

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایلام
دانشکده پزشکی

عنوان طرح تحقیقاتی:

**تعیین شیوع عوارض سندرم استیون جانسون داروهای ضد صرع:
مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز.**

استاد راهنما:

دکتر رضا پاکزاد

استاد مشاور:

دکتر مهدی دادفر

مشاور آماری:

دکتر رضا پاکزاد

نگارش:

سمیرا ترده

سال ۱۴۰۳

چکیده:

عنوان: شیوع عوارض سندرم استیون جانسون به دلیل استفاده از داروهای ضد صرع: مروری سیستماتیک و متاآنالیز.
مقدمه: سندرم استیونز جانسون (SJS) یک بیماری شدید است که با واکنش های مخاطی و پوستی مشخص می شود. میزان مرگ و میر مرتبط با این اورژانس پوستی تقریباً 5٪ است. مطالعات متعدد داروهای خاصی، به ویژه داروهای ضد صرع (AEDs) را شناسایی کرده اند که با افزایش خطر ابتلا به SJS مرتبط هستند. با این حال، میزان این خطر ممکن است بین مطالعات متفاوت باشد، که نیاز به تحقیقات جامع برای ارزیابی رابطه بین AEDs و SJS دارد.

مواد و روش ها: مطالعه بر اساس استانداردهای MOOSE انجام شد و با استفاده از دستورالعمل های PRISMA گزارش شد. دو محقق مستقل با استفاده از اصطلاح MeSH که مربوط به AEDs و SJS است، جستجو را در همه پایگاه های داده آنلاین تایید شده، از جمله CINAHL، ISI (Web of Science)، PubMed/Medline و Science Direct، Wiley، Springer تا اکتبر 2023 بود. مطالعاتی و همچنین شامل ناشران بین المللی مانند کتابخانه آنلاین Wiley، Science Direct، Springer تا اکتبر 2023 بود. مطالعاتی که SJS را به عنوان عارضه AEDs گزارش می کردند یا AEDهای مشکوک به القای SJS را در نظر می گرفتند. معیارهای خروج شامل مقالاتی به زبان انگلیسی منتشر نشده، داده های ناکافی ارائه شده، ذکر سایر عوارض به جای تظاهرات پوستی و منابعی مانند پایان نامه ها، نامه ها به سردبیران، ارائه کنفرانس ها، مقالات مروری و مطالعات موردی بود. ارزیابی کیفیت با استفاده از مقیاس نیوکاسل اتاوا (NOS) انجام شد. داده ها با استفاده از STATA14 تجزیه و تحلیل شدند. ناهمگونی با استفاده از آزمون کیو کارکین و شاخص I2 ارزیابی و تفسیر شد. برای روشن کردن علل ناهمگونی بین مطالعات، تجزیه و تحلیل زیر گروه انجام شد. پروتکل این مطالعه در PROSPERO ثبت شده است. داده ها به صورت جداگانه توسط دو محقق جمع آوری و استخراج شد و هرگونه مغایرت به محقق سوم ارجاع داده شد.

یافته ها: از 1630 مطالعه، 24 مطالعه وارد فراتحلیل شدند. شیوع کلی SJS 23.22% بود (95٪ فاصله اطمینان: 17.32 تا 29.11). شیوع تلفیقی SJS در گروه گذشته نگر 22.56٪ (95٪ فاصله اطمینان: 16.55 تا 28.57) بود. 30.90٪ (95٪ CI: 5.32 تا 56.48) در گروه آینده نگر، 24.84٪ (95٪ CI: 18.02 تا 31.67) در آسیا، 11.20٪ (95٪ CI: 6.10 تا 18.4) در آمریکا و 18.4٪ (70٪: 11) 2.77 تا 20.63 (v) در اروپا. شاخص I2 برای شیوع کلی 93.6٪ بود. نتایج حاصل از متارگرسیون نشان داد که اندازه نمونه، سال انتشار، سن، طرح و مکان مطالعه تأثیر معنی داری بر ناهمگونی نداشتند ($P < 0.05$).
نتیجه گیری: شیوع قابل توجهی از SJS AEDs وجود دارد. پزشکان باید از این اثر نامطلوب بالقوه در هنگام تجویز داروهای AED، به ویژه در بیماران پرخطر آگاه باشند. تحقیقات بیشتری برای کشف مکانیسم های اساسی SJS در کاربران AED و شناسایی نشانگرهای ژنتیکی که ممکن است حساسیت به این اثر نامطلوب را پیش بینی کنند، مورد نیاز است.

کلید واژه: سندرم استیون جانسون، ضد صرع، شیوع، عوامل خطر

Contents

6	فصل اول
6	معرفی پژوهش
7	1-1- مقدمه
7	2-1- بیان مساله و ضرورت اجرای پژوهش
8	3-1- اهداف پژوهش
8	1-3-1- هدف اصلی
8	2-3-1- اهداف اختصاصی
8	3-3-1- اهداف کاربردی
8	4-1- سوالات پژوهش
8	5-1- فرضیات پژوهش
8	6-1- تعریف واژه ها
10	فصل دوم
10	پیشینه پژوهش
11	1-2- مقدمه
11	2-2- مبانی نظری پژوهش
11	1-2-2- تعریف:
12	2-2-2- علائم
13	3-2-2- عوارض
13	4-2-2- درمان
15	5-2-2- انواع داروهای ضد صرع:
16	6-2-2- مکانیسم عمل داروهای ضد صرع:
16	7-2-2- اثرات جانبی داروهای ضد صرع:
17	8-2-2- عوامل خطر برای SJS ناشی از AED
18	9-2-2- راهبردهای نظارت و پیشگیری
19	10-2-2- عوامل خطر برای SJS ناشی از AED
20	11-2-2- میزان شیوع SJS ناشی از AED
20	12-2-2- استراتژی های نظارت و پیشگیری برای SJS به دلیل AED
21	3-2- مروری بر پیشینه پژوهش
21	1-3-2- پیشینه پژوهش در ایران
22	2-3-2- پیشینه پژوهش در خارج

22	فصل سوم.....
22	روش پژوهش
23	1-3-نوع مطالعه و روش پژوهش.....
23	2-3-جامعه آماری پژوهش
23	3-3-معیار های ورود و خروج.....
23	1-3-3-معیار های ورود
23	2-3-3-معیار های خروج.....
23	4-3- جست و جو در پایگاه های اطلاعاتی
23	5-3-ابزار و روش گرد آوری داده ها.....
23	6-3- اندازه اثر (EFFECT SIZE).....
24	7-3-نحوه انتخاب مطالعات و استخراج داده ها.....
24	8-3-استراتژی جست و جو
25	9-3-روش تجزیه و تحلیل داده ها.....
25	10-3-ملاحظات اخلاقی
25	11-3-محدودیت ها و مشکلات اجرای پژوهش
26	فصل چهارم
26	یافته های پژوهش
27	1-4-یافته های توصیفی.....
27	2-4-یافته های تحلیلی
36	فصل پنجم
36	بحث و نتیجه گیری
37	1-5-بحث.....
38	2-5-نتیجه گیری
38	3-5-پیشنهاد های پژوهش.....
39	ABSTRACT.....
41	REFERENCES

فصل اول

معرفی پژوهش

1-1- مقدمه

SJS یک واکنش پوستی شدید و نادر است که با ایجاد تاول‌های دردناک و فرسایش روی پوست و غشاهای مخاطی مشخص می‌شود. این یک اورژانس پزشکی محسوب می‌شود و نیاز به قطع فوری داروی متخلف همراه با مراقبت‌های حمایتی ویژه دارد. در حالی که SJS می‌تواند توسط داروهای مختلف، از جمله آنتی بیوتیک‌ها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) ایجاد شود، AED ها به عنوان یکی از کلاس‌های دارویی مرتبط با افزایش خطر SJS شناخته شده‌اند. [16]

