

فراوانی بثورات پوستی دارویی در بخش پوست بیمارستان های تهران

ساوین ساغری^۱، دکتر میرهادی عزیزجلالی^۲

چکیده

مقدمه: شایع ترین عوارض جانبی داروها واکنش های پوستی هستند. در ایران هنوز آمار دقیقی از این عوارض در دست نیست؛ زیرا بسیاری از افرادی که مبتلا به فرم های خفیف بثورات دارویی می شوند، یا خود به خود بهبود می یابند، یا به طور سرپایی معالجه می شوند. این مطالعه با هدف بررسی میزان فراوانی بثورات پوستی ناشی از مصرف دارو در بیماران بستری در بخش های پوست دو مرکز مهم در تهران انجام شد.

روش ها: این مطالعه ای توصیفی بر روی تمامی بیماران بستری به علت بثورات دارویی در بخش پوست بیمارستان های حضرت رسول اکرم (ص) و لقمان حکیم تهران طی سال های ۱۳۸۸-۱۳۸۰ بود. اطلاعات دموگرافیک و سایر داده های ضروری از پرونده ی پزشکی بیماران استخراج شد. داده ها به وسیله ی نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و با استفاده از آزمون های آماری توصیفی، شاخص های فراوانی، میانگین و انحراف معیار برای آنالیز شد.

یافته ها: از ۱۵۰ بیمار بستری ۹۰ نفر (۶۰ درصد) زن و ۶۰ نفر (۴۰ درصد) مرد بودند. از این گروه ۸۱ نفر دارای بثورات ماکولوپاولار، ۳۱ نفر دارای سندرم استیون-جانسون، ۱۰ نفر دچار بثورات کهیری، ۵ نفر دارای واکنش Toxic epidermal necrolysis، ۸ نفر دچار بثورات Fixed drug، ۹ نفر دارای بثورات اریترودرمال، ۴ نفر دچار بثورات اگزمایی و ۲ نفر دچار اریتم مولتی فرم بودند. فنی توین، کاربامازپین، لاموتریزین، پنی سیلین و کوتریموکسازول به ترتیب پنج دارویی بودند که به تنهایی نیمی از موارد بثورات دارویی را در بیماران مورد مطالعه تشکیل می دادند.

نتیجه گیری: تظاهرات پوستی مخاطی پس از مصرف داروها از ساده ترین شکل یعنی ماکولوپاولار، تا شدیدترین شکل یعنی Toxic epidermal necrolysis در میان بیماران مورد مطالعه دیده شد. با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر، شایع ترین بثورات پوستی به دنبال مصرف داروهای مختلف به ترتیب ضایعات ماکولوپاولر و سندرم استیون-جانسون بودند.

واژگان کلیدی: پوست، بثورات، دارو، درماتولوژی، بیمارستان

مقدمه

مسکن و ضد صرع را هم نمی توان از خاطر دور داشت (۲).

در ایران هنوز آمار دقیقی از این عوارض در دست نیست. بسیاری از افرادی که مبتلا به فرم های خفیف بثورات پوستی دارویی می شوند، یا خود به خود بهبود می یابند و یا در کلینیک های پوست به طور سرپایی معالجه می شوند. بر طبق شواهد موجود اگزانتم (۷۵ تا ۹۵ درصد) و کهیر (۵ تا ۶ درصد) بیشترین فراوانی را

شایع ترین عوارض جانبی داروها واکنش های پوستی هستند. راش های پوستی بعد از مصرف داروهای خاصی در حدود یک تا سه هفته بعد از مصرف دارو به وجود می آید. طیف ظهور این بثورات از ضایعات ماکولوپاولر تا شدیدترین حالت آن یعنی نکروز اپیدرمال پوستی متغیر است (۱). اگر چه آنتی بیوتیک ها مسؤول بیشترین بثورات دارویی هستند، ولی داروهای

* این مقاله حاصل پایان نامه ی دوره دکترای مرغه ای در دانشگاه علوم پزشکی تهران است.

^۱ دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های پوستی و سالک و کمیته ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. اصفهان و دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول های بنیادی و گروه پوست بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: sabaderm@yahoo.com

نویسنده ی مسؤول: دکتر میرهادی عزیزجلالی

دارند (۳-۴).

