوزینوفیلی است ممکن است.<sup>(۱۴و۱۵)</sup> ودولنفوم،<sup>(۲۴)</sup> TEN<sup>(۲۸)</sup>، اریتم مولتی فرم<sup>(۲۸)</sup> و واسکولیت<sup>(۴۵)</sup> از عوارض پوستی دیگر است. هیپرپلازی لسه<sup>(۴۷)</sup> و نیز لوپوس دارویی<sup>(۴۱)</sup> نیز با تجویز فنی توئین دیده شده است. بندرت در موارد تزریق داخل وریدی فنی توئین، ادم، تاول و حتی نکروز پوستی در محل تزریق نیز ممکن است بروز کند.<sup>(۵۵)</sup>

۲- کاربامازپین: از داروهای مهم رایج در درمان صرع محسوب می‌شود. عارضه شایع پوستی راش موربیلیفرم است<sup>(۵۶و۵۷)</sup> که شیوع آن از ۳٪<sup>(۵۸)</sup> تا ۱۲٪<sup>(۵۹)</sup> گزارش

شده است و از ۸ تا ۶۰ روز پس از شروع دارو ممکن است بروز کند.<sup>(۵۷)</sup> سندرم هیپرسنسیتیویته،<sup>(۱۷و۱۸)</sup> سودولنفوم،<sup>(۲۲و۲۳)</sup> لوپوس دارویی و درماتومیوزیت،<sup>(۴۲)</sup> اریتم مولتی فرم<sup>(۲۸)</sup> و TEN<sup>(۳۴و۴۰)</sup> پورپورا<sup>(۴۶)</sup> از عوارض دیگر آن است. اریترودرمی مرگبار نیز دیده شده است.<sup>(۳۰)</sup> از انواع نادر ضایعات پوستی در اثر تجویز کاربامازپین، بشورات لیکنوئید بصورت پاپولهای مسطح پراکنده در بدن است که خودبخود محدود شونده می‌باشد.<sup>(۶۰)</sup>

۳- باربیتوراتها<sup>۲</sup>: طیف وسیعی از ضایعات پوستی نظیر اریتم مالتهی فرم،<sup>(۲۷)</sup> TEN<sup>(۳۴و۳۵)</sup>، سودولنفوم<sup>(۱۹)</sup> با تجویز باربیتوراتها دیده می‌شود. در موارد overdose تاولهای منتشر و حتی نکروز پوستی نیز ممکن است بروز کند.<sup>(۶۱)</sup> بشورات شبیه آکنه بصورت متحدالشکل و پاپولر و یا پوستولر که بر خلاف آکنه واقعی مطابق با محل‌های پخش غدد سباسه نبوده با تجویز فنوباربیتال دیده شده است.<sup>(۴۴)</sup>

۴- والپروات سدیم<sup>۳</sup>: عوارض پوستی این دارو کمتر از کاربامازپین و بسیاری از داروها است و شیوع آن کمتر می‌باشد اما برخی از موارد مختص والپروات سدیم هستند نظیر تغییر رنگ مو<sup>(۵۱)</sup> و یا مجعد شدن موها<sup>(۶۲)</sup> سفتی واسکلروز منتشر پوست نیز با تجویز والپروات سدیم گزارش شده است.<sup>(۶۳)</sup>

۵- دیازپام<sup>۴</sup>: با اینکه بروز TEN و یا اریترودرمی کمتر است اما ایسکمی و ترومبوز داخل وریدی و حتی مواردی از واسکولیت و ادم شدید با تجویز دارو دیده شده است.<sup>(۶۴)</sup>

۶- لاموتریزین<sup>۱</sup>: تجویز دارو منجر به بروز راش منتشر در ۵ تا ۱۰٪ موارد می‌شود که در ۱٪ موارد ممکن

<sup>۱</sup> hypertrichosis

<sup>۲</sup> alopecia

با توجه به کثرت عوارض پوستی داروهای ضد تشنج پیشنهاد می‌شود با اطلاع کامل از انواع و نحوه برخورد با این عوارض نسبت به تجویز دارو اقدام گردد تا از بروز هر گونه ناتوانی و یا احتمالاً مرگ و میر پیشگیری شود.

### تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از سرکار خانم آهنی که در تایپ مقاله همکاری داشته‌اند کمال تشکر را دارند.

است منجر به قطع دارو گردد.<sup>(۶۵)</sup> سندرم هیپرسنسیتیویته،<sup>(۶۶)</sup> TEN<sup>(۳۵ و ۳۷)</sup> و عوارض وخیم دیگر گزارش شده است.

۷- ویگابترین: از نظر عوارض پوستی بهتر از داروهای جدید دیگر است. اما مواردی از واسکولیت در اثر تجویز آن دیده شده است.<sup>(۶۷)</sup>

### نتیجه‌گیری

### منابع

- 1-Balogou AA, Grunitzky EK, Belo M, Sankaredja M, Djagba DD, Tatagan-Agbi K, Mandlhate C, Barakamfitye DG. Management of epilepsy patients in Batamariba district, Togo. *Acta Neurol Scand.* 2007 ;116(4):211-6.
- 2-Tölle T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract.* 2006 ;6(3):153-60.
- 3-Surmont DW, Colardyn F, De Reuck J. Fatal complications of neuroleptic drugs. A clinicopathological study of three cases. *Acta Neurol Belg.* 1984;84(2):75-83
- 4-Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Davidian H, Mohammadi M, Norouzi M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure.* 2006 ;15(7):476-82. Epub 2006 Aug 23.
- 5-Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs.* 2007;67(9):1265-89.
- 6-Nowakowska E, Kus K, Czubak A, Glowacka D, Matschay A. Some behavioural effects of carbamazepine - comparison with haloperidol. *J Physiol Pharmacol.* 2007 ;58(2):253-64.
- 7- Hebert AA, Ralston JP. Cutaneous reactions to anticonvulsant medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 ( Supp.14): 22-6
- 8-Pelekanos J, Camfield P, Camfield C, Gordon K. Allergic rash due to antiepileptic drugs: Clinical features and management. *Epilepsia* 1991; 32:554-9
- 9-Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil CW, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology.* 2007 15;68(20):1701-9
- 10- Handfield – Jones SE, Jenkins RE, Whittaker SJ, Besse CP, Mc Gibbon OH. The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1993; 129: 175-7
- 11- Yoo JH, Kang DS, Chun WH, Lee WJ, Lee AK. Anticonvulsants hypersensitivity syndrome with an epoxide hydrolase defect. *Br J Dermatol* 1999; 140: 181-3
- 12- Kleier RS, Brene man DL, Boiko J. Generalized pustulation as a manifestation of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1361-4.
- 13- Commens CA, Fischer Co. Toxic pustuloderma following carbamazepine therapy. *Arch Dermatol* 1988; 124: 178-9