1-2- بیان مساله و ضرورت اجرای پژوهش

حدود 6 تا 7 درصد از بستری شدن در بیمارستان به دلیل واکنش نامناسب به داروها است. [1, 2] که، به ویژه سندرم استیونز-جانسون (SJS)، در میان آنها، یکی از علل شایع بستری شدن در بیمارستان است [2]. سندرم استیونز جانسون (SJS) یک بیماری شدید است که با واکنش‌های شدید غشای مخاطی و پوستی، از جمله پوست جدا شده، تاول، اروژن خونریزی‌دهنده، لکه‌های اریتماتوز، حساسیت پوستی مخاطی و اروژن غشای مخاطی مشخص می‌شود [3-5]. می‌تواند افراد در هر گروه سنی را تحت تاثیر قرار دهد. میانگین سنی بیماران بین 46 تا 63 سال است. SJS بیماری نادر است و میزان بروز آن در اروپا و ایالات متحده تقریباً 2 تا 3 در هر میلیون جمعیت در سال است [6, 7]. در زنان، بیماران مبتلا به HIV و افراد مسن شایع‌تر است. میزان مرگ و میر مرتبط با SJS تقریباً 5٪ است و در سال‌های اخیر افزایشی در بروز آن به ویژه در افراد مسن‌تر وجود داشته است. [8] علت SJS ناشناخته است. SJS عمده‌تاً توسط داروها، عفونت‌های تنفسی فوقانی، بدخیمی‌ها یا عوامل ایدیوپاتیک ایجاد می‌شود. داروهای مختلفی در ایجاد SJS نقش دارند و عوامل ژنتیکی خاصی مانند آلل‌های خاص با واکنش‌های حساسیت به دارو مرتبط هستند که می‌تواند منجر به SJS شود. [9] تحقیقات بیشتر برای تقویت تشخیص، درمان و پیشگیری از این وضعیت تهدید کننده حیات ضروری است. برخی از رایج‌ترین داروهای مرتبط با این بیماری‌های پوستی، داروهای ضد تشنج، آنتی بیوتیک‌ها (عمدتاً سولفونامیدها)، ضد التهاب‌های غیر استروئیدی هستند. مطالعات متعدد داروهای خاصی، به ویژه داروهای ضد صرع (AEDs) را شناسایی کرده‌اند که با افزایش خطر ابتلا به SJS مرتبط هستند. با این حال، میزان این خطر ممکن است بین مطالعات متفاوت باشد، که نیاز به تحقیقات جامع برای ارزیابی رابطه بین AED ها و SJS دارد. مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز فعلی با هدف ارزیابی ارتباط بین SJS و AED ها با هدف ایجاد آگاهی در بین پزشکان معالج در مورد داروهای دخیل در واکنش‌های تهدید کننده زندگی برای مدنظر داشتن اثرات نامطلوب بالقوه در هنگام تجویز داروهای AED، به ویژه در بیماران پرخطر، انجام خواهد شد.

1-3-اهداف پژوهش

1-3-1-هدف اصلی

تعیین شیوع عوارض سندرم استیون جانسون داروهای ضد صرع.

1-3-2-اهداف اختصاصی

- ۱-تعیین ارتباط شیوع عوارض سندرم استیون جانسون داروهای ضد صرع با جنسیت افراد.
- ۲-تعیین ارتباط شیوع عوارض سندرم استیون جانسون داروهای ضد صرع با گروه سنی افراد.

1-3-3-اهداف کاربردی

۱-آگاهی دادن به متخصصین مراقبت بهداشتی درباره اثرات نامطلوب بالقوه در هنگام تجویز داروهای AED، به ویژه در بیماران پرخطر.

۲-رأیه یک توصیف اپیدمیولوژیک در خصوص بستری‌های SJS و همچنین شناسایی عواملی که به طور قابل توجهی با مرگ و میر بالاتر در بیمارستان مرتبط هستند. این دانش اپیدمیولوژیک ممکن است برای تشخیص زودهنگام SJS مفید باشد و امکان شروع زودهنگام درمان را فراهم کند.

۳-شناسایی عوامل مرتبط با مرگ و میر، برای تعیین مناسب ترین اقدامات برای جلوگیری از پیامدهای کشنده ضروری است.

1-4-سوالات پژوهش

- آیا شیوع عوارض سندرم استیون جانسون داروهای ضد صرع با جنسیت افراد در ارتباط است؟
آیا شیوع عوارض سندرم استیون جانسون داروهای ضد صرع با گروه سنی افراد در ارتباط است؟

1-5-فرضیات پژوهش

- شیوع عوارض سندرم استیون جانسون داروهای ضد صرع با جنسیت افراد در ارتباط است.
شیوع عوارض سندرم استیون جانسون داروهای ضد صرع با گروه سنی افراد در ارتباط است.

1-6-تعریف واژه ها

تعریف نظری سندرم استیونز جانسون (SJS)

سندرم استیونز جانسون (SJS) یک واکنش پوستی نادر اما شدید است که با علائمی شبیه آنفولانزا، بثورات، تاول ها و لایه برداری پوست مشخص می شود. اغلب توسط داروها، به ویژه داروهای ضد صرع (AEDs) یا عفونت ها ایجاد می شود SJS. به دلیل عوارض بالقوه تهدید کننده زندگی، یک اورژانس پزشکی در نظر گرفته می

شود. در این راهنمای جامع، ما به تعریف، علائم، عوارض و گزینه‌های درمانی سندرم استیونز-جانسون خواهیم پرداخت[1]. سندرم استیونز جانسون (SJS) یک واکنش پوستی نادر اما شدید است که می‌تواند توسط داروها یا عفونت‌ها ایجاد شود. این یک وضعیت تهدید کننده زندگی است که نیاز به مراقبت فوری پزشکی دارد. در این مقاله، ما به تعریف، علائم، عوارض و گزینه‌های درمانی SJS خواهیم پرداخت. سندرم استیونز جانسون یک اختلال جدی است که پوست و غشاهای مخاطی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این یک اورژانس پزشکی در نظر گرفته می‌شود زیرا می‌تواند به سرعت پیشرفت کند و منجر به عوارض شدید شود SJS. اغلب با واکنش نامطلوب به داروها همراه با آنتی بیوتیک‌ها، ضد تشنج‌ها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) ایجاد می‌شود. در برخی موارد، عفونت‌هایی مانند تبخال یا پنومونی مایکوپلازما نیز می‌توانند SJS را تحریک کنند. سندرم استیونز جانسون (SJS) یک بیماری پوستی نادر اما جدی و بالقوه تهدید کننده زندگی است که می‌تواند در اثر استفاده از برخی داروها، از جمله داروهای ضد صرع (AEDs) ایجاد شود. در این بررسی اجمالی، ما شیوع SJS ناشی از AED ها، از جمله عوامل خطر مرتبط، نرخ شیوع داروهای خاص، و نظارت و راهبردهای پیشگیری برای کاهش خطر این واکنش نامطلوب شدید را بررسی خواهیم کرد.

تعریف عملی سندرم استیونز جانسون (SJS) یک اختلال نادر اما جدی است که پوست و غشاهای مخاطی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این یک نوع واکنش نامطلوب دارویی شدید در نظر گرفته می‌شود که می‌تواند توسط عفونت نیز ایجاد شود. SJS با جدا شدن اپیدرم از درم به دلیل مرگ سلولی مشخص می‌شود که منجر به لایه برداری گسترده پوست و درگیری مخاط می‌شود. SJS به عنوان یک نوع واکنش حساسیت مفرط طبقه بندی می‌شود که بر پوست و غشاهای مخاطی تاثیر می‌گذارد. به دلیل شدت و عوارض احتمالی آن یک اورژانس پزشکی در نظر گرفته می‌شود. علت دقیق SJS به طور کامل شناخته نشده است. با این حال، اعتقاد بر این است که شامل یک پاسخ ایمنی غیرطبیعی است که توسط برخی داروها یا عفونت‌ها ایجاد می‌شود. سندرم استیونز جانسون یک اختلال پوستی نادر و جدی است که در طیف عوارض جانبی شدید پوستی (SCAR) قرار می‌گیرد. این بیماری با بثورات گسترده با علائمی شبیه آنفولانزا و به دنبال آن ایجاد تاول و لایه برداری بعدی پوست مشخص می‌شود SJS. یک اورژانس پزشکی در نظر گرفته می‌شود و نیاز به مداخله سریع برای جلوگیری از عوارض و بهبود نتایج دارد[2]. SJS یک واکنش پوستی شدید و نادر است که با ایجاد تاول‌های دردناک و فرسایش روی پوست و غشاهای مخاطی مشخص می‌شود. این یک اورژانس پزشکی محسوب می‌شود و نیاز به قطع فوری داروی متخلف همراه با مراقبت‌های حمایتی ویژه دارد. در حالی که SJS می‌تواند توسط داروهای مختلف، از جمله آنتی بیوتیک‌ها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) ایجاد شود، AED ها به عنوان یکی از کلاس‌های دارویی مرتبط با افزایش خطر SJS شناخته شده‌اند[3].

فصل دوم

پیشینه پژوهش

2-1- مقدمه

در این بخش از پژوهش، گزیده ای از مطالعاتی که پیرامون تعیین شیوع عوارض سندرم استیون جانسون داروهای ضد صرع در ایران و جهان انجام شده، مورد بررسی قرار گرفته است.

