

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Patients Admitted to Sina Hospital in Hamadan, Iran: A 16-year study

Pedram Alirezaei¹, Mohammad Reza Sobhan¹, Ali Saadatmand^{2,*}

¹ Assistant Professor of Dermatology, Psoriasis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² MSc in Microbiology, Psoriasis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

* **Corresponding Author:** Ali Saadatmand, Psoriasis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: Ali.s_umsha@yahoo.com

Abstract

Received: 24.09.2018

Accepted: 17.01.2019

How to Cite this Article:

Alirezaei P, Sobhan MR, Saadatmand A. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Patients Admitted to Sina Hospital in Hamadan, Iran: A 16-year study. *Avicenna J Clin Med.* 2019; 25(4): 193-199. DOI: 10.21859/ajcm.25.4.

Background and Objective: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe and potentially life-threatening reactions. In spite of the low prevalence of these conditions, they are of utmost significance due to their catastrophic complications and mortality. The SJS and TEN are mostly caused by a reaction to a drug; however, in some cases, they result from infections. The aim of this study was to investigate the epidemiologic, etiologic, and clinical characteristics of the patients admitted to Sina Hospital in Hamadan, Iran, due to SJS and TEN during a 16-year period.

Materials and Methods: This cross-sectional descriptive study was conducted on the patients with SJS and TEN admitted to Sina Hospital during the last 16 years (i.e., 2002-2018). The data analyzed in the present study included age, gender, causative drug, length of hospital stay, received treatment, and complications.

Results: A total of 47 patients, consisting of 21 males and 26 females, were investigated in this study. Out of the 47 patients, 34, 9, and 4 cases were diagnosed with SJS, TEN, and SJS/TEN overlap, respectively. Regarding the etiology of these conditions, 45 cases (95.7%) were drug-related, while the remaining 2 cases were caused by reasons other than drugs. The most common causative drugs were antimicrobials (36.1%), followed by antiepileptics (27.6%) and nonsteroidal anti-inflammatory drug (17 %). Furthermore, there one case caused by reaction to allopurinol, and another case resulted from reactions to rabies vaccine. The remaining cases were either non-drug related or multi-drug related. The most common complications were infections (21.2%), followed by ocular problems (19.1%) and gastrointestinal bleeding (2.1%).

Conclusion: As the findings indicated, antimicrobials were the most common causative drugs of SJS and TEN. The physicians should be aware of the clinical manifestations of SJS and TEN with regard to the severe complications of these conditions, including ocular damages, and their risk of mortality. Moreover, it is required to enhance public awareness regarding the avoidance of self-medication with antimicrobial drugs.

Keywords: Drug Reaction, Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis

بررسی سندرم استیونز جانسون و نکرولیز اپیدرمی سمی در بیماران بستری در بیمارستان سینای همدان: یک مطالعه ۱۶ ساله

پدرام علیرضائی^۱، محمد رضا سبحان^۱، علی سعادت‌مند^{۲*}

^۱ استادیار پوست، مرکز تحقیقات پسونریازیس، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲ کارشناسی ارشد میکروبی‌شناسی، مرکز تحقیقات پسونریازیس، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* نویسنده مسئول: علی سعادت‌مند، مرکز تحقیقات پسونریازیس، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: Ali.s_umsha@yahoo.com