بثورات پوستی به علت واکنش‌های ناخواسته‌ی دارویی شایع هستند و ۲ تا ۳ درصد بیماران بستری در بیمارستان را درگیر می‌کنند. تخمین زده می‌شود که یک مورد از ۱۰۰۰ بیمار بستری یک واکنش پوستی دارویی جدی دارند (۵). واکنش‌های ناخواسته‌ی پوستی به داروها از علل مهم مراجعات سرپایی نیز محسوب می‌شوند که به بسیاری از این بیماران برچسب داشتن آلرژی به یک دارو زده می‌شود (۶).

واکنش‌های پوستی نسبت به داروها، مسؤول حدود ۲ تا ۳ درصد آسیب‌های ناتوان کننده‌ای هستند که در طی بستری در بیمارستان رخ می‌دهند. در بخش پوست، واکنش‌های دارویی ۲ درصد مشاوره‌ها و نزدیک به ۵ درصد بستری‌های بخش را تشکیل می‌دهند. میزان مرگ و میر به علت انواع واکنش‌های دارویی (سیستمیک و پوستی) در میان بیماران بستری ۰/۱ تا ۰/۳ درصد می‌باشد.

بررسی‌های اپیدمیولوژیک واکنش‌های دارویی پوستی هنوز در مراحل اولیه هستند. در نتیجه تشخیص دقیق میزان بروز واکنش‌های دارویی مشکل است. کارآزمایی‌های بالینی قبل از گرفتن مجوز داروهای جدید، در برگیرنده‌ی تعداد محدودی بیمار است و بنابراین نمی‌تواند تخمینی از میزان بروز واقعی این عارضه ارائه کند (۶).

در یک مطالعه‌ی بزرگ گزارش شد که واکنش‌های پوستی مضر در ۲/۷ درصد از ۴۸۰۰۰ بیمار بستری در بخش داخلی یک بیمارستان طی سال‌های ۱۹۷۴ تا ۱۹۹۳ رخ داد. اگرانتهام‌های ماکولوپاپولار، کهیر و واسکولیت واکنش‌هایی بودند که بیشتر از همه مشاهده شدند. مهم‌ترین داروهای مسؤول این

واکنش‌ها پنی‌سیلین‌ها، سولفونامیدها، و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بودند (۷). در یک مطالعه‌ی کوهورت در هلند از میان ۱۳۶۷۹ بیمار بستری در بخش عمومی، شایع‌ترین واکنش‌های پوستی گزارش شده نسبت به داروهای ضد میکروبی از جمله تری متوپریم-سولفامتوکسازول (۲/۱ درصد) و مصرف‌کنندگان، فلوروکینولون‌ها (۱/۶ درصد) و پنی‌سیلین‌ها (۱/۱ درصد) بوده است.

به استثنای مطالعاتی که در جمعیت‌های بستری انجام شدند و یا مطالعاتی که بر روی شدیدترین واکنش‌ها متمرکز بودند، داده‌ها درباره‌ی میزان بروز واکنش‌های دارویی پوستی در جمعیت عمومی اندک هستند که بخشی از آن به فقدان برنامه‌های نظارتی پس از فروش مربوط است (۶).

بثورات پوستی ناشی از دارو، اغلب واکنش‌های افزایش حساسیتی با یک مکانیسم ایمونولوژیک زمینه‌ای هستند. داروها یا متابولیت‌های آن‌ها ممکن است به عنوان هاپتن عمل کنند که شامل یک پاسخ اختصاصی سلولی یا هومورال است. واکنش‌های پوستی همچنین ممکن است در نتیجه‌ی مکانیسم‌های غیر ایمونولوژیک ایجاد شوند که شامل توکسیسیتی تجمعی، دوز بیش از حد، تداخل عمل دارو با دارو و تغییراتی در متابولیسم است. برخی از این واکنش‌ها با توجه به ارتباط آن‌ها به دوز و یا ویژگی‌های فارماکولوژیک دارو، قابل پیش‌بینی هستند. با این حال تشخیص پاتوفیزیولوژی مسؤول واکنش بر اساس تظاهرات بالینی به سادگی امکان‌پذیر نیست، چرا که پوست به انواع گوناگونی از محرک‌ها با شکل‌های اندکی از الگوهای واکنشی پاسخ می‌دهد.

هدف از این مطالعه بررسی فراوانی انواع بثورات

سوابق پزشکی بیماران، هیچگونه هزینه‌ی اضافی برای انجام مطالعه بر بیماران تحمیل نشد.