2-2- مبانی نظری پژوهش

2-2-1 تعریف:

سندرم استیون جانسون (SJS) یک واکنش پوستی نادر اما شدید است که با علائمی شبیه آنفولانزا، بثورات، تاول ها و لایه برداری پوست مشخص می شود. اغلب توسط داروها، به ویژه داروهای ضد صرع (AEDs) یا عفونت ها ایجاد می شود SJS. به دلیل عوارض بالقوه تهدید کننده زندگی، یک اورژانس پزشکی در نظر گرفته می شود. در این راهنمای جامع، ما به تعریف، علائم، عوارض و گزینه های درمانی سندرم استیون جانسون خواهیم پرداخت [1]. سندرم استیون جانسون یک اختلال پوستی نادر و جدی است که در طیف عوارض جانبی شدید پوستی (SCAR) قرار می گیرد. این بیماری با بثورات گسترده با علائمی شبیه آنفولانزا و به دنبال آن ایجاد تاول و لایه برداری بعدی پوست مشخص می شود SJS. یک اورژانس پزشکی در نظر گرفته می شود و نیاز به مداخله سریع برای جلوگیری از عوارض و بهبود نتایج دارد [2]. سندرم استیون جانسون (SJS) یک واکنش پوستی نادر اما شدید است که می تواند توسط داروها یا عفونت ها ایجاد شود. این یک وضعیت تهدید کننده زندگی است که نیاز به مراقبت فوری پزشکی دارد. در این مقاله، ما به تعریف، علائم، عوارض و گزینه های درمانی SJS خواهیم پرداخت. سندرم استیون جانسون یک اختلال جدی است که پوست و غشاهای مخاطی را تحت تاثیر قرار می دهد. این یک اورژانس پزشکی در نظر گرفته می شود زیرا می تواند به سرعت پیشرفت کند و منجر به عوارض شدید شود SJS. اغلب با واکنش نامطلوب به داروها همراه با آنتی بیوتیک ها، ضد تشنج ها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) ایجاد می شود. در برخی موارد، عفونت هایی مانند تبخال یا پنومونی میکوپلازما نیز می توانند SJS را تحریک کنند. سندرم استیون جانسون (SJS) یک بیماری پوستی نادر اما جدی و بالقوه تهدید کننده زندگی است که می تواند در اثر استفاده از برخی داروها، از جمله داروهای ضد صرع (AEDs) ایجاد شود. در این بررسی اجمالی، ما شیوع SJS ناشی از AED ها، از جمله عوامل خطر مرتبط، نرخ شیوع داروهای خاص، و نظارت و راهبردهای پیشگیری برای کاهش خطر این واکنش نامطلوب شدید را بررسی خواهیم کرد. سندرم استیون جانسون (SJS) یک واکنش پوستی نادر اما شدید است که اغلب توسط داروها یا عفونت ها ایجاد می شود. این وضعیت به دلیل ماهیت بالقوه تهدید کننده زندگی، یک اورژانس پزشکی در نظر گرفته می شود. SJS با طیف وسیعی از علائم، از جمله علائم شبیه آنفولانزا، بثورات پوستی، تاول ها و لایه برداری پوست مشخص می شود. عوارض مرتبط با SJS می تواند شدید باشد و ممکن است شامل مشکلات چشمی، جای زخم و آسیب اندام باشد. درمان SJS معمولاً شامل بستری شدن در بیمارستان، قطع عامل ایجاد کننده و مراقبت های حمایتی برای مدیریت علائم و جلوگیری از عوارض

بیشتر است. سندرم استیونز-جانسون (SJS) یک اختلال نادر اما جدی است که پوست و غشاهای مخاطی را تحت تأثیر قرار می دهد. این یک نوع واکنش نامطلوب دارویی شدید در نظر گرفته می شود که می تواند توسط عفونت نیز ایجاد شود. SJS با جدا شدن اپیدرم از درم به دلیل مرگ سلولی مشخص می شود که منجر به لایه برداری گسترده پوست و درگیری مخاط می شود. SJS به عنوان یک نوع واکنش حساسیت مفرط طبقه بندی می شود که بر پوست و غشاهای مخاطی تأثیر می گذارد. به دلیل شدت و عوارض احتمالی آن یک اورژانس پزشکی در نظر گرفته می شود. علت دقیق SJS به طور کامل شناخته نشده است. با این حال، اعتقاد بر این است که شامل یک پاسخ ایمنی غیرطبیعی است که توسط برخی داروها یا عفونت ها ایجاد می شود.

2-2-2 علائم

شروع سندرم استیونز-جانسون اغلب ناگهانی است و می تواند با علائم غیراختصاصی مانند تب، گلودرد و ضعف پیش از آن باشد. علامت بارز SJS یک بثورات به سرعت در حال تکامل است که ممکن است در ابتدا به صورت لکه های قرمز یا بنفش یا لکه هایی ظاهر شود. بثورات ممکن است به شکل تاول هایی پیشرفت کند که ممکن است پاره شده و منجر به لایه برداری گسترده پوست شود. سایر علائم رایج SJS عبارتند از [2]:

1. ضایعات مخاطی دردناک در دهان، چشم، ناحیه تناسلی و سایر غشاهای مخاطی.
 2. ورم ملتحمة (چشم صورتی) و درد یا سوزش چشم.
 3. تورم صورت، لب ها و زبان.
 4. مشکل در بلع یا تنفس به دلیل درگیری مخاط.
 5. ضعف عمومی و خستگی.
- شروع سندرم استیونز-جانسون معمولاً با علائمی شبیه آنفولانزا مانند تب، گلودرد، سرفه و بدن درد شروع می شود. این معمولاً با ایجاد بثورات دردناک، قرمز یا ارغوانی همراه است که گسترش می یابد و تاول ها را تشکیل می دهد. همچنین ممکن است پوست به صورت ورقه ای شروع به کنده شدن کند که شبیه سوختگی شدید است. علائم دیگر ممکن است شامل خارش، احساس سوزش و درگیری غشای مخاطی در چشم ها، دهان، گلو و نواحی تناسلی باشد.
- شروع سندرم استیونز-جانسون معمولاً با علائم غیراختصاصی شبیه علائم عفونت ویروسی یا بیماری شبه آنفولانزا شروع می شود. این علائم اولیه ممکن است شامل تب، گلودرد، سرفه و بدن درد باشد. با پیشرفت بیماری، بیماران ممکن است راش مشخصی ایجاد کنند که به سرعت گسترش می یابد و می تواند مناطق وسیعی از بدن را درگیر کند.

یکی از ویژگی های بارز SJS ایجاد ضایعات دردناک پوستی قرمز یا ارغوانی است که شبیه اهداف یا الگوهای چشم گاو نر است. این ضایعات ممکن است به شکل تاول های پر از مایع پیشرفت کنند و در نهایت منجر به

لایه برداری گسترده پوست شوند. علاوه بر درگیری پوست، SJS همچنین می‌تواند بر غشاهای مخاطی در نواحی مانند دهان، چشم‌ها، اندام تناسلی و دستگاه تنفسی تأثیر بگذارد.

2-2-3 عوارض

سندرم استیونز-جانسون می‌تواند منجر به عوارض شدیدی شود که بر سیستم‌های چندگانه تأثیر می‌گذارد. مهمترین عوارض SJS عبارتند از [4]:

1. عوارض چشمی SJS: می‌تواند باعث التهاب شدید چشم‌ها شود که منجر به ورم ملتحمه، زخم قرنیه و اختلال بینایی شود. در موارد شدید، SJS می‌تواند منجر به از دست دادن دائمی بینایی شود.

2. عوارض تنفسی: درگیری شدید مخاط در دستگاه تنفسی می‌تواند منجر به مشکل در تنفس، پنومونی آسپیراسیون و نارسایی تنفسی شود.

3. عوارض عفونی: سد پوستی در معرض خطر در بیماران SJS خطر عفونت‌های باکتریایی ثانویه، سپسیس و سایر عفونت‌های سیستمیک را افزایش می‌دهد.

4. جای زخم: لایه برداری گسترده پوست و تاول زدن در SJS می‌تواند منجر به جای زخم شود که ممکن است تغییر شکل داده و کیفیت زندگی بیمار را تحت تأثیر قرار دهد.

5. آسیب اندام: در موارد شدید SJS، درگیری سیستمیک می‌تواند منجر به آسیب اندام از جمله اختلال عملکرد کبد، کلیه و قلب شود.

SJS می‌تواند منجر به چندین عارضه شدید شود، به خصوص اگر به موقع درمان نشود. یکی از مهم‌ترین عوارض درگیری چشم است که می‌تواند منجر به مشکلات چشمی شدید مانند ورم ملتحمه، زخم قرنیه و حتی کوری شود. غشاهای مخاطی در دهان و گلو نیز ممکن است تحت تأثیر قرار گیرند و در خوردن و صحبت کردن مشکل ایجاد کنند. علاوه بر این، لایه برداری پوست مرتبط با SJS می‌تواند منجر به زخم و افزایش خطر عفونت شود. در موارد شدید، SJS می‌تواند باعث آسیب اندام، به ویژه بر کلیه‌ها و کبد شود.