<sup>1</sup> lamotrigine

<sup>۲</sup> vigabatrine

- 14- Stanley J, Fallon – Pellici V. Phenytoin hypersensitivity reaction. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1350-3
- 15- Brown M, Schubert T. Phenytoin hypersensitivity hepatic and mononeuropathy syndrome. *J Clin Gastro entrole* 1986 ; 8: 469-77.
- 16- Shear N, Spielberg S. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1989; 82:1826-32
- 17- Scerri L, Shall L, Zaki I. Carbamazepine – induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome: pathogenic and diagnostic considerations. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 540-2
- 18- De Vriese AS, Philpe J, Van Rentewrgthem DM, et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 144-51.
- 19- Wolf R, Kahane E, Sandbank M. Mycosis Fungoides – like lesions associated with phenytoin therapy *Arch Dermatol* 1985; 127: 1181-2.
- 20- Rijlaarsdam U, Scheffer E, Meijer CJ, Kruyswijk MR, Willemze R. Mycosis fungoides – like lesions associated with phenytoin and carbamazepine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(2Pt 1): 216-20
- 21- Cogrel O, Beylot – Barry M, Vergier B; et al. Sodium Valproate – induced cutaneous pseudolymphoma followed by recurrence with carbamazepine. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1235-8
- 22- Nathan DL , Belsito DV. Carbamazepine – induced pseudolymphoma with CD- 30 positive cells. *J AM Acad Dermatol* 1998; 38: 806-9.
- 23- Welykyj S, Gradini R, Nakao J, Massa M. Carbamazepine – induced eruption histologically mimicking mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 1990; 17: 111-6
- 24- Adams SD. Localized cutaneous pseudolymphoma associated with phenytoin therapy: a case report. *Australas J Dermatol.* 1981; 22: 28-9
- 25- Kardaun SH, Scheffer E, Verner BJ. Drug – induced Pseudolymphomatous skin reactions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 545-52.
- 26- Rosenthal CJ, Noguera CA, Coppola A, Kapelner SN. Pseudolymphoma with mycosis fungoides manifestations hyperresponsiveness to diphenylhydantion, and lymphocyte dysregulation *Cancer.* 1982; 49: 2305-14.
- 27- Gebel K, Hornstein OP. Drug- induced oral erythema multiformis: results of a long- term retrospective study. *Dermatologica* 1987; 168: 35-40
- 28- Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J AM Acad Dermatol* 1988; 18: 721-41.
- 29- Allam JP, Paus T, Reichel C, Bieber T, Novak N. DRESS Syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. *Enr J Dermatol* 2004; 14(5): 339-42.
- 30- Okyama R, Ichinohasama R, Tagami H. Carbamazepine – induced erythroderma with systemic lymphadenopathy. *J Dermatol* 1996; 23: 489-94.
- 31- Read MD, Bertino JA, Bulmer JL. Carbamazepine- associated exfoliative dermatitis – *Clin Pharmacol* 1982; 1: 78-9
- 32- Byer RG, Bachur RG. Clinical deterioration among patients with fever and erythroderma. *Paediatrics* 2006; 118(6): 2450-60
- 33- Gredts B, Vloemans AF, Kreis RW. Toxic Epidermal Necrolysis : 15 years' experience in a dutch burns centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(6): 781-8.
- 34- Leenutaphong V, Sivayanthorn A, Suthipinitharm D, Sunthonpalin P. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand. *Int J Dermatol* 1993; 32: 428-31