چکیده

سابقه و هدف: سندرم استیونز جانسون (SJS: Stevens-Johnson Syndrome) و نکرولیز اپیدرمی سمی (TEN: Toxic Epidermal Necrolysis) از جمله واکنش‌های شدید و بالقوه تهدیدکننده حیات می‌باشند که اگرچه بروز کمی دارند؛ اما به دلیل احتمال ایجاد عوارض وخیم و مرگ و میر از اهمیت فراوانی برخوردار هستند. این دو واکنش عمدتاً علت دارویی دارند؛ اگرچه در برخی از موارد به دلیل عوامل عفونی رخ می‌دهند. در این ارتباط، مطالعه حاضر با هدف بررسی ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، اتیولوژیک و بالینی بیماران مبتلا به SJS و TEN بستری‌شده در بیمارستان سینای همدان طی یک بازه زمانی ۱۶ ساله انجام شد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه توصیفی-مقطعی حاضر، بیماران بستری‌شده از ابتدای سال ۱۳۸۱ تا سال ۱۳۹۷ با تشخیص SJS و TEN از نظر سن، جنس، نوع داروی ایجادکننده بیماری، طول مدت بستری، نوع درمان و عوارض ایجادشده بررسی گردیدند.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر در مجموع ۴۷ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۱ نفر مرد و ۲۶ نفر زن بودند. همچنین ۳۴ بیمار مبتلا به SJS، چهار بیمار مبتلا به SJS-TEN Overlap و نه بیمار مبتلا به TEN تشخیص داده شدند. شایان ذکر است که ۴۵ نفر (۹۵/۷ درصد) به دلیل مصرف دارو و دو نفر به دلایل غیردارویی بستری شده بود. شایع‌ترین گروه‌های دارویی ایجادکننده واکنش به‌ترتیب عبارت بودند از: آنتی‌میکروبیال‌ها (۳۶/۱ درصد)، ضد تشنج‌ها (۲۷/۶ درصد) و NSAID (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug) (۱۷ درصد). علاوه‌براین، یک مورد واکنش ناشی از آلپورینول و یک مورد ناشی از واکسن هاری مشاهده شد و مابقی واکنش‌های غیردارویی و چند دارویی را شامل می‌شدند. در این مطالعه شایع‌ترین عوارض بیماری به‌ترتیب عبارت بودند از: عوارض عفونی (۲۱/۲ درصد)، آسیب‌های چشمی (۱۹/۱ درصد) و خونریزی گوارشی (۲/۱ درصد).

نتیجه‌گیری: شایع‌ترین داروهای ایجادکننده SJS و TEN، داروهای آنتی‌میکروبیال بودند. با توجه به احتمال ایجاد عوارض شدید از جمله آسیب‌های چشمی و خطر مرگ و میر لازم است پزشکان با علائم TEN و SJS آشنایی داشته باشند و آگاهی‌های لازم در جهت عدم استفاده خودسرانه از داروهای ضد میکروبی به عموم مردم ارائه گردد.

واژگان کلیدی: سندرم استیونز جانسون، نکرولیز اپیدرمی سمی، واکنش دارویی

مقدمه

واکنش‌ها ناگهانی بوده و علائمی مانند تب، گلودرد و احساس کسالت معمولاً چند روز قبل از ظهور ضایعات پوستی بروز می‌نمایند [۲]. SJS و TEN به‌طور معمول دو یا تعداد بیشتری از سطوح مخاطی که اغلب مخاط دهان و ملتحمه هستند را

سندرم استیونز جانسون (SJS) و فرم گسترده‌تر آن، نکرولیز اپیدرمی سمی (TEN) از جمله واکنش‌های دارویی شدیدی هستند که پوست و غشاهای مخاطی را درگیر می‌کنند و ویژگی آن‌ها آپوپتوز کراتینوسیت‌ها می‌باشد [۱]. شروع این

