

تأثیر آسیکلوویر خوراکی در درمان بیماران مبتلا به پیتیریاژیس روزه آ

دکتر مینا دلیری*

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۱۱/۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۶/۲۴

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه پوست، مو و زیبایی

چکیده

زمینه و هدف: پیتیریاژیس روزه آ یک بیماری پوستی التهابی حاد با سیر خود محدود شونده و با اتیولوژی ناشناخته می باشد. در بروز بیماری پیتیریاژیس روزه آ عوامل عفونی بخصوص ویروسی از جمله HHV6 & HHV7 مطرح شده اند ولی تا تیراین عوامل هنوز ثابت نشده است.

مواد و روش کار: این مطالعه بصورت clinical trial randomized double blind روی ۱۲۹ بیمار پیتیریاژیس روزه آ که به کلینیک پوست بیمارستان خاتم الانبیاء (ص) زاهدان در سال ۱۳۸۵ مراجعه نمودند انجام شد. بیماران بطور تصادفی به روش بلوک بندی شده به دو گروه تقسیم شدند. ۶۵ نفر از بیماران تحت درمان با دارو (آسیکلوویر ۸۰۰ میلی گرم ۵ بار در روز) و ۶۴ نفر با دارو نما (vit E ۱۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز) به مدت ۷ روز تحت درمان قرار گرفتند سپس در روز هفتم و روز چهاردهم ارزیابی شدند. از آزمون X2 جهت مقایسه داده های کیفی و از آزمون T مستقل جهت مقایسه داده های کمی بین دو گروه استفاده شد و $P < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها: در این مطالعه، تعداد زنان ۸۸ نفر (۶۸/۲٪) و تعداد مردان ۴۱ نفر (۳۱/۸٪) بود. در ارزیابی روز هفتم ($P = 0/001$) و روز چهاردهم ($P = 0/0001$) درمان کامل و درمان نسبی در گروه مداخله افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه شاهد داشت و ایجاد ضایعات جدید در هفته اول ($P = 0/006$) و دوم درمان ($P = 0/001$) در گروه شاهد، افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه مداخله داشت.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان می دهد که آسیکلوویر با دوز بالا می تواند در درمان بیماران پیتیریاژیس روزه آ با ثورات پوستی شدید دارند، بخصوص اگر در هفته اول شروع ثورات پوستی تجویز شود موثر باشد. (مجله طبیب شرق، دوره ۱۰، شماره ۱، بهار ۸۷، ص ۳۷ تا ۴۳)

کلیدواژه ها: پیتیریاژیس روزه آ، آسیکلوویر خوراکی، ویروسهای HHV6, HHV7

مقدمه

پس از یک فاصله زمانی ۱۵-۵ روز، ثورات ثانویه ظاهر می شوند که به صورت ماکولها و پاپولهای متعدد بیضی شکل با پوسته های خاکستری ظریف و خشک هستند. ضایعات ثانویه اکثراً محدود به گردن، تنه و قسمت فوقانی اندام ها هستند. (۲،۳)

البته برخی بیماران مبتلا به PR ممکن است علائم بالینی کلاسیک را نداشته باشند. (۴،۵)

اتیولوژی PR همواره موضوع بحث بسیاری از تحقیقات بوده است. مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک متعددی که در این زمینه انجام شده است امکان وجود یک عامل عفونی را در بروز بیماری مطرح می کند. مطالعات عمدتاً در زمینه عوامل ویروسی

پیتیریاژیس روزه آ (PR) یک بیماری التهابی حاد و شایع با سیر خود محدود شونده می باشد. این بیماری با شیوع ۰/۱۳ درصد در مردان و ۰/۱۴ درصد در زنان در تمام نژادها گزارش شده است. برخی از مطالعات شیوع آن را در زنان ۲ برابر مردان گزارش کرده اند. ۷۵ درصد این بیماران در گروه سنی ۱۰-۳۵ سال می باشند. (۱) نزدیک به ۸۰ درصد بیماران مبتلا به PR دارای الگوی بالینی ثابت و مشخصی هستند. اولین علامت بالینی بیماری معمولاً یک لکه پیشتاز (herald patch) می باشد که بزرگتر از ثورات ثانویه است و معمولاً در نواحی گردن و تنه و به ندرت ممکن است در صورت ایجاد شود.