2-2-4 درمان

درمان سندرم استیونز-جانسون [5]:

مدیریت سندرم استیونز-جانسون نیاز به یک رویکرد چند رشته‌ای شامل متخصصان پوست، چشم پزشکی، متخصصان و سایر متخصصان دارد. اهداف اولیه درمان SJS عبارتند از:

1. بستری شدن در بیمارستان: بیماران مبتلا به سندرم استیونز-جانسون باید برای نظارت دقیق و مراقبت های حمایتی در یک بخش سوختگی تخصصی یا در بخش مراقبت های ویژه بستری شوند.

2. قطع عامل ایجاد کننده: اولین گام در درمان SJS شناسایی و قطع داروی مسبب یا رسیدگی به عفونت زمینه ای است که باعث واکنش می شود.

3. مراقبت حمایتی: اقدامات حمایتی در مدیریت علائم و عوارض SJS ضروری است. این ممکن است شامل مدیریت درد، احیای مایعات، حمایت تغذیه ای و مراقبت از زخم باشد.

4. مراقبت از چشم: بیماران مبتلا به درگیری چشمی در SJS به مراقبت های چشم پزشکی تخصصی برای جلوگیری از کاهش بینایی و مدیریت عوارضی مانند زخم قرنیه نیاز دارند.

5. درمان تعدیل کننده ایمنی: در موارد شدید SJS، درمان های تعدیل کننده ایمنی مانند کورتیکواستروئیدها یا ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) ممکن است برای تعدیل پاسخ ایمنی و کاهش التهاب در نظر گرفته شود.

6. نظارت و پیگیری: بیمارانی که از سندرم استیونز جانسون بهبود می یابند، برای ارزیابی عوارضی مانند اسکار، اختلال بینایی و اختلال عملکرد اندام، نیاز به نظارت طولانی مدت دارند.

در نتیجه، سندرم استیونز جانسون یک اختلال پوستی نادر اما بالقوه تهدید کننده زندگی است که با درگیری شدید پوستی و مخاطی مشخص می شود. تشخیص سریع، قطع عامل ایجاد کننده و مدیریت چند رشته ای در بهبود نتایج برای بیماران مبتلا به SJS ضروری است. با درک تعریف، علائم، عوارض و گزینه های درمانی برای سندرم استیونز جانسون، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی می توانند مراقبت های بهینه را به افراد آسیب دیده ارائه دهند و خطر پیامدهای نامطلوب مرتبط با این وضعیت جدی را به حداقل برسانند.

مدیریت سندرم استیونز جانسون نیاز به بستری شدن فوری در بخش سوختگی تخصصی یا مراقبت های ویژه دارد. اولین گام در درمان، شناسایی و متوقف کردن عامل ایجاد کننده آن است، خواه دارو باشد یا عفونت. تمام داروهای بالقوه آزاردهنده باید قطع شوند و مراقبت های حمایتی باید آغاز شود. این ممکن است شامل مدیریت درد، جایگزینی مایعات، مراقبت از زخم و حمایت تغذیه ای باشد [5].

در برخی موارد، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک یا ایمونوگلوبولین های داخل وریدی ممکن است برای کمک به سرکوب پاسخ ایمنی و کاهش التهاب استفاده شود. بیماران با درگیری شدید چشم ممکن است به مشاوره چشم پزشکی و مراقبت های تخصصی چشم نیاز داشته باشند تا از آسیب طولانی مدت جلوگیری شود [5].

[6]

برای بیمارانی که از SJS بهبود می یابند ضروری است که مراقبت های پیگیری مداوم را برای نظارت بر عوارض احتمالی و اطمینان از بهبود مناسب زخم دریافت کنند. فیزیوتراپی نیز ممکن است برای کمک به بهبود تحرک و جلوگیری از انقباضات در مناطق تحت تأثیر لایه برداری پوست توصیه شود [7].

در نتیجه، سندرم استیونز-جانسون یک بیماری نادر اما جدی است که نیاز به شناسایی و مداخله سریع دارد. با درک تعریف، علائم، عوارض و گزینه های درمانی برای SJS، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی می توانند این وضعیت بالقوه تهدید کننده زندگی را بهتر مدیریت کنند و نتایج را برای افراد آسیب دیده بهبود بخشند. داروهای ضد صرع (AEDs)، همچنین به عنوان داروهای ضد تشنج شناخته می شوند، دسته ای از داروهای هستند که برای مدیریت تشنج در افراد مبتلا به صرع و سایر شرایطی که با فعالیت الکتریکی غیرطبیعی در مغز مشخص می شوند، استفاده می شوند. این داروها نقش مهمی در کنترل تشنج، کاهش دفعات و شدت آن و بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به صرع دارند. علاوه بر صرع، AEDها ممکن است برای درمان سایر اختلالات عصبی مانند اختلال دوقطبی، درد نوروپاتیک و سردردهای میگرنی نیز استفاده شوند [8].

2-2-5 انواع داروهای ضد صرع:

انواع مختلفی از داروهای ضد صرع وجود دارد که هر کدام مکانیسم اثر منحصر به فرد و عوارض جانبی بالقوه خود را دارند. برخی از نمونه های رایج AED ها عبارتند از:

1. کاربامازپین: این دارو معمولاً برای درمان تشنج های کانونی و تشنج های تونیک-کلونیک ژنرالیزه استفاده می شود. این دارو با مسدود کردن کانال های سدیم در سلول های عصبی عمل می کند، در نتیجه غشای سلولی را تثبیت می کند و فعالیت الکتریکی غیر طبیعی را کاهش می دهد [9].

2. فنی توئین: فنی توئین یکی دیگر از AED های پر کاربرد است که با مسدود کردن کانال های سدیم دارای ولتاژ در نورون ها عمل می کند. در کنترل تشنج های کانونی و تونیک-کلونیک موثر است اما ممکن است تداخلات دارویی و عوارض جانبی قابل توجهی از جمله هیپرپلازی لثه و بثورات پوستی داشته باشد [10].

3. والپروئیک اسید: والپروئیک اسید یک AED وسیع الطیف است که می تواند برای درمان انواع تشنج از جمله تشنج غیبت، تشنج میوکلونیک و تشنج تونیک-کلونیک استفاده شود. با افزایش سطح اسید گاما آمینوبوتیریک (GABA)، یک انتقال دهنده عصبی که فعالیت نورون ها را مهار می کند، عمل می کند [11].

4. لاموتریژین: لاموتریژین اغلب برای تشنج های کانونی و تشنج های عمومی، از جمله تشنج های غیبت تجویز می شود. این کانال های سدیم دارای ولتاژ را تعدیل می کند و از آزاد شدن انتقال دهنده های عصبی تحریکی مانند گلوتامات جلوگیری می کند [12].

Levetiracetam: Levetiracetam 5. یک AED جدیدتر است که در برابر تشنج های کانونی و تشنج های تونیک-کلونیک ژنرالیزه موثر است. مکانیسم دقیق اثر آن به طور کامل شناخته نشده است، اما تصور می شود که شامل اتصال به پروتئین وزیکول سیناپسی 2 (SV2A) و تعدیل انتشار انتقال دهنده عصبی است [13].

2-2-6 مکانیسم عمل داروهای ضد صرع:

هدف اولیه داروهای ضد صرع تثبیت غشای سلول های عصبی و کاهش فعالیت الکتریکی غیر طبیعی است که منجر به تشنج می شود. سلول های عصبی یا نورون ها از طریق تکانه های الکتریکی تولید شده توسط جریان یون ها در غشاهایشان با یکدیگر ارتباط برقرار می کنند. در افراد مبتلا به صرع، این فعالیت الکتریکی بی نظم می شود و منجر به تشنج های مکرر می شود [14].

AED ها با هدف قرار دادن مکانیسم های مختلف درگیر در تحریک پذیری و انتقال عصبی کار می کنند. به عنوان مثال، برخی از AED ها با مسدود کردن کانال های سدیم در نورون ها عمل می کنند و از هجوم سریع یون های سدیم که باعث ایجاد پتانسیل عمل می شود، جلوگیری می کنند. این داروها با تثبیت غشای سلولی و کاهش احتمال ترشحات الکتریکی غیرطبیعی، به جلوگیری از گسترش فعالیت تشنج در مغز کمک می کنند [15].

سایر AED ها ممکن است سیستم های انتقال دهنده عصبی مانند GABA یا گلوتامات را هدف قرار دهند که نقش کلیدی در تنظیم تحریک پذیری عصبی دارند. این داروها با تقویت اثرات بازدارنده گابا یا کاهش اثرات تحریکی گلوتامات، می توانند به بازگرداندن تعادل انتقال عصبی و کاهش احتمال تشنج کمک کنند [16].