درگیر می‌کنند [۲،۴]. سندرم دیسترس حاد تنفسی، نایبایی، آرتریت، آسیب کلیوی و اختلالات آب و الکترولیت از جمله عوارض SJS و TEN می‌باشند [۵]. در برخی از مطالعات میزان بروز SJS و TEN حدود دو نفر به ازای هر یک میلیون نفر گزارش شده است که با افزایش سن، خطر بروز افزایش می‌یابد [۶]. میزان مرگ و میر کمتر از ۱۰ درصد در SJS تا بیش از ۴۰ درصد در TEN تخمین زده شده است و علت عمده مرگ و میر در بیماران در درجه اول سپسیس می‌باشد [۷]. در SJS جداشدن اپیدرم کمتر از ۱۰ درصد از کل سطح پوست بدن را شامل می‌شود؛ درحالی که این میزان در TEN بیش از ۳۰ درصد بوده و در SJS TEN Overlap میزان جداشدن اپیدرم بین ۱۰ تا ۳۰ درصد می‌باشد [۸]. داروها علت حدود ۷۷ تا ۹۵ درصد از موارد SJS و TEN هستند؛ اگرچه دلایل دیگری همچون عفونت دستگاه تنفسی با میکوپلاسما نیز به‌عنوان اتیولوژی گزارش شده‌اند [۹-۱۲]. داروهای ضد تشنج مانند لاموتریزین و فنوباریتال، داروهای ضد میکروبی مانند پنی‌سیلین و داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی مانند ایبوپروفن شایع‌ترین داروهای گزارش شده به‌عنوان عامل ایجاد این واکنش‌ها می‌باشند [۱۳،۱۴]. با توجه به اهمیت SJS و TEN به دلیل عوارض شدید و جبران‌ناپذیر آن‌ها، پژوهش حاضر با هدف بررسی اپیدمیولوژیک، اتیولوژیک، بالینی و آزمایشگاهی SJS و TEN در بیماران بستری در بیمارستان سینای همدان در یک دوره ۱۶ ساله انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی- مقطعی تمامی ۴۷ بیماری که از ابتدای سال ۱۳۸۱ تا سال ۱۳۹۷ با تشخیص SJS و TEN در بیمارستان سینا بستری شده بودند، بررسی گردیدند و اطلاعات آن‌ها با استفاده از چک‌لیست طراحی شده ثبت گردید. این اطلاعات شامل: داده‌های دموگرافیک، علت دارویی احتمالی، عوارض بیماری، دوره کمون، نوع درمان، اختلالات آزمایشگاهی همراه، سابقه ابتلا به بیماری زمینه‌ای، مدت زمان بستری، فصل بروز بیماری و سابقه قبلی SJS یا TEN بود. داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار SPSS 16 شدند و با استفاده از شاخص‌های آمار توصیفی تجزیه و تحلیل گردیدند.

یافته‌ها

از مجموع بیماران مورد مطالعه، ۲۱ نفر مرد و ۲۶ نفر زن بودند. همچنین ۳۴ بیمار مبتلا به سندرم SJS، چهار بیمار مبتلا به SJS-TEN Overlap و نه بیمار مبتلا به TEN تشخیص داده شدند. میانگین سنی بیماران نیز معادل $40/55 \pm 21/77$ سال به‌دست آمد که کمترین سن ۴ سال و بیشترین آن ۸۵ سال بود. لازم به ذکر است که از میان ۴۷ بیمار، ۴۰ نفر (۸۵ درصد) ۲۰ سال یا بیشتر داشتند و سن سائیرین کمتر از ۲۰ سال بود. در این