از جمله پیکورناویروسه^(۶)، پاروویروس B19^(۷) و هرپس ویروسها عمدتاً HHV6 و HHV7 (Human Herpes Virus 6 & Human Herpes Virus 7)^(۸-۱۵) و اخیراً HHV8 (Human Herpes Virus 8) انجام شده است.^(۱۶) به طور کلی با توجه به تغییرات فصلی در شیوع بیماری، گروه سنی درگیر، سیر بالینی حاد و خود محدود شونده و ایجاد ضایعات مشابه PR پس از پیوند مغز استخوان، عوامل ویروسی ممکن است در بروز بیماری نقش داشته باشند.^(۱۷) مطالعاتی در زمینه درمان بیماران PR با اشعه UVB و اریترومايسين خوراکی انجام شده است.^(۱۸،۱۹) با توجه به نقش احتمالی هرپس ویروسها در پاتوژنز بیماری PR، داروهای سیستمیک ضد هرپس ویروسها از جمله آسیکلوویر، می توانند باعث تسریع بهبودی این بیماری گردند و لذا این مطالعه با هدف بررسی تاثیر آسیکلوویر خوراکی در درمان بیماران مبتلا به پیتیریاژیس روزه انجام شد.

روش کار

این مطالعه clinical trial و به صورت randomized double blind و روی ۱۲۹ بیمار مبتلا به پیتیریاژیس روزه آ که به کلینیک پوست بیمارستان خاتم الانبیاء (ص) زاهدان در سال ۸۶-۱۳۸۵ مراجعه کرده بودند انجام شد. معیار ورود به مطالعه داشتن حد اقل ۲ مورد از نشانه های بالینی شامل ضایعه پیشتاز، توزیع تپیک ضایعات پوستی و الگوی تپیک (typical pattern) بیماری بود. بیمارانی که قبلاً با داروهای خوراکی از جمله آنتی بیوتیکها و یا استروئیدها و یا سایر داروها تحت درمان قرار گرفته بودند و یا دارای بیماری سیستمیک بودند وارد مطالعه نشدند. برای تمامی بیماران پرونده سرپایی تشکیل شد و اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنس، زمان شروع بشورات پوستی، محل ضایعه پیشتاز، تعداد، توزیع و الگوی ضایعات، ایجاد ضایعات جدید در طول درمان و نتیجه درمان در پرونده بیمار درج گردید. تخصیص تصادفی به روش بلوک بندی با بلوکهای دو تایی انجام شد و بیماران در یکی از دو گروه (گروه آسیکلوویر و گروه دارونما) قرار گرفتند. بیمار ابتدا توسط

معاینه گر (متخصص پوست) معاینه می شد و چنانچه معیارهای ورود به مطالعه را داشت به شخص دوم ارجاع داده می شد و با توجه به گروه درمانی دارو توسط شخص دوم تجویز می گردید شخص معاینه گراز داروی تجویز شده و خود بیمار نیز از گروه درمانی خود بی خبر بود سپس بیمار جهت ارزیابی در روز ۷ و روز ۱۴ به معاینه گرمراجعه می نمود ۶۵ نفر از بیماران با آسیکلوویر ۸۰۰ میلی گرم (۵ بار در روز) و ۶۴ نفر با دارونما (Vit E ۱۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز) به مدت ۱۴ روز تحت درمان قرار گرفتند. بیماران در روزهای هفتم و چهاردهم ارزیابی گشتند. بیماران بر اساس نتایج درمانی به سه گروه زیر تقسیم شدند:

الف- بهبودی (رنگ قرمز ضایعات از بین رفته و فقط پوسته ریزی و تیرگی به جا گذاشته)