2-2-7 اثرات جانبی داروهای ضد صرع:

در حالی که داروهای ضد صرع برای مدیریت تشنج ضروری هستند، آنها همچنین می توانند با طیف وسیعی از عوارض جانبی همراه باشند که ممکن است بر پایداری بیمار و کیفیت زندگی تأثیر بگذارد. عوارض جانبی رایج AED ها عبارتند از [16]:

1. سرگیجه: بسیاری از AED ها می توانند باعث سرگیجه یا سبکی سر شوند، به خصوص هنگام شروع یا تنظیم دوز دارو. این عارضه جانبی می تواند بر تعادل و هماهنگی تأثیر بگذارد و خطر سقوط یا تصادف را افزایش دهد.

2. خواب آلودگی: آرام بخش یا خواب آلودگی یک عارضه جانبی رایج بسیاری از داروهای ضد صرع است، به ویژه داروهایی که انتقال عصبی GABAergic را افزایش می دهند. بیماران ممکن است در حین مصرف این داروها دچار خستگی، بی حالی یا مشکل در تمرکز شوند.

3. افزایش وزن: برخی از AED ها با افزایش وزن به عنوان یک عارضه جانبی مرتبط هستند، که می تواند برای بیمارانی که در حال حاضر با مشکلات چاقی یا متابولیک دست و پنجه نرم می کنند، نگران کننده باشد. مکانیسم های اساسی افزایش وزن با AED ها به طور کامل شناخته نشده است، اما ممکن است شامل تغییرات در تنظیم اشتها یا عملکرد متابولیک باشد.

4. اختلال شناختی: برخی از داروهای ضد صرع می توانند عوارض جانبی شناختی مانند مشکلات حافظه، گیجی، یا مشکل در تمرکز ایجاد کنند. این اثرات ممکن است در افراد مسن یا افراد دارای اختلالات شناختی از قبل بارزتر باشد.

5. واکنش های پوستی: برخی از AED ها با واکنش های پوستی مانند راش، خارش یا حساسیت به نور مرتبط هستند. واکنش های پوستی شدید مانند سندرم استیونز-جانسون یا نکرولیز سمی اپیدرمی، عوارض نادر اما بالقوه تهدیدکننده ای هستند که نیاز به مراقبت فوری پزشکی دارند.

برای ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی مهم است که قبل از شروع درمان ضدصرع در مورد عوارض جانبی احتمالی با بیماران صحبت کنند و در طول درمان بر روی هرگونه واکنش نامطلوب نظارت کنند. بیماران باید در مورد اهمیت پایبندی به دارو، قرار ملاقات های منظم پیگیری و گزارش هرگونه علائم نگران کننده به ارائه دهنده مراقبت های بهداشتی خود به سرعت آموزش ببینند.

در نتیجه، داروهای ضد صرع جزء حیاتی درمان برای افراد مبتلا به صرع و سایر اختلالات عصبی هستند که با فعالیت الکتریکی غیر طبیعی در مغز مشخص می شوند. ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی با درک انواع مختلف AED ها، مکانیسم های عمل آنها و عوارض جانبی احتمالی، می توانند انتخاب و مدیریت درمان را برای بیماران مبتلا به اختلالات تشنج بهینه کنند. تحقیقات مداوم در مورد داروهای AED جدید و استراتژی های درمانی به گسترش درک ما از صرع و بهبود نتایج برای افراد مبتلا به این بیماری ادامه می دهد.

2-2-8 عوامل خطر برای SJS ناشی از AED

SJS یک واکنش پوستی شدید و نادر است که با ایجاد تاول های دردناک و فرسایش روی پوست و غشاهای مخاطی مشخص می شود. این یک اورژانس پزشکی محسوب می شود و نیاز به قطع فوری داروی متخلف همراه با مراقبت های حمایتی ویژه دارد. در حالی که SJS می تواند توسط داروهای مختلف، از جمله آنتی بیوتیک ها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) ایجاد شود، AED ها به عنوان یکی از کلاس های دارویی مرتبط با افزایش خطر SJS شناخته شده اند [3].

چندین عامل خطر برای ایجاد SJS در افرادی که AED مصرف می کنند، شناسایی شده است. استعداد ژنتیکی به عنوان یک عامل خطر مهم در نظر گرفته می شود، زیرا تغییرات ژنتیکی خاص می تواند بر حساسیت فرد به ایجاد واکنش های نامطلوب دارویی، از جمله SJS تأثیر بگذارد. تحقیقات نشان داده است که آلل های اختصاصی آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) به شدت با افزایش خطر ابتلا به SJS یا شکل شدیدتر آن، نکرولیز اپیدرمی سمی (TEN) در هنگام مواجهه با AED های خاص مرتبط است [17].

علاوه بر عوامل ژنتیکی، دوزهای اولیه بالای AEDs نیز به عنوان یک عامل خطر برای SJS شناسایی شده است. تیتراسیون سریع یا دوزهای شروع بالای برخی AED ها، به ویژه آنهایی که با خطر بالاتر SJS مرتبط هستند، ممکن است احتمال ایجاد این واکنش جانبی شدید را افزایش دهد [18].
نرخ شیوع SJS به دلیل AEDs

شیوع SJS ناشی از AEDs بسته به دارو متفاوت است، با برخی از AED ها خطر بالاتری نسبت به سایرین دارند. در میان داروهای ضد صرع، کاربامازپین و فنی توئین به طور مداوم با افزایش خطر ابتلا به SJS مرتبط هستند. مطالعات نشان داده اند که این داروها در مقایسه با سایر AED ها بیشتر در موارد SJS دخیل هستند [19].

کاربامازپین، به ویژه، به طور گسترده به عنوان دارای تمایل بالاتری برای ایجاد عوارض جانبی شدید پوستی، از جمله SJS/TEN، مستند شده است. ارتباط بین مصرف کاربامازپین و توسعه SJS/TEN در جمعیت های مختلف به خوبی ثابت شده است، و استفاده از آن اغلب در افراد دارای آلل های خاص HLA که باعث افزایش خطر می شود، منع می شود [18].

فنی توئین، یکی دیگر از AED های رایج مورد استفاده، نیز با افزایش خطر ابتلا به SJS مرتبط است. در حالی که میزان شیوع کلی SJS به دلیل AED ها نسبتاً پایین است، شدت بالقوه این واکنش نامطلوب نیاز به توجه دقیق در هنگام تجویز این داروها دارد [20].

2-2-9 راهبردهای نظارت و پیشگیری

با توجه به شدت بالقوه SJS ناشی از AED ها، استراتژی های نظارت و پیشگیری برای شناسایی افراد در معرض خطر و به حداقل رساندن وقوع این واکنش نامطلوب بسیار مهم است [3].

آزمایش ژنتیک برای جمعیت های در معرض خطر: آزمایش ژنتیکی برای آلل های HLA خاص مرتبط با افزایش خطر ابتلا به SJS/TEN می تواند به شناسایی افرادی که ممکن است در مواجهه با AED های خاص در معرض حساسیت بیشتری باشند کمک کند. با غربالگری این نشانگرهای ژنتیکی قبل از شروع درمان با

AED های پرخطر مانند کاربامازپین، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی می توانند تصمیمات آگاهانه ای در مورد انتخاب و دوز دارو بگیرند [21].

تنظیم دقیق دوز: هنگام شروع درمان با AED هایی که با افزایش خطر ابتلا به SJS مرتبط هستند، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی باید هنگام تعیین رژیم های دوز اولیه احتیاط کنند. شروع با دوزهای پایین تر و تیتراژ کردن تدریجی به سمت بالا می تواند به حداقل رساندن خطر بروز عوارض جانبی شدید پوستی کمک کند. علاوه بر این، نظارت دقیق برای علائم و نشانه های اولیه SJS در مراحل اولیه درمان ضروری است [22].

آموزش و آگاهی بیمار: آموزش به بیماران در مورد علائم و نشانه های SJS/TEN برای تشخیص زودهنگام و مداخله سریع ضروری است. در صورت بروز هرگونه تغییر پوستی یا مخاطی در حین مصرف AED، بیماران باید در مورد اهمیت مراجعه به پزشک مطلع شوند. علاوه بر این، بیماران باید از خطرات بالقوه مرتبط با AED های خاص و اهمیت پایبندی به رژیم های دوز تجویز شده آگاه شوند [23].

هوشیاری ارائه دهنده مراقبت های بهداشتی: ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی باید مراقب هرگونه نشانه یا نشانه ای که نشان دهنده SJS در بیماران دریافت کننده AED باشد، مراقب باشند. نظارت دقیق برای بثورات پوستی، درگیری مخاطی، تب و علائم سیستمیک می تواند به تشخیص زودهنگام و مداخله کمک کند [23].