مطالعه میانگین فاصله زمانی بین مصرف دارو و شروع علائم $6/7 \pm 5/4$ روز (حداقل یک و حداکثر ۲۷ روز) گزارش گردید. میانگین مدت زمان بستری نیز $11/5 \pm 7/8$ روز (حداقل سه و حداکثر ۴۴ روز) بود که ۴۵ مورد (۹۵/۷ درصد) به دلیل مصرف دارو (شامل یک مورد واکسن هاری) و دو مورد به دلیل غیردارویی بستری شده بودند. باید خاطرنشان ساخت که شایع‌ترین گروه‌های دارویی ایجادکننده واکنش به‌ترتیب آنتی‌میکروبیال‌ها (۳۶/۱ درصد)، ضد تشنج‌ها (۲۷/۶ درصد) و NSAID (۱۷ درصد) بودند. همچنین یک مورد واکنش ناشی از آلوپورینول و یک مورد ناشی از واکسن هاری مشاهده گردید و مابقی واکنش‌های غیردارویی و چند دارویی را شامل می‌شدند. از سوی دیگر، شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای شناخته‌شده به‌ترتیب عبارت بودند از: تشنج (۱۹/۱ درصد)، پرفشاری خون (۱۴/۸ درصد)، دیابت شیرین (۱۰/۶ درصد)، بیماری‌های قلبی (۸/۵ درصد)، سنگ کلیه (۴/۲ درصد)، تومور مغزی تحت درمان با رادیوتراپی (۲/۱ درصد)، اسفروسیتوز ارثی (۲/۱ درصد)، نقرس (۲/۱ درصد) و هایپرتیروئیدی (۲/۱ درصد). باید عنوان نمود که دو نفر از بیماران سابقه قبلی ابتلا به بیماری با داروی یکسان را داشتند. شایع‌ترین عوارض بیماری به‌ترتیب شامل: عوارض عفونی (۲۱/۲ درصد)، آسیب‌های چشمی (۱۹/۱ درصد) و خونریزی گوارشی (۲/۱ درصد) بود. عوارض عفونی نیز سپسیس (۱۷ درصد)، پیلونفریت (۲/۱ درصد) و پنومونی (۲/۱ درصد) را دربرمی‌گرفت و آسیب‌های چشمی شامل: سیمبلفارون و سودوممبران (۱۲/۷ درصد)، کراتوپاتی (۴/۲ درصد) و اسکار قرنیه (۲/۱ درصد) بود. بر مبنای یافته‌ها، دو مورد مرگ و میر (۴/۲ درصد) مشاهده شد که یک مورد به دلیل سپسیس و یک مورد به دلیل ایست قلبی بود. همچنین بیشترین داروی مورد استفاده جهت درمان بیماران، کورتیکواستروئید خوراکی (پردنیزولون ۸۲/۹ درصد) و سپس سیکلوسپورین و IVIg (هرکدام ۲/۱ درصد) بود. ذکر این نکته ضرورت دارد که ۶/۳ درصد از بیماران صرفاً درمان حمایتی شدند و سه بیمار تحت درمان دو دارویی شامل: IVIg همراه با سیکلوسپورین، پردنیزولون همراه با سیکلوسپورین و پردنیزولون همراه با IVIg قرار گرفتند. در جدول ۱ اختلالات آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه به تفکیک مشخص گردیده است. SJS-TEN Overlap، SJS و TEN نیز در جدول ۲ قابل مشاهده می‌باشد.

لازم به ذکر است که در این مطالعه یک مورد SJS ناشی از مصرف آموکسی‌سیلین به همراه کلیندامایسین، یک مورد SJS-TEN Overlap ناشی از مصرف سفتریاکسون و تاوانکس به همراه اوسلتامیویر و یک مورد SJS ناشی از مصرف آمپی‌سیلین به همراه ایبوپروفن مشاهده شد. علاوه بر این به‌ترتیب ۱۳ واکنش در فصل بهار، ۱۳ واکنش در فصل زمستان، ۱۲ واکنش در فصل تابستان و ۹ واکنش در فصل پاییز گزارش گردید.

جدول ۱: اختلالات آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به SJS، SJS-TEN Overlap و TEN

نوع واکنش	اختلالات آزمایشگاهی												
	هماتولوژیک			الکترولیتی				بیوشیمیایی					
	لکوپنی	آنمی	لکوسیتوز	کاهش		افزایش		افزایش ترنس آمینازهای کبدی	افزایش کراتینین	کاهش آلبومین	میزان قند خون	کاهش افزایش	
SJS	۱۰	۱۳	۹	۳	۳	۳	۲	۲	۱۴	۵	۲	۶	۴
SJS-TEN Overlap	۱	۳	-	۱	۲	۱	۱	-	-	-	۱	-	-
TEN	۳	۸	۴	۵	-	۴	۱	۱	۵	۳	۵	۲	۱

جدول ۲: اتیولوژی واکنش در بیماران مبتلا به SJS، SJS-TEN Overlap و TEN

اتیولوژی	نوع واکنش		
	TEN	SJS-TEN Overlap	SJS
پنی سیلین	-	-	۵
سفترباکسون	-	۱	۱
ایمی پنم	۲	-	-
کو تریموکسازول	۱	-	۱
جنتامایسین	-	-	۱
سیپروفلوکساسین	۱	-	۱
آموکسی سیلین	-	-	۱
آسیکلوویر	-	-	۱
لاموتریژین	۱	-	۵
کاربامازپین	۱	-	۱
فنوباربتال	-	-	۳
فنی تونین	-	-	۳
پیروکسیکام	-	-	۲
ایبوپروفن	۱	۱	-
سلکوکسیب	-	-	۲
ناپروکسن	-	-	۲
مفنامیک اسید	۱	-	-
آلوپورینول	-	۱	۱
واکسن هاری	۱	-	-
غیر دارویی	-	-	۲