ب- بهبودی نسبی (۵۰٪ یا بیشتر از ۵۰٪ ضایعات از بین رفته)

ج- عدم تغییر (کمتر از ۵۰٪ ضایعات از بین رفته)

از آمار توصیفی جهت توصیف داده ها و از آزمون 2χ جهت مقایسه داده های کیفی و از آزمون T مستقل جهت مقایسه داده های کمی بین دو گروه استفاده شد. از نرم افزار SPSS 11 در تجزیه و تحلیل داده ها کمک گرفته شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح آماری معنی دار در نظر گرفته شد

یافته ها

در این مطالعه ۱۲۹ نفر بیمار دچار پیتیریاژیس روزه آ در دو گروه درمانی شرکت داشتند. ۶۵ نفر در گروه درمان با آسیکلوویر [۴۵ نفر زن (۶۹/۲٪)، ۲۰ نفر مرد (۳۰/۸٪)] و ۶۴ نفر در گروه ویتامین E [۴۳ نفر زن (۶۷/۲٪)، ۲۱ نفر مرد (۳۲/۸٪)] قرار گرفتند میانگین و انحراف معیار سنی در گروه درمانی آسیکلوویر $26/93 \pm 8/9$ و در گروه درمانی ویتامین E، $25/75 \pm 8/2$ سال بود. در توزیع جنسی ($P = 0/8$) و میانگین سنی ($P = 0/43$) بین دو گروه تفاوت آماری معنی دار مشاهده نشد. با توجه به عدم مراجعه برخی بیماران جهت ارزیابی در روزهای هفتم و چهاردهم تجزیه و تحلیل با مواردی که مراجعه

کرده بودند انجام شد. این نتایج در جداول (۱) و (۲) آورده شده است. در ارزیابی روز هفتم، پاسخ به درمان و درمان کامل در گروه مداخله، افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه شاهد داشت. (P = ۰/۰۱۴) درمان نسبی نیز در ارزیابی روز هفتم در گروه مورد، افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه شاهد داشت (P = ۰/۰۱۴).

عدم تغییر در گروه شاهد در ارزیابی روز هفتم، افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه مداخله داشت (P = ۰/۰۱۴). ایجاد ضایعات جدید در هفته اول درمان، در گروه شاهد، افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه مداخله نداشت.

(P = ۰/۰۰۶). در ارزیابی روز چهاردهم، درمان کامل در گروه مداخله افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه شاهد داشت (P = ۰/۰۰۰۱). درمان نسبی در گروه مداخله در ارزیابی روز چهاردهم، افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه شاهد داشت (P = ۰/۰۰۰۱). عدم تغییر در گروه شاهد در ارزیابی روز چهاردهم، افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه مداخله داشت (P = ۰/۰۰۰۱). مثبت بودن ایجاد ضایعات جدید در هفته دوم درمان، در گروه شاهد، افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه مداخله داشت (P = ۰/۰۰۹).

جدول (۱) - مقایسه توزیع فراوانی پاسخ به درمان در (ارزیابی روز هفتم و چهاردهم) درمان بر مسب گروه درمانی در بیماران مبتلا به پیتیریازیس روزه آ مراجعه کننده به بیمارستان فاطم الانبیا، شهر زاهدان در سال ۱۳۸۵

نتایج آزمون			مجموع		عدم تغییر		نسبی		کامل		پاسخ به درمان	
P	df	χ^2	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	زمان ارزیابی	
۰/۰۰۱	۲	۱۴/۹	۱۰۰	۵۷	۳۶/۸	۲۱	۳۱/۶	۱۸	۳۱/۶	۱۸	مورد	روز هفتم
			۱۰۰	۵۶	۷۱/۴	۴۰	۸/۹	۵	۱۹/۶	۱۱	شاهد	
			۱۰۰	۱۱۳	۵۴	۶۱	۲۰/۴	۲۳	۲۵/۷	۲۹	مجموع	
۰/۰۰۰۱	۳	۱۹/۹	۱۰۰	۵۹	۱۱/۹	۷	۲۳/۷	۱۴	۶۴/۴	۳۸	مورد	روز چهاردهم
			۱۰۰	۵۹	۵۲/۵	۳۱	۲۰/۳	۱۲	۲۷/۱	۱۶	شاهد	
			۱۰۰	۱۱۸	۳۲/۲	۳۸	۲۲	۲۶	۴۵/۸	۵۴	مجموع	