نتیجه

در نتیجه، در حالی که سندرم استیونز جانسون یک واکنش نامطلوب نادر است، شدت بالقوه آن توجه ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی و بیماران را، به ویژه هنگامی که درمان با داروهای ضد صرع در نظر گرفته می شود، ایجاب می کند. میزان شیوع SJS ناشی از AED ها بسته به دارو متفاوت است، با کاربامازپین و فنی توئین در مقایسه با سایر AED ها خطر بیشتری دارند. استعداد ژنتیکی و دوزهای اولیه بالای AED ها به عنوان عوامل خطر برای ایجاد SJS/TEN شناسایی شده است. برای کاهش خطر SJS ناشی از AED ها، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی باید آزمایش ژنتیکی را برای جمعیت های در معرض خطر در نظر بگیرند، در هنگام دوز AED های پرخطر احتیاط کنند، به بیماران در مورد علائم و نشانه های SJS/TEN آموزش دهند و برای هرگونه عوارض جانبی بالقوه هوشیار باشند. واکنش ها با اجرای این راهبردهای نظارت و پیشگیری، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی می توانند در جهت به حداقل رساندن وقوع این واکنش نامطلوب شدید و بهینه سازی ایمنی بیمار در هنگام تجویز داروهای ضد صرع تلاش کنند

2-2-10 عوامل خطر برای SJS ناشی از AED:

استعداد ژنتیکی: یکی از عوامل خطر کلیدی برای ایجاد SJS به دلیل AED، استعداد ژنتیکی است. برخی از افراد ممکن است نشانگرهای ژنتیکی خاصی داشته باشند که آنها را مستعد واکنش های نامطلوب به برخی

داروها از جمله AED ها می کند. آزمایش ژنتیک می تواند به شناسایی افرادی که ممکن است در هنگام مصرف این داروها در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به SJS باشند، کمک کند.

دوزهای اولیه بالای AED ها: یکی دیگر از عوامل خطر برای ایجاد SJS به دلیل AED ها، استفاده از دوزهای اولیه بالای این داروها است. شروع درمان AED با دوزهای بالا می تواند احتمال عوارض جانبی از جمله SJS را افزایش دهد. تنظیم دقیق دوز و نظارت برای کاهش خطر ابتلا به این بیماری جدی ضروری است.

2-2-11 میزان شیوع SJS ناشی از AED:

شیوع SJS ناشی از AEDs می تواند بسته به داروی خاص مورد استفاده متفاوت باشد. برخی از AED ها در مقایسه با سایرین با خطر بیشتری برای ایجاد SJS مرتبط هستند. به عنوان مثال، کاربامازپین و فنی توئین دو AED هستند که با افزایش خطر ابتلا به SJS مرتبط هستند. برای ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی مهم است که هنگام تجویز داروهای AED برای بیماران از این خطرات آگاه باشند و هر گونه نشانه ای از واکنش های نامطلوب را به دقت بررسی کنند.

2-2-12 استراتژی های نظارت و پیشگیری برای SJS به دلیل AED:

با توجه به ماهیت جدی SJS و ارتباط بالقوه آن با استفاده از AED، وجود راهبردهای نظارت و پیشگیری برای کاهش خطر این وضعیت بسیار مهم است. برخی از استراتژی های کلیدی عبارتند از:

1. آزمایش ژنتیکی: آزمایش ژنتیک می تواند به شناسایی افرادی که ممکن است به دلیل استفاده از AED در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به SJS باشند، کمک کند. با شناسایی زود هنگام این افراد، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی می توانند اقدامات پیشگیرانه ای را برای به حداقل رساندن خطر عوارض جانبی انجام دهند.

2. تنظیم دقیق دوز: ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی باید دوز AED ها را در بیماران در معرض خطر ابتلا به SJS به دقت کنترل کنند. شروع با دوزهای پایین و افزایش تدریجی آن می تواند به کاهش احتمال عوارض جانبی کمک کند. علاوه بر این، نظارت منظم برای هرگونه علائم بثورات پوستی یا سایر علائم مرتبط با SJS ضروری است.

3. آموزش به بیمار: به بیماران باید در مورد علائم و نشانه های SJS آموزش داده شود و به آنها آموزش داده شود که در صورت مشاهده علائم نگران کننده در هنگام مصرف AED فوراً به پزشک مراجعه کنند. تشخیص زود هنگام و مداخله می تواند به جلوگیری از پیشرفت SJS و بهبود نتایج برای افراد آسیب دیده کمک کند.

4. رویکرد چند رشته ای: یک رویکرد چند رشته ای شامل ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی از تخصص های مختلف، مانند مغز و اعصاب، پوست، و ژنتیک، می تواند به اطمینان از مراقبت جامع برای بیماران در معرض خطر ابتلا به SJS به دلیل استفاده از AED کمک کند. همکاری بین متخصصان مختلف مراقبت های بهداشتی می تواند تشخیص زودهنگام، مدیریت مناسب و نظارت مداوم بر بیماران در معرض خطر را تسهیل کند.

در نتیجه، شیوع SJS به دلیل AEDs یک موضوع پیچیده است که شامل عوامل خطر مختلف، نرخ شیوع، و نظارت و استراتژی های پیشگیری است. با درک عواملی که به توسعه SJS کمک می کنند و اجرای اقدامات پیشگیرانه برای کاهش خطر این وضعیت جدی، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی می توانند نتایج بیمار را بهبود بخشند و استفاده ایمن از AED ها را در عمل بالینی تضمین کنند.

2-3- مروری بر پیشینه پژوهش

2-3-1- پیشینه پژوهش در ایران

رقیه طالبی و همکاران مطالعه ای با هدف جلب توجه به ویژگی های اپیدمیولوژیک مختلف بیماری های SJS و TEN مانند داروهای مسبب، بیماری های زمینه ای، مدت زمان بستری در بیمارستان و انواع درمان انجام دادند. سوابق همه بیماران با تشخیص SJS، TEN، و SJS/TEN در طی سال های 2010-2015 به صورت گذشته نگر بررسی شد. پرونده ها متعلق به بیماران بستری در مرکز ارجاع دوره سوم پوست بیمارستان شهید فقیهی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران بود. از مجموع 97 بیمار مبتلا به چنین اختلالات پوستی، SJS را در 89 نفر (91.8٪)، TEN را در 5 (5.1٪) و SJS/TEN را در 3 (3.1٪) شناسایی کردند. بیشترین داروی مصرفی لاموتریژین (21/6 درصد) و شایع ترین دسته دارویی داروهای ضد تشنج (46/4 درصد) بود. مطابق با بسیاری از مطالعات به ویژه در ایران، لاموتریژین و داروهای ضد تشنج شایع ترین داروی مسبب و صرع شایع ترین بیماری زمینه ای بودند. [24]

2-3-2- پیشینه پژوهش در خارج

مطالعه ای توسط Eric P. Borrelli و همکاران نشان داد که برخی از داروهای ضد صرع (AEDs)، از جمله کاربامازپین، فنی توئین، و لاموتریزین، با خطر بالاتر SJS مرتبط هستند. علاوه بر این، هشت AED دیگر، از جمله لوتیراستام، کلونازپام، اکس کاربازپین، اسلیکاربازپین، کلورازپات، زونیسامید، والپروئیک اسید و روفینامید به طور قابل توجهی با SJS مرتبط هستند.[25]

در مطالعه ای توسط Bernardo Sousa-Pinto و همکاران SJS با مرگ و میر بالاتر در بیمارستان و اقامت طولانی تر در بیمارستان نسبت به سایر شرایط پوستی مخاطی مرتبط با دارو همراه بود. در بستری شدن در بیمارستان با تشخیص SJS مرتبط با دارو، افزایش خطر مرگ و میر در بیمارستان با سن بالا مرتبط بود.[26]

در چندین گزارش قبلی، داروهای ضد تشنج رایج ترین گروه از داروهایی هستند که باعث ایجاد SJS می شوند. فنی توئین رایج ترین دارو بود، در حالی که فنوباربیتول و والپروئیک اسید دو داروی ضد تشنج رایج در یک تجزیه و تحلیل تلفیقی از دو مطالعه چند مرکزی بین المللی مورد کنترل بودند.[27]

در مطالعه li Wang و همکاران، بیماران SJS/TEN که از ژانویه 2006 تا دسامبر 2015 در بیمارستان پکن بستری شده بودند، در مطالعه وارد شدند. داده های بیماران به صورت گذشته نگر تجزیه و تحلیل شد. از 88 بیمار مورد بررسی، 40 نفر (45/5٪) مرد با میانگین سنی 45 ± 18 سال بودند. چهل و هشت نفر (54.5٪) SJS داشتند، 34 (38.6٪) SJS/TEN داشتند و 6 نفر (6.8٪) TEN¹ داشتند. پنجاه و سه مورد (60.2٪) توسط داروها، عمدتاً آنتی بیوتیک ها ($n = 24$) ایجاد شده بود. چهل و دو مورد (47.7٪) دچار آسیب احشایی شدند. هشتاد و دو بیمار بهبود یا بهبود یافتند و از بیمارستان مرخص شدند و شش بیمار فوت کردند.[28]

فصل سوم

روش پژوهش

3-1- نوع مطالعه و روش پژوهش

این مطالعه بر اساس دستورالعمل های PRISMA، و گایدلاین های مرور سیستماتیک و متاآنالیز مطالعات مشاهده ای (MOOSE) انجام خواهد شد.