بحث

به سندرم SJS، ۸/۵ درصد مبتلا به SJS-TEN Overlap و ۱۹/۱ درصد مبتلا به TEN تشخیص داده شدند؛ در حالی که در مطالعه طالبی و همکاران و رحمتی و همکاران، SJS به ترتیب در ۹۱/۸ و ۹۳ درصد از بیماران مشاهده شده بود [۱۷، ۱۳]. در مطالعه طالبی، SJS-TEN Overlap در ۳/۱ درصد از بیماران و TEN در ۵/۱ درصد از آن‌ها گزارش گردید. در پژوهش حاضر فراوانی سندرم TEN نسبت به مطالعه رحمتی و همکاران و طالبی و همکاران بیشتر بود که ممکن است به دلیل ارجاع بیشتر بیماران مبتلا به سندرم TEN از استان‌ها و شهرستان‌های اطراف به مرکز استان به دلیل کمبود امکانات پزشکی و درمانی باشد. در مطالعه حاضر مغایر با مطالعه طالبی و همکاران، داروهای

در مطالعه حاضر به بررسی علل بروز سندرم SJS و TEN در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان سینای همدان در یک بازه زمانی ۱۶ ساله پرداخته شد. در مطالعات مختلف، بیشتر موارد سندرم SJS و به ویژه TEN را به علل دارویی نسبت می‌دهند. با توجه به عوارض شدید و حتی مرگ و میر که ممکن است در پی این واکنش‌های دارویی رخ دهد، شناسایی شایع‌ترین داروهایی که باعث بروز واکنش‌های فوق می‌شوند، اهمیت ویژه‌ای دارند. در مطالعه حاضر مشابه با بسیاری از مطالعات دیگر [۱۶، ۱۵] و برخلاف مطالعه رحمتی رودسری و همکاران [۱۷]، بیشتر مبتلایان را بانوان تشکیل می‌دادند. از ۴۷ بیمار بررسی شده در مطالعه حاضر، ۷۲/۳ درصد مبتلا

ذکر این نکته ضرورت دارد که درمان ضایعات پوستی بیمار مشابه با درمان سوختگی می‌باشد؛ اگرچه تفاوت‌هایی نیز وجود دارد؛ به‌عنوان مثال ادم زیرجلدی در TEN برخلاف سوختگی، بسیار غیرشایع می‌باشد که ممکن است به دلیل آسیب کمتر عروق در بیماران TEN در مقایسه با بیماران دچار سوختگی باشد؛ بنابراین، نیاز به مایعات در بیماران دچار TEN حدود دو سوم تا سه چهارم بیماران دچار سوختگی با همان وسعت است [۳۲]. شایان ذکر می‌باشد که به‌منظور درمان اختصاصی بیماران، داروهای متنوعی مانند کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، IVIg و سیکلوسپورین توصیه شده است (بیشتر بیماران در مطالعه حاضر تحت درمان با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک قرار گرفته بودند). اگرچه مطالعات متعددی در ارتباط با سودمندی کورتیکواستروئیدها وجود دارد؛ اما برخی از مطالعات بیان می‌کنند که با تجویز این گروه دارویی ممکن است مرگ و میر بیماران افزایش یابد [۳۳-۳۵]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ در کشور هندوستان در ارتباط با بیماران مبتلا به SJS و TEN انجام شد، مشاهده گردید که استفاده از سیکلوسپورین در مقایسه با کورتیکواستروئید سیستمیک با مدت زمان اپیتلیالیزاسیون مجدد کمتر، طول مدت بستری کوتاه‌تر و مرگ و میر کمتر همراه بوده است [۳۶]. در مطالعه دیگری که بین سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۱ در ارتباط با ۶۴ بیمار در کشور کانادا صورت گرفت، مشاهده گردید که استفاده از سیکلوسپورین در مقایسه با IVIg با مرگ و میر کمتری همراه بوده است [۳۷]. در برخی از مطالعات نیز سودمندی استفاده از داروهای ضد TNF- α در درمان TEN گزارش شده است؛ اگرچه بیشتر این مطالعات حجم نمونه بسیار کمی داشته و فاقد گروه کنترل بوده‌اند [۳۸-۴۰].