داده‌ها به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و با استفاده از آزمون‌های آماری توصیفی فراوانی، میانگین و انحراف معیار بررسی شدند.

یافته‌ها

از ۱۵۰ بیمار بستری ۹۰ نفر زن و ۶۰ نفر مرد بودند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $20/17 \pm 36/22$ سال (محدوده‌ی سنی ۱ تا ۸۹ سال) بود. فراوانی انواع بثورات پوستی در بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. فراوانی انواع بثورات دارویی

واکنش پوستی	تعداد	درصد
بثورات ماکولوپاپولار	۸۱	۵۴
سندروم استیون جانسون	۳۱	۷/۲۰
بثورات کهیری	۱۰	۷/۶
واکنش TEN	۵	۳/۳
بثورات اریترودرمال	۸	۳/۵
بثورات آگزمایی	۴	۷/۲
اریتم مولتی‌فرم	۲	۳/۱

TEN: Toxic epidermal necrolysis

میانگین مدت زمان مصرف داروی واکنش‌زا تا بروز این بثورات $14/1 \pm 13/01$ روز بود (در محدوده‌ی ۱ تا ۶۰ روز). میانگین مدت زمان ماندگاری این بثورات در بیماران نیز $8/3 \pm 11/8$ روز محاسبه شد (در محدوده‌ی ۱ تا ۵۰ روز).

تناوب بروز این بثورات دارویی در بیماران مورد مطالعه به این صورت بود که ۱۷ نفر (۱۱/۴ درصد) از بیماران دچار تکرار این واکنش‌ها شده بودند و در گذشته نیز سابقه‌ی بروز این بثورات را ذکر می‌کردند؛

ناشی از مصرف داروها و تعیین داروهایی که بیشتر ایجاد بثورات پوستی دارویی می‌کنند و نیز تعیین ارتباط سن، جنس، نوع دارو و فاصله‌ی زمان مصرف تا ظهور بثورات پوستی در بیماران بستری در بخش‌های پوست بیمارستان‌های حضرت رسول اکرم (ص) و لقمان حکیم، بین سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۸ بود، تا با استفاده از نتایج آن جایگزین‌های بیشتری در درمان بیماران برای پیشگیری از بروز این بثورات داشته باشیم.

روش‌ها

نوع مطالعه مقطعی-توصیفی و جامعه‌ی آماری آن بیماران بستری در بخش پوست بیمارستان‌های حضرت رسول اکرم (ص) و لقمان حکیم بودند. نمونه‌گیری بر اساس روش سرشماری انجام شد و تمام مواردی که به علت عارضه‌ی پوستی به دنبال مصرف دارو طی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۸ در بیمارستان‌های حضرت رسول اکرم (ص) و لقمان حکیم بستری شده بودند، وارد مطالعه شدند.

ابزار گردآوری داده‌ها یک چک لیست بود که اطلاعات استخراج شده از پرونده‌ی بیماران مورد نظر وارد آن شد. اطلاعات دموگرافیک شامل سن و جنس، و سایر اطلاعات در رابطه با نوع داروی مصرفی، نوع راش از ماکولوپاپولار تا نکروز اپیدرمال توکسیک (TEN یا Toxic epidermal necrolysis)، زمان بروز بثورات بعد از مصرف دارو و تناوب بروز آن از پرونده‌ی این بیماران استخراج و وارد چک لیست گردید.

در تمام مراحل این مطالعه، اصول معاهده‌ی هلسینکی رعایت شد. اطلاعات شخصی بیماران همواره محرمانه بود و در جایی منتشر نشد. همچنین در این مطالعه به علت گذشته‌نگر بودن و استفاده از

پوستی را داشتند در جدول ۲ نشان داده شده‌اند. در مجموع این پنج دارو نیمی از موارد بثورات دارویی را در بیماران مورد مطالعه تشکیل می‌دادند.

در میان ۵۹ مورد واکنش ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها: ۳۴ مورد بثورات ماکولوپاپولار، ۸ مورد سندرم استیون-جانسون، ۵ مورد بثورات Fixed drug، ۴ مورد بثورات کپیری، ۳ مورد بثورات اگزمایی، ۳ مورد بثورات اریترودرمال، به همراه یک مورد TEN و یک مورد اریتم مولتی فرم مشاهده شد.