3-2- جامعه آماری پژوهش

3-3- معیار های ورود و خروج

3-3-1- معیار های ورود

مطالعاتی که SJS را به عنوان عارضه AEDs گزارش می کنند یا AEDها را مشکوک به القای SJS در نظر می گیرند وارد مطالعه خواهند شد.

3-3-2- معیار های خروج

این معیارها شامل مقالاتی به زبان انگلیسی منتشر نشده، داده های ناکافی ارائه شده، ذکر عوارض دیگر به جای تظاهرات پوستی، و منابعی مانند پایان نامه ها، نامه ها به سردبیران، ارائه کنفرانس ها، مقالات مروری و مطالعات موردی بود.

3-4- جست و جو در پایگاه های اطلاعاتی

جست و جو در پایگاه های داده زیر و بدون محدودیت زمانی انجام میشود.

PubMed/Medline, google scholar, CINAHL(EBSCO), Web of Science (ISI), Scopus, Cochrane, science direct, springer, BMC, Embase, ProQuest, willy online library, grey literatures

3-5- ابزار و روش گرد آوری داده ها

از فرمی که شامل (1) نام نویسنده، (2) عنوان مقاله، (3) سال انتشار، (4) مدت زمان بررسی (5) طراحی مطالعه، (6) مدت و محل مطالعه، (7) تعداد موارد سندرم استیونز جانسون، (8) تعداد مواردی که از داروهای ضد صرع استفاده کرده اند (9) میانگین سن و انحراف معیار (SD) (تعداد مردان، زنان و افراد با هویت جنسی نامشخص است استفاده میشود. مشخصات وارد فایل Excel شده و سپس به نرم افزار stata17 انتقال داده می شود.

3-6- اندازه اثر (Effect Size)

در این مطالعه شیوع که به صورت درصد گزارش میشود به عنوان اندازه اثر در نظر گرفته خواهد شد

3-7- نحوه انتخاب مطالعات و استخراج داده ها

این مطالعه بر اساس دستورالعمل های PRISMA، و گایدلاین های مرور سیستماتیک و متاآنالیز مطالعات مشاهده ای (MOOSE) انجام خواهد شد. جست و جو در پایگاه های اطلاعاتی آنلاین شامل PubMed/Medline, google scholar, CINAHL(EBSCO), Web of Science (ISI), Scopus, Cochrane, science direct, springer, BMC, Embase, ProQuest, willy online library, and grey literatures با استفاده از کلیدواژه ها و عناوین موضوعی پزشکی (mesh terms) شامل "epilepsy", "Convulsion", "Antiepileptic", "Stevens-Johnson syndrome", "Antiepileptic drugs (AEDs)", "Carbamazepine", "Sodium valproate", "Phenobarbital", "Phenytoin", "Lamotrigine", "Topiramate", "Gabapentin", "Levetiracetam", "Oxcarbazepine", "Pregabalin", "Ethosuximide", "Clonazepam", "Tiagabine", "Zonisamide", "Felbamate", "Rufinamide", "Perampanel", "Lacosamide", "Eslicarbazepine acetate", "Cannabidiol", "Stiripentol" انجام خواهد شد. مطالعاتی که SJS را به عنوان عارضه AEDs گزارش می کنند یا AEDها را مشکوک به القای SJS در نظر می گیرند وارد مطالعه خواهند شد.

3-8- استراتژی جست و جو

7- استراتژی جستجو (بانک های اطلاعاتی مورد بررسی و کلید واژه های جستجو):

کلید واژه های مورد جستجو:

کلید واژه های انتخاب شده جهت انجام جستجو (کنترل شده "MeSH" و آزاد "کلمات انتخابی پژوهشگر") را بر اساس سوال بالینی PICO مشخص نمایید.

keywords and medical subject headings (MeSH) containing:

"epilepsy", "Convulsion", "Antiepileptic", "Stevens-Johnson syndrome", "Antiepileptic drugs (AEDs)", "Carbamazepine", "Sodium valproate", "Phenobarbital", "Phenytoin", "Lamotrigine", "Topiramate", "Gabapentin", "Levetiracetam", "Oxcarbazepine", "Pregabalin", "Ethosuximide", "Clonazepam", "Tiagabine", "Zonisamide", "Felbamate", "Rufinamide", "Perampanel", "Lacosamide", "Eslicarbazepine acetate", "Cannabidiol", "Stiripentol"

P: کلیدواژه های مربوط به جمعیت، بیماری یا مشکل مورد نظر

"epilepsy", "Convulsion"

I: کلیدواژه های مربوط به مداخله درمانی، مواجهه یا روش تشخیصی

"Antiepileptic drugs (AEDs)", "Carbamazepine", "Sodium valproate", "Phenobarbital", "Phenytoin", "Lamotrigine", "Topiramate", "Gabapentin", "Levetiracetam", "Oxcarbazepine", "Pregabalin", "Ethosuximide", "Clonazepam", "Tiagabine", "Zonisamide", "Felbamate", "Rufinamide", "Perampanel", "Lacosamide", "Eslicarbazepine acetate", "Cannabidiol", "Stiripentol"

C: کلیدواژه های مربوط به مقایسه ها

None

O: کلیدواژه های مربوط به پیامدهای مورد نظر

"Stevens-Johnson syndrome", "Prevalence", "percent"

3-9- روش تجزیه و تحلیل داده ها

داده ها با استفاده از نرم افزار STATA 14 تجزیه و تحلیل شد. برای بررسی ناهمگنی از آزمون کیو کاکرین و آزمون I²، و از مدل اثرات تصادفی برای ترکیب مقالات استفاده شد. برای بررسی ناهمگونی مطالعات، از آزمون کیو کاکرین در سطح اطمینان 95 درصد و آزمون I² بر اساس طبقه بندی هیگینز استفاده شد. [29] با توجه به امکان ناهمگونی مقالات، از مدل اثرات تصادفی برای ترکیب آنها استفاده شد. از متا رگرسیون همچنین برای ارزیابی تغییرات در شیوع SJS ها با توجه به تاریخ انتشار مطالعات و اندازه نمونه استفاده شد. [30] داده ها با استفاده از نرم افزار Stata 14.0 مورد تجزیه و تحلیل قرار خواهد گرفت. تجزیه و تحلیل داده ها به صورت جداول، فلوچارت ها و نمودارها نمایش داده شد. بر اساس رویکرد طبقه بندی هیگینز، مقادیر I² بیش از 0.7 به عنوان ناهمگنی بالا در نظر گرفته خواهد شد. فرمان "Meta prop" و مدل اثر تصادفی به ترتیب برای محاسبه شیوع تلفیقی با فاصله اطمینان 95% (CI) و برای تخمین شیوع تلفیقی استفاده شد. عواملی مانند سن، حجم نمونه، مکان، مطالعه طرح و سال انجام مطالعه به عنوان عوامل احتمالی مؤثر بر ناهمگونی در بین مطالعات با تحلیل متارگرسیون مورد بررسی قرار گرفت.

3-10- ملاحظات اخلاقی

رعایت اخلاق در نشر داده ها

3-11- محدودیت ها و مشکلات اجرای پژوهش

عدم دسترسی به برخی دیتا بیس ها جهت دریافت مقالات به دلیل عضو نبودن دانشگاه در آنها.

فصل چهارم

یافته‌های پژوهش

4-1- یافته های توصیفی

در مجموع 1630 رکورد در ابتدا از طریق جستجو در پایگاه های داده و منابع مختلف شناسایی شد. پس از حذف 587 مقاله تکراری، 744 مطالعه بر اساس چکیده آنها به دلایلی مانند عدم ارتباط با موضوع، نداشتن اطلاعات کافی یا انگلیسی نبودن حذف شدند. فرآیند غربالگری کامل متن منجر به حذف 275 مطالعه به دلیل اطلاعات ناکافی شد و در مجموع 24 مطالعه برای ارزیابی کیفیت و تجزیه و تحلیل نهایی باقی ماند. [13-36] (جدول 1) (شکل 1) [24, 28, 30-51].