جدول (۲) - مقایسه توزیع فراوانی ایجاد ضایعات جدید در طی هفته اول و دوم درمان بر مسب گروه درمانی در بیماران مبتلا به پیتیریازیس روزه آ مراجعه کننده به کلینیک پوست بیمارستان فاطم الانبیا، شهر زاهدان در سال ۱۳۸۵

نتایج آزمون			مجموع		منفی		مثبت		بروز ضایعه جدید		زمان ارزیابی	
P	df	χ^2	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	بروز ضایعه جدید		زمان ارزیابی	
۰/۰۰۰۶	۱	۷/۴۸	۱۰۰	۵۷	۵۲/۶	۳۰	۴۷/۴	۲۷	مورد	روز هفتم		
			۱۰۰	۵۶	۲۶/۸	۱۵	۷۳/۲	۴۱	شاهد			
			۱۰۰	۱۱۳	۳۹/۹	۴۵	۶۰/۱	۶۸	مجموع			
۰/۰۰۱	۱	۱۰/۸	۱۰۰	۵۹	۸۹/۶	۵۳	۱۰/۲	۶	مورد	روز چهاردهم		
			۱۰۰	۵۹	۶۴/۴	۳۸	۳۵/۶	۲۱	شاهد			
			۱۰۰	۱۱۸	۷۷/۱	۹۱	۲۲/۹	۲۷	مجموع			

بحث

در این مطالعه در ارزیابی روز هفتم و روز چهاردهم درمان کامل و درمان نسبی در گروه مداخله افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه شاهد داشت و ایجاد ضایعات جدید در هفته اول و دوم درمان در گروه شاهد، افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه مداخله داشت.

Lichen Sclerosus et Atrophicus پیتریازیس روزه آ، یک بیماری پوستی التهابی شایع می باشد که معمولا علایم سیستمیک همراه نداشته و دارای بهبودی خودبخودی در طی ۴-۸ هفته می باشد.^(۳-۱) مطالعات متعدد در زمینه اتیولوژی بیماری PR نقش عوامل ویروسی از جمله پیکورناویروسها^(۶) - پارو ویروس B19^(۷) هرپس ویروسها بخصوص HHV6 & HHV7^(۸-۱۵) و اخیرا HH8^(۱۶) را مطرح کرده اند. لذا عوامل ضد ویروسی بر علیه هرپس ویروسها می توانند در کاهش طول مدت شدت بیماری موثر باشند. مطالعه ای مشابه مطالعه حاضر توسط Drago^(۲۰) و همکاران در سال ۲۰۰۶ صورت گرفته بود. در مطالعه حاضر ۱۲۹ بیمار مبتلا به PR مورد مطالعه قرار گرفتند که ۸۸ نفر از بیماران زن و ۴۱ نفر از بیماران مرد بودند که نشان دهنده این است که شیوع بیماری در زنان ۲ برابر مردان می باشند. و از لحاظ گروه سنی، ۷۸٪ از کل بیماران در گروه سنی ۳۵-۱۰ سال قرار داشتند.

در گروه مورد ۳۱/۶٪ بهبودی کامل و ۳۱/۶٪ بهبودی نسبی داشتند، در صورتی که در گروه شاهد ۱۹/۶٪ بهبودی کامل و فقط ۸/۹٪ بهبودی نسبی داشتند که از لحاظ آماری بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشته است اما در مطالعه Drago و همکاران، میزان بهبودی نسبی بالایی (۶۱٪) بعد از ۷ روز درمان در گروه مورد ایجاد شده بود، که دلیل اختلاف با مطالعه حاضر می تواند مربوط به اختلاف در فاصله زمانی مراجعه بیماران از زمان شروع بثورات پوستی باشد، بطوری که هر چه زمان مراجعه بیماران از زمان شروع بثورات پوستی دیرتر باشد، میزان بهبودی نیز کمتر خواهد بود. به این علت که احتمالا

بیشترین میزان تکثیر ویروس در هفته اول بیماری می باشد و تاثیر آسیکلوویر در این مرحله بیشتر است.