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر مشابه با بسیاری از مطالعات دیگر، شایع‌ترین داروهای ایجادکننده SJS و TEN داروهای آنتی‌میکروبیال بودند. با توجه به گستردگی عوارض شدید از جمله آسیب‌های چشمی و خطر مرگ و میر بیماران لازم است پزشکان و سایر کادر درمانی با علائم این واکنش‌ها آشنایی داشته باشند و آگاهی‌های لازم به عموم مردم جهت عدم استفاده خودسرانه از داروهای ضد میکروبی ارائه گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان با شماره ۹۵۰۶۲۳۳۷۱۳ بوده و در بیمارستان آموزشی سینا (فرشچیان) شهر همدان انجام شده است. بدین‌وسیله نویسندگان از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه و تمامی افرادی که در مراحل مختلف مطالعه صمیمانه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌کنند. شایان ذکر است که نتایج این مطالعه با منافع نویسندگان در تعارض نمی‌باشد.

آنتی‌میکروبیال شایع‌ترین داروهای ایجادکننده SJS و TEN بودند. در مطالعه دیگری که در شهر اصفهان توسط مختاری و همکاران انجام شد، لاموتریژین و کاربامازپین شایع‌ترین داروهای ایجادکننده SJS و TEN شناخته شدند [۱۸]. در مطالعات متعددی ثابت شده است که فاکتورهای ژنتیکی به‌ویژه HLA-B*1502، ارتباطی قوی با ایجاد SJS و TEN ناشی از کاربامازپین دارند [۱۹-۲۱]. در این راستا در پژوهشی که توسط وانگ و همکاران در سال ۲۰۱۷ در ارتباط با ۸۸ بیمار در کشور چین انجام شد، آنتی‌بیوتیک‌ها به‌عنوان شایع‌ترین گروه دارویی ایجادکننده SJS و TEN معرفی گردیدند [۲۲]. همچنین در مطالعه لتکو و همکاران، سولفونامیدها شایع‌ترین علت ایجادکننده SJS و TEN شناخته شدند [۱]. در پژوهش حاضر داروهای گروه NSAID به‌عنوان سومین گروه ایجادکننده این واکنش‌ها شناسایی گردیدند. این یافته با نتایج بسیاری از مطالعات دیگر که داروهای NSAID را پس از داروهای آنتی‌میکروبیال و ضد تشنج به‌عنوان مسبب SJS و TEN معرفی کرده‌اند، همسویی دارد [۱۳، ۱۸]. شایان ذکر است که در مطالعه حاضر یک مورد SJS-TEN Overlap به دلیل مصرف آلپورینول مشاهده گردید؛ درحالی که در یک مطالعه چند ملیتی مورد-شاهدی در ارتباط با ۳۷۹ بیمار، آلپورینول شایع‌ترین دلیل SJS و TEN در اروپا شناخته شد [۲۳]. به نظر می‌رسد که استعداد ابتلا به SJS و TEN بر اثر مصرف آلپورینول با برخی از فاکتورهای ژنتیکی از جمله HLA-B*5801 ارتباطی قوی دارد [۲۴، ۲۵].

از سوی دیگر، در مطالعه حاضر یک مورد TEN بر اثر تزریق واکسن هاری مشاهده شد که می‌تواند اولین مورد گزارش‌شده TEN در پی تزریق واکسن هاری باشد. باید خاطرنشان ساخت که در پی جستجوی انجام‌شده در میان منابع، تنها یک گزارش موردی از بروز SJS بر اثر تزریق واکسن هاری در سال ۲۰۱۸ یافت شد [۲۶].