4-2- یافته های تحلیلی

شیوع SJS در تمام مطالعات واجد شرایط و نمودار جنگلی شیوع SJS به ترتیب در جدول 1 و شکل 2 نشان داده شده است. حداقل شیوع SJS توسط Acar و همکاران گزارش شده است. (3.03 (95٪ فاصله اطمینان 0.54-15.32 (CI)). در حالی که بیشترین شیوع توسط ناوین و همکاران گزارش شده است. (50.00 (95٪ فاصله اطمینان 30.72-69.28 (CI)). تعداد تحقیقات در آسیا، اروپا و آمریکا به ترتیب 21، 1 و 2 مطالعه بود.

بر اساس نتایج روش مدل اثر تصادفی، همانطور که در شکل 2 نشان داده شده است، برآورد تلفیقی برای شیوع SJS 23.22٪ (95٪ فاصله اطمینان: 17.32 تا 29.11) بود [شاخص ناهمگنی: $I^2 = 93.6\%$ ، $P < 0.001$].

شیوع تلفیقی SJS بر اساس مکان و طراحی مطالعه در شکل 3 نشان داده شده است و جزئیات بیشتر در مکمل شکل 1 و 2 ارائه شده است. شاخص ناهمگونی $I^2: 94.3\%$ در آسیا، 11.20٪ (95٪ CI: 6.10 - 18.4)؛ شاخص ناهمگونی $I^2: 80.4\%$ ؛ $p < 0.024$ در آمریکا و 11.70٪ (95٪ CI: 2.77 - 20.63)؛ ناهمگونی شاخص $I^2: ---\%$ ؛ $p = ---$ در اروپا (شکل 3).

علاوه بر این، شکل 3 شیوع تلفیقی SJS را بر اساس طراحی مطالعه نشان می دهد. همانطور که قبلاً ذکر شد، کوهورت گذشته نگر دارای بیشترین تعداد مطالعه است ($n = 22$) (شکل 3). شیوع تلفیقی SJS 22.56٪ (95٪ فاصله اطمینان: 16.55 - 28.57؛ تعداد مطالعات: 22؛ ناهمگنی شاخص $I^2: 93.7\%$ ؛ $p < 0.001$) در کوهورت گذشته نگر و 30.90٪ (5.6 - 28.5) بود. شاخص ناهمگونی $I^2: 78.3\%$ ؛ $p = 0.032$ در کوهورت آینده نگر.

شاخص I^2 برای شیوع کل SJS 93.6٪ بود. به عبارت دیگر، بیش از 93.6 درصد واریانس در این مطالعه به دلیل تفاوت واقعی بین مطالعات وارد شده بود. سال انتشار (ضریب: -0.372؛ $p = 0.941$ ، شکل 4a)، سن

(ضریب: -0.001؛ $p = 0.999$ ، شکل b4)، مطالعه طراحی (ضریب: 15.63؛ $p = 0.965$) و مکان (ضریب: 1.73؛ $p = 0.943$) تأثیر معنی داری بر ناهمگنی نشان نداد (جدول 2).

Hyun Kyung Kim	Yun-Jin Jeung	Vishal Thakur	Susheera Chatproedprai	Sujaya Manvi	Shang-Chen Yang	Gomathy Sethuraman	Roghayeh Talebi	Min-Suk Yang	Li Wang	Kikkeri Narayana setty Naveen	John R. Sua	Hye-In Kim
2020	2010	2021	2018	2022	2018	2012	2018	2017	2017	2013	2020	2012
Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
2008-2017	2004-2008	2014-2018	20years	2010-2019	2006-2016	2007-2010	2010-2015	2005-2010	2006-2015	5years	1999-2017	2001-2011
Asia	Asia	Asia	Asia	Asia	Asia	Asia	Asia	Asia	Asia	Asia	America	Asia
Korea	Korea	India	Thailand	India	China	India	Iran	Korea	China	India	USA	Korea
2942	298	51	36	62	166	20	97	73	88	22	466027	82
2942	20	7	20		72	20	89	21	48	22	89	71
106	7	2	5		19	7	49	4	4	11	6	12
				23								
				11								
3.6(2.9-4.9)	35.00(18.49-60.40)	28.57(8.2-56.44)	25.00(11.40-40.60)	47.83(29.34-67.32)	26.39(17.50-37.28)	35.00(18.49-50.51)	55.06(44.73-64.03)	19.05(7.65-40.00)	8.33(3.29-14.55)	50.00(30.73-60.00)	6.74(3.13-13.00)	16.90(9.94-25.93)
(49.3:49.5)	(60:40)	-	(40:60)	(32.3:67.7)	(63:37)	(50:50)	-	(42:58)	(45.5:54.5)	(63:37)	(42:55:3)	(45.1:54.9)
42.22	58.5	38.2±17.6	8.6 ± 4.2	41.2±19.4	43.4 ± 21.7	11.9±3.42	38.7±17.9	34.3 ± 21.9	45 ± 18	32.27	-	53.8

TABLE 2: THE UNIVARIATE META-REGRESSION ANALYSIS ON THE HETEROGENEITY OF THE DETERMINANTS IN INCLUDED STUDIES FOR THE PREVALENCE OF SJS

Variabel	coefficient	95%CI	p-value
Sampel size	-0.0003	(-0.01 to 0.01)	0.952
Publication year	-0.372	(-10.72 to 9.97)	0.941
Age	-0.001	(-1.65 to 1.65)	0.999
Design study	15.637	(-725.78 to 757.06)	0.965
place	1.73	(-47.68 to 51.16)	0.943

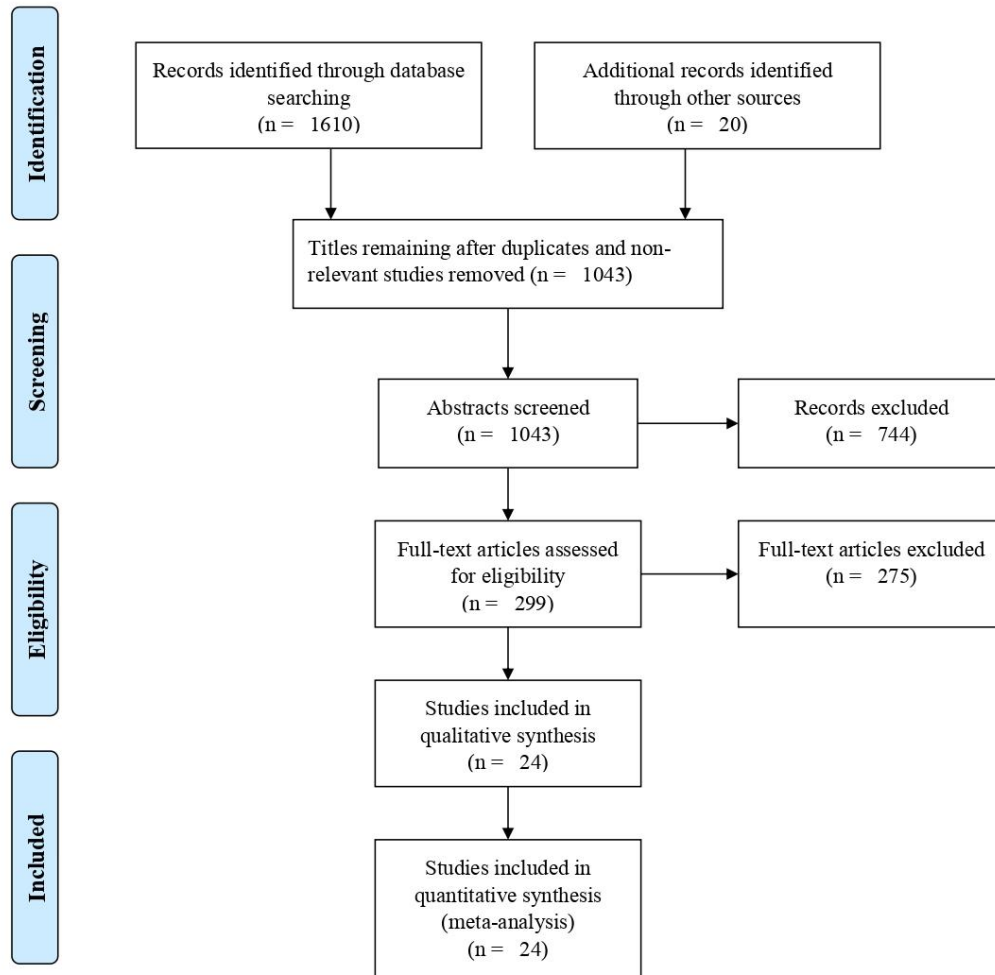


FIGURE 1