مشابه نتایج مطالعه Drago و همکاران در این مطالعه بروز ضایعات جدید در روز هفتم در گروه مورد ۴۷/۴ درصد و در گروه شاهد ۷۳/۲ درصد بوده است. در روز چهاردهم در گروه مورد ۶۴/۴ درصد بهبودی کامل و ۲۳/۷ درصد بهبودی نسبی و در گروه شاهد ۲۷/۱ درصد بهبودی کامل و ۲۰/۳ درصد بهبودی نسبی داشتند. که از لحاظ آماری، اختلاف معنا داری بین گروه مورد و شاهد وجود داشت و از نظر ایجاد ضایعات جدید در روز چهاردهم بروز ضایعات جدید در گروه مورد ۱۰/۲ درصد در صورتی که در گروه شاهد ۳۵/۶ درصد بود که بین دو گروه اختلاف آماری معنا داری وجود داشت. مطالعات بیشتر در زمینه تاثیر داروی آنتی ویرال در بیماران PR انجام نشده است هر چند که در این مطالعه نتوانستیم تاثیر درمان را در میزان تکثیر ویروس به علت اینکه عفونت با ویروس HHV6 و HHV7 شیوع بالایی دارد و اندازه گیری آنتی بادی های HHV6 و HHV7 در سرم این بیماران اطلاعات با ارزشی در مورد فعالیت و میزان تکثیر به خصوص در بالغین را نمی دهد. بنسبیم. ولی با این وجود نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر نشان می دهد که آسیکلوویر با دوز بالا می تواند در درمان پیتریازیس روزه آ موثر باشد بخصوص اگر در هفته اول شروع بثورات پوستی (که میزان تکثیر ویروس بالا است) تجویز شود تاثیر دارو بیشتر خواهد بود. کم بودن مطالعات مشابه و عدم مقایسه نتایج مطالعه ما با مطالعات مشابه از جمله محدودیتهای این مطالعه بود پیشنهاد می شود که در این زمینه مطالعات بیشتری انجام گردد.

سپاسگزاری

لازم می دانم از همکاری صمیمانه آقای مهندس داشی پور و همکاران محترم در مانگاه پوست بیمارستان خاتم الانبیاء زاهدان قدردانی نمایم.

References

1. Arndt KA, Leboit E, Robinson JK, et al. Cutaneous medicine and surgery .first ed .USA:Saunders WB;1996:218-221
2. Champion R.H, Burton JL, Burns D.A, et al. Rook text book of dermatology .7nd ed. UK: Black well science ;2004:1092-1094
3. Freedberg Irwin M, Eisen Az, Wolff Klaus ,et al .Fitz patrick's dermatology in general medicine .6nd ed. MC Graw –Hill ;2003:445-449
4. Miljkovic J, Bercic M, Belic M. Pityriasis rosea With unusual papulovesicular presentation .Acta Derm Venerol 1996;(5):61-63
5. Sezer E, Soracoglu ZN, Urer SM, et al. Purpuric pityriasis rosea. Int J Dermatol 2003;42(2):138-140
6. Aractingi S, Morinet F, Mokni M, et al. Absence of picorna virus genome in pityriasis rosea. Arch Dermatol Res 1996;289(1):60-61
7. Marcus-Farber BS, Bergman R, Ben Porath E, et al. Serum antibodies to parvovirus B19 in patients with pityriasis rosea. Dermatology 1997;194(4):371-376
8. Karabulut AA, Kocak M, Yilmaz N, et al. Detection of human herpesvirus 7 in pityriasis rosea by nested PCR. Int J Dermatol 2002;41(9):563-567
9. Broccolo F, Drago F, Caredu Am, et al. Additional evidence that pityriasis rosea is associated with reactivation of human herpesvirus-6 and -7. J Invest dermatology 2005;124(6):1234-1240
10. Bozdogan KE, Guven F8, Zeytinogla A, et al .Investigations of herpes simplex virus DNA in pityriasis rosea by polymerase chain reaction . Int J dermatol.2005;44(6) 447-448
11. Chuh AA, Chan HH, Zawar V. Is human herpesvirus 7 the causative agent of pityriasis rosea? A critical review. Int J dermatol. 2004;43(12):870-875
12. Chuh A, Chan H, zawar V. Pityriasis rosea evidence for and against an infectious aetiology. Epidemiol Infect .2004;132(3):381-390
13. Yildirim M, Ariodogan BC, Baysal V, et al. The role of human herpes virus 6 and 7 in pathogenesis of pityriasis rosea .Int J clin prac .2004;58(2):119-121
14. Watanabe T , Kawamura T, Jacob S. Pityriasis rosea is associated with systemic active infection with both human herpes virus 7 and human herpes virus 6 .J Invesr dermatol .2002;119(4):793-797