در مطالعه حاضر شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای مشاهده‌شده در میان بیماران، تشنج و سپس پرفشاری خون بود که با یافته‌های مطالعه طالبی مشابه می‌باشد [۱۳]. همچنین یک مورد SJS در یک بیمار دچار تومور مغزی تحت درمان با رادیوتراپی و لاموتریژین مشاهده شد که این یافته نیز منطبق بر نتایج مطالعات متعددی است که ابتلا به تومور مغزی تحت درمان با رادیوتراپی و داروهای ضد تشنج را فاکتور خطری برای SJS شناخته‌اند [۲۷-۲۹].

جهت درمان SJS و TEN ابتدا باید تمام داروهایی که ممکن است باعث بروز واکنش شده باشند را قطع کرد. در صورت تأخیر در این امر، موربیدیتی و مورتالیتی افزایش می‌یابد. در مرحله بعد می‌بایست جایگزینی آب و الکترولیت‌ها به وسیله مایعات وریدی صورت گیرد و بیمار به بخش مراقبت‌های ویژه یا سوختگی انتقال یابد. انتقال سریع بیمار به مرکز سوختگی می‌تواند باعث کاهش مرگ و میر، بروز عفونت و طول مدت بستری گردد [۳۰، ۳۱].

REFERENCES

- Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;**94**(4):419-36. PMID: 15875523 DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61112-X
- Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Adv Ther.* 2017;**34**(6):1235-44. PMID: 28439852 DOI: 10.1007/s12325-017-0530-y
- Bouvrès S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Konstantinou MP, Kardaun SH, Bagot M, et al. Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: do overlap cases exist? *Orphanet J Rare Dis.* 2012;**7**:72. PMID: 23009177 DOI: 10.1186/1750-1172-7-72
- Choon SE, Lai NM. An epidemiological and clinical analysis of cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;**78**(6):734-9. PMID: 23075643 DOI: 10.4103/0378-6323.102367
- Saeed H, Mantagos IS, Chodosh J. Complications of Stevens-Johnson syndrome beyond the eye and skin. *Burns.* 2016;**42**(1):20-27. PMID: 25865527 DOI: 10.1016/j.burns.2015.03.012
- Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996;**49**(7):769-73. PMID: 8691227
- Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis. *J Dermatol.* 2010;**37**(5):407-12. PMID: 20536645 DOI: 10.1111/j.1346-8138.2009.00746.x
- Patel T, Barvaliya M, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;**79**(3):389-98. PMID: 23619444 DOI: 10.4103/0378-6323.110749
- Sehgal VN, Srivastava G. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. *J Dermatolog Treat.* 2005;**16**(5-6):278-86. PMID: 16428146 DOI: 10.1080/09546630500375684
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;**331**(19):1272-85. PMID: 7794310 DOI: 10.1056/NEJM199411103311906
- 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. PMID: 7588837
- McDermott AJ, Taylor BM, Bernstein KM. Toxic epidermal necrolysis from suspected mycoplasma pneumoniae infection. *Mil Med.* 2013;**178**(9):e1048-50. PMID: 24005558 DOI: 10.7205/MILMED-D-13-00139
- Talebi R, Saki N, Raeisi Shahraki H, Owji SH. An epidemiological study of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during 2010-2015 at Shahid Faghihi Hospital, Shiraz, Iran. *Iran J Med Sci.* 2018;**43**(4):421-5. PMID: 30046212
- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;**54**(1):147-76. PMID: 29188475 DOI: 10.1007/s12016-017-8654-z
- Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Nakamura K, Kambara T, et al. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients--Treatment and outcome. *Allergol Int.* 2016;**65**(1):74-81. PMID: 26666483 DOI: 10.1016/j.allit.2015.09.001
- Arantes LB, Reis CS, Novaes AG, Carvalho MR, Gottens LB, Novaes M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiological and clinical outcomes analysis in public hospitals. *An Bras Dermatol.* 2017;**92**(5):661-7. PMID: 29166503 DOI: 10.1590/abd1806-4841.20176610
- Rahmati Roodsari M, Gorgzadeh L, Zali H. Cause, clinical course and complications in patients with Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Res Med.* 2013;**36**(5):66-71. [Persian]
- Mokhtari F, Nikyar Z, Naeini BA, Esfahani AA, Rahmani S. Adverse cutaneous drug reactions: eight year assessment in hospitalized patients. *J Res Med Sci.* 2014;**19**(8):720-5. PMID: 25422656
- Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013;**149**(9):1025-32. PMID: 23884208 DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.4114
- Zhang Y, Wang J, Zhao LM, Peng W, Shen GQ, Xue L, et al. Strong association between HLA-B* 1502 and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in mainland Han Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;**67**(9):885-7. PMID: 21424386 DOI: 10.1007/s00228-011-1009-4
- Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B* 1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med.* 2011;**364**(12):1126-33. PMID: 21428768 DOI: 10.1056/NEJMoa1009717
- Wang L, Mei XL. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 88 Chinese patients. *Chin Med J.* 2017;**130**(9):1062-8. PMID: 28469101 DOI: 10.4103/0366-6999.204929
- Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008;**58**(1):25-32. PMID: 17919772 DOI: 10.1016/j.jaad.2007.08.036
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;**102**(11):4134-9. PMID: 15743917 DOI: 10.1073/pnas.0409500102
- Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B* 5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2011;**12**:118. PMID: 21906289 DOI: 10.1186/1471-2350-12-118
- Ma L, Du X, Dong Y, Peng L, Han X, Lyu J, et al. First case of Stevens-Johnson syndrome after rabies vaccination. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;**84**(4):803-5. PMID: 29333656 DOI: 10.1111/bcp.13512
- Khafaga YM, Jamshed A, Allam AA, Mourad W, Al Eisa A, Ezzat A, et al. Stevens-Johnson syndrome in patients on phenytoin and cranial radiotherapy. *Acta Oncologica.* 1999;**38**(1):111-6. PMID: 10090698
- Eralp Y, Aydinler A, Tas F, Saip P, Topuz E. Stevens-Johnson syndrome in a patient receiving anticonvulsant therapy during cranial irradiation. *Am J Clin Oncol.* 2001;**24**(4):347-50. PMID: 11474258
- Oner Dincbas F, Yörük S, Demirkesen C, Uzel O, Koca S. Toxic epidermal necrolysis after cranial radiotherapy and phenytoin treatment. *Onkologie.* 2004;**27**(4):389-92. PMID: 15347896 DOI: 10.1159/000079094
- Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2002;**23**(2):87-96. PMID: 9313122
- McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg.* 1998;**102**(4):1018-22. PMID: 9734418
- 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. PMID: 12165215
- Tegelberg-Stassen MJ, van Vloten WA, Baart de la Faille H. Management of nonstaphylococcal toxic epidermal necrolysis: follow-up study of 16 case histories.