جدول ۲. داروهای اصلی در ایجاد بثورات دارویی

دارو	درصد
فتی توین	۱۵/۳
کاربامازپین	۱۰/۷
لوموترگین	۱۰
پنی سیلین	۷/۳
کوتریموکسازول	۶/۷

از ۶۳ مورد واکنش دارویی ناخواسته‌ی ناشی از مصرف داروهای ضد تشنج، ۳۳ مورد واکنش ماکولوپاپولار، ۲۰ مورد سندرم استیون-جانسون، ۶ مورد بثورات اریترودرمال، ۳ مورد TEN و یک مورد بثورات کپیری وجود داشت.

در واکنش‌های ناشی از NSAIDها، از کل ۷ مورد، ۴ مورد بثورات ماکولوپاپولر و یک مورد از هر یک از بثورات Fixed drug، سندرم استیون-جانسون و TEN بروز یافته بود.

در مورد سایر داروها نیز از میان ۲۰ مورد واکنش دارویی ناخواسته، ۱۰ مورد بثورات ماکولوپاپولر، ۴ مورد بثورات کپیری، ۲ مورد Fixed drug، ۲ مورد سندرم استیون-جانسون، یک مورد بثورات اگزمایی و یک مورد اریتم مولتی فرم ایجاد شده بود.

در حالی که سایر بیماران (۸۸/۶ درصد باقی مانده) هیچ سابقه‌ای از بروز این بثورات پوستی پس از مصرف دارو را نداشتند.

در این مطالعه ۳۴ داروی مختلف در بروز واکنش‌های ناخواسته‌ی دارویی و بثورات پوستی در ۱۵۰ بیمار مورد مطالعه نقش داشتند. این ۳۴ داروی مختلف عبارت بودند از:

- گروه داروهای آنتی‌بیوتیکی از جمله پنی‌سیلین، سفالکسین، وانکومايسين، کوتریموکسازول، سفیکسیم، کلیندامایسین، آمپی‌سیلین، سیپروفلوکساسین، آموکسی‌سیلین، سفتریاکسون، داروهای ضد سل، نالیدیکسیک اسید و آزیترومایسین

- گروه داروهای ضد تشنج از جمله فنی‌توین، کاربامازپین، فنوباریتال، لاموتریژین، سدیم والپروات - گروه داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی (Non steroidal anti-inflammatory drugs) یا

(NSAID)

- سایر داروها از جمله آلپورینول، تریامترن، انالاپریل، دیفن‌هیدرامین، سیتیزین، گاباپنتین، کلونازپام، فروس سولفات، ترامادول، هیوسین، ریتالین، ضد بارداری‌های خوراکی، ویتامین D و کلستیرامین.

۵۹ نفر از بیماران (۳۹/۶ درصد) دچار بثورات پوستی ناشی از مصرف انواع آنتی‌بیوتیک‌ها، ۶۳ نفر (۴۲/۳ درصد) دچار بثورات پوستی ناشی از مصرف داروهای ضد تشنج، ۷ نفر از بیماران (۴/۷ درصد) دچار بثورات پوستی پس از مصرف NSAIDها بودند و ۲۰ نفر باقی مانده از بیماران (۱۳/۴ درصد) به دلیل مصرف سایر داروها دچار بروز بثورات پوستی دارویی شده بودند.

داروهایی که در این مطالعه بیشترین درصد موارد واکنش‌های ناخواسته‌ی دارویی و ایجاد بثورات

بحث

به درمانگاه‌ها یا بدون مراجعه به درمانگاه‌ها بهبود پیدا کرده بودند، در این مطالعه محاسبه نشده است.

شایع‌ترین داروهایی که در این پژوهش موجب واکنش‌های دارویی در افراد مورد مطالعه شده بودند، داروهای ضد تشنج (با ارجحیت فنی‌توین و کاربامازپین) و داروهای آنتی‌بیوتیکی به همراه داروهای گروه سولفا (با ارجحیت پنی‌سیلین و سولفامتوکسازول-تری متوپریم یا کوتریموکسازول) بودند.

باید توجه داشت که هر دارویی اغلب تظاهرات پوستی مشخصی را ایجاد می‌کند که راهنمای بسیار خوبی برای پزشک معالج در مورد نوع دارو است. اکثر این داروها برای درمان بیمارانی که به عفونت ادراری، تشنج و اسهال مبتلا بوده‌اند، تجویز شده‌اند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران و با حمایت مالی دانشگاه تهران اجرا گردید. در پایان از کلیه‌ی پرسنل گروه پوست بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) و لقمان حکیم که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند تشکر می‌نماییم.