15. Drago F ,Ranieri E ,Malaguti F ,et al .Human herpes virus –like particles in pityriasis rosea lesions:An electron microscopy study .J Cutaneous pathol .2002;29(6) 339-361
16. Chuh AA, Chen pk ,Lee A .Detection of human herpes virus 8 DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells in adult patients with pityriasis rosea .J Eur Acad Dermatol Veneral .2006;20(6):667-671
17. Spelman LJ, Robertson IM, Strutton GM,et al .pityriasis rosea-like eruption after bone marrow transplantation . J Am Acad Dematol 1994;31:348-351
18. Leenutan phong V, Jiamton S. UVB Phathotherapy for pityrasis rosea:A bilateral comparasion study . J Am Acad Dermatol 1995;33:996-999
19. Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, et al. Erythromy in pityriasis rosea :a double-blind , placebo controlled clinical. J Am Acad Dermatol 2000;42:241-244
20. Drago F, Vecchio F, Rebora A. Use of high dose acyclovir in pityriasis rosea. J Am Acad Dermatol ,2006;54:82-85

Effects of Oral Acyclovir on the Treatment of Pityriasis rosea (PR)

Daliri M, MD*

Background: Pityriasis rosea (PR) is an acute self limiting skin disease whose etiology, in spite of, several studies is still unknown. However, there is a hypothesis suggesting that infectious agents specially viral agents like HHV6 and HHV7 are responsible for PR.

Materials and Methods: A double-blind, placebo-controlled trial study was performed at a dermatology clinic in Zahedan (Iran) in 2006. One hundred and twenty nine consecutive patients with PR were randomly assigned into two groups: treatment group (n = 65) who were treated for 1 week with oral acyclovir (800 mg 5 times daily) and control group (n = 64) who received placebo (Vitamin E; 100 mg 2 times daily). All the patients were assessed at admission (week 0) and at weeks 1 and 2.

Results: The ratio of female to male participants was 2 to 1 consisting 88 females (68/2%) and 41 males (31/8%). In the 7th and 14th days of assessment (P=0/001) response to complete treatment and relative treatment in case group showed a statistically significant increase compared to control group. Formation of new lesions in the 1st week (P=0/006) and in the 2nd week (P=0.001) had a statistically significant increase in control group in comparison with the case group.

Discussion: We could not evaluate the efficacy of treatment in virus replication since the rate of HHV7 and HHV6 infection is high; moreover, evaluation of the antibody titer in such patients' serum especially in adults does not provide valuable information. However, the results of this study showed that high dose of acyclovir can be effective in treatment of patients with PR with severe skin eruption specially if it is administered in the first week of skin eruptions when the replication of virus has a high rate.

KEY WORDS: Pityriasis rosea, acyclovir, HHV6, HHV7

* Dept of Dermatology, Faculty of Medicine Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan. Iran