- 35- Bhushan M, Brooke R, Hewitt- Symonds M, Craven NM, August PJ. Prolonged toxic epidermal necrolysis due to lamotrigine. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 349-51.
- 36- Creamer JD, Whittaker SJ, Kerr-Muir M, Smith NPO. Phenytoin – induced toxic epidermal necrolysis : a case report. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 116-20.
- 37- Sterker M, Berrouschot J , Schneider D. Fatal course of toxic epidermal necrolysis under treatment with lamotrigine. *Int J Clin Pharmacol Ther.*1995; 33: 595-7
- 38- Schmidt D, Kluge W. Fatal toxic epidermal necrolysis following reexposure to phenytoin: A case report. *Epilepsia* 1983; 24: 440-3.
- 39- Scheretz EF, Jegasothy BV, Lazarus GS. Phenytoin hypersensitivity reaction presenting with toxic epidermal necrolysis and severe hepatitis: report of a patient treated with corticosteroid pulse therapy. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 178-81.
- 40- Breathnach SM, Mc Gibbon DH, Ive FA, Black MM. Carbamazepine ( Tegretol ) and toxic epidermal necrolysis : report of three cases with histopathological observations. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 585-91.
- 41- Gleichman H. Systemic Lupus erythematosus triggered by dihenylhydantoin. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1387-8.
- 42- Simpson JR." Collagen Disease " due to carbamazepine ( Tegretol ) *BMJ* 1995; ii: 1434.
- 43- Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens – Johnson Syndrome , Toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8(1): 5
- 44- Greenwood R, Fenwick PB, Cunliffe WJ. Acne and anticonvulsants. *B MJ* 1983; 287: 1669-70.
- 45- Yerkmakov VM, Hitti LF, Sutton AL. Necrotizing Vasculitis associated with diphenyl hydantoin : two fatal cases. *Hum Pathol* 1983; 14: 182-4
- 46- Kaneko K, Igarashi J, Suzuki Y, Niiijima S, Ishimoto K, Yabuta K. Carbamazepine – induced thrombocytopenia and leucopenia complicated by Henoch – Schonlein purpura symptoms. *Eur J pediatr.* 1993; 152; 769-70.
- 47- Hussell TM, Page RC, Narayanan AS, Cooper CG. Diphenylhydantion (Dilantin) gingival hyperplasia : drug- induced abnormality of connective tissue. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 73: 2909-12.
- 48- StollC, Audeoud F, Gaugler C, Bernardin A, Messer J. Multiple Congenital Malformations including generalized hypertrichosis with gum hyperplasia in child exposed to valproic acid in utero. *Genet Couns* 2003; 14(3): 289.
- 49- Pillans PI, Woods DJ. Drug- associated alopecia. *Int J Dermatol* 1995; 34: 149-58.
- 50- Brodin MB. Drug – related alopecia. *Dermatol Clin* 1987; 5: 571-9.
- 51- Herranz JL, Arteaga R, Armijo JA. Changes in hair color induced by Valproic acid. *Dev med child Neurol* 1981; 23: 386-7
- 52- Singh G, Driever PH , Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy : the role of antiepileptic drugs. *Brain* 2005; 128(Pt 1): 7-17. Epub 2004 Dec 1
- 53- Pollack MA, Burk PG, Nathanson G. Mucocutaneous eruptions due to antiepileptic drug therapy in children. *Ann Neurol* 1979; 5: 262-7
- 54- Robinson HM, Stone JH. Exanthem due to diphenyl hydantoin therapy. *Arch Dermatol* 1970; 101: 462-5
- 55- Kilarski DJ, Buchanan C, Von Behren L. Soft tissue damage associated with intravenous phenytoin. *N Engl J Med* 1984; 311: 1186-7
- 56- Kramlinger KG, Philips KA, Post RM. Rash complicating carbamazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:408-13.

- 57- Konishi T, Naganuma Y, Hongo K; et al. Carbamazepine – induced Skin rash in children with epilepsy. *Eur J pediatr* 1993; 152: 605-8.
- 58- Roberts DL, Marks R. Skin reactions to carbamazepine. *Arch Dermatol* 1981; 117: 273-5
- 59- Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neur NeuroSurg Psychiatry* 1994; 57: 682-7.
- 60- Atkins SL, McKenzie TMM, Stevens CJ. Carbamazepine – induced lichenoid eruption. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 382-3
- 61- Pinkus NB. Skin eruptions in drug – induced coma. *Med J Aust* 1971; 2: 886-8.
- 62- Jeavons PM, Clark JE, Harding GFA. Valproate and curly hair. *Lancet* 1977; i: 359.
- 63- Gaihman – Yahr M, Leal G, Essenfeld – Yahr E. Generalized morphea: a side effect of Valproate sodium? *Arch Dermatol* 1980; 116(6): 621.
- 64- Driscoll EJ, Gelfman SS, Sweet TB, Butler DP, Wirdzck PR, Medlin T. Thrombophlebitis after intravenous Use of anesthesia and sedation : its incidence and natural history. *J Oral Surg* 1979; 37: 809-15
- 65- Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1994; 35(Supp.5): S37-S40.
- 66- Jones D, Chhiap V, Restor S, Appel G, Grossman ME. Phenytoin – like hypersensitivity associated with lamotrigine. *J AM Acad Dermatol* 1997; 36: 1016-8
- 67- Dieter L , Becker EW, Berg PA, Berkenfeld R, Reinshagen G. *Nervenarzt* 1994; 65: 122-4. Allergic vasculitis caused by Vigabatrin.
- 68- Arzimanoglou A, Rahbani A. Zoniamide for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(9):1283-92

Archive of SID