پوست و مخاط ارگان‌هایی هستند که بیشترین واکنش به مصرف دارو در آن‌ها بروز می‌یابد (۸). این موضوع باعث بسیاری از مراجعات به درمانگاه‌ها و بخش‌های بستری پوست می‌شود. بر طبق یافته‌های این مطالعه بثورات دارویی در زنان شایع‌تر از مردان بود. همچنین شایع‌ترین بثورات پوستی به دنبال مصرف داروهای مختلف به ترتیب ضایعات ماکولوپاپولر و سندرم استیونس-جانسون بودند.

تظاهرات پوستی مخاطی پس از مصرف داروها از ساده‌ترین شکل (ماکولوپاپولار که شایع‌ترین تظاهر پوستی پس از مصرف دارو در آمارهای جهانی نیز می‌باشد) تا شدیدترین شکل (TEN که نادرترین عارضه‌ی پوستی پس از مصرف دارو می‌باشد) در میان بیماران مورد مطالعه دیده شد.

مطالعه‌ی حاضر در بیمارانی صورت گرفت که به واسطه‌ی درگیری پوستی و مخاطی پس از مصرف دارو در بیمارستان‌های لقمان حکیم و حضرت رسول اکرم (ص) طی مدت ۸ سال (سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۸) بستری شده بودند. بنابراین بسیاری از موارد که ضایعات پوستی و مخاطی خفیف بود و یا با مراجعه

References

1. Davies DM. Textbook of adverse drug reaction. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1989.
2. Stevens A, Dalziel K. The histopathology of drug rashes. Current Diagnostic Pathology 1998; 5(3): 138-49.
3. Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H, Revuz J, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14(6): 558-9.
4. van der Linden PD, van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. J Clin Epidemiol 1998; 51(8): 703-8.
5. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994; 331(19): 1272-85.
6. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology. 2nd ed. New York, NY: Mosby/Elsevier; 2008.
7. Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. Allergy 1997; 52(4): 388-93.
8. Fitzpatrick TB. Dermatology in general medicine. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1993. p. 528.

Prevalence of Skin Drug Eruptions in Dermatology Departments of Tehran Hospitals

Saviz Saghari¹, Mir Hadi Aziz Jalali MD²

Abstract

Background: The most common drug side effects are skin reactions. These reactions range from simple maculopapular eruptions to massive epidermal necrosis. There are still not enough data about drug eruptions in Iran, because minor side effects resolve spontaneously or are treated in outpatient settings. In this survey, we studied skin drug eruptions among patients admitted to dermatology departments of two hospital centers in Tehran.

Methods: This was a descriptive study and included all cases who were admitted in Rassoul-e-Akram and Loghman-Hakim Hospitals for skin drug reactions between 2001 and 2009. We derived demographic data and other information from medical records.

Findings: Our samples included 150 patients (90 females and 60 males). Frequency of different skin reactions was as follows: maculopapular eruptions 82 cases, Steven Johnson syndrome 31 cases, urticarial reactions 10 cases, toxic epidermal necrolysis reactions 5 cases, erythrodermal eruptions 8 cases, edematous eruptions 4 cases and multiform erythema 2 cases. The most common drugs that created reactions were (in order): phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, penicillin, and cotrimoxazole. These five drugs were responsible for 50 percent of all cases. Most of the drugs were prescribed for urinary tract infections, convulsions, and diarrhea.

Conclusion: Skin drug reactions in this study varied tremendously from the simplest types i.e., maculopapular eruptions, which is the most common form worldwide, to the most complex ones i.e., toxic epidermal necrolysis. According to our findings, maculopapular eruptions and Steven Johnson syndrome are the most common forms of skin drug reactions in hospitalized patients.

Keywords: Skin, Drug eruptions, Dermatology, Inpatients

* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Tehran University of Medical Sciences

¹ Student of Medicine, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center And Student Research committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan And School of Medicine, Tehran University of Medical sciences, Tehran, Iran

² Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, And Department of Dermatology, Rassoul-e-Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Mir-Hadi Aziz-Jalali MD, Email: sabaderm@yahoo.com