- Dermatologica*. 1990;**180**(3):124-9. [PMID: 2187719](#)
34. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg*. 1986;**204**(5):503-12. [PMID: 3767483](#)
 35. Cheriyan S, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, Latall J. The outcome of Stevens-Johnson syndrome treated with corticosteroids. *Allergy Proc*. 1995;**16**(4):151-5. [PMID: 8566720](#)
 36. Singh G, Chatterjee M, Verma R. Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;**79**(5):686-92. [PMID: 23974585](#) [DOI: 10.4103/0378-6323.116738](#)
 37. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 2014;**71**(5):941-7. [PMID: 25087214](#) [DOI: 10.1016/j.jaad.2014.07.016](#)
 38. Zarate-Correa L, Carrillo-Gomez D, Ramirez-Escobar A, Serrano-Reyes C. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *Case Rep Crit Care*. 2017;**23**(1):61-3. [PMID: 23653980](#)
 39. Scott-Lang V, Tidman M, McKay D. Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with infliximab. *Pediatr Dermatol*. 2014;**31**(4):532-4. [PMID: 23072342](#) [DOI: 10.1111/pde.12029](#)
 40. Wojtkiewicz A, Wysocki M, Fortuna J, Chrupek M, Matczuk M, Koltan A. Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2008;**88**(4):420-1. [PMID: 18709327](#) [DOI: 10.2340/00015555-0462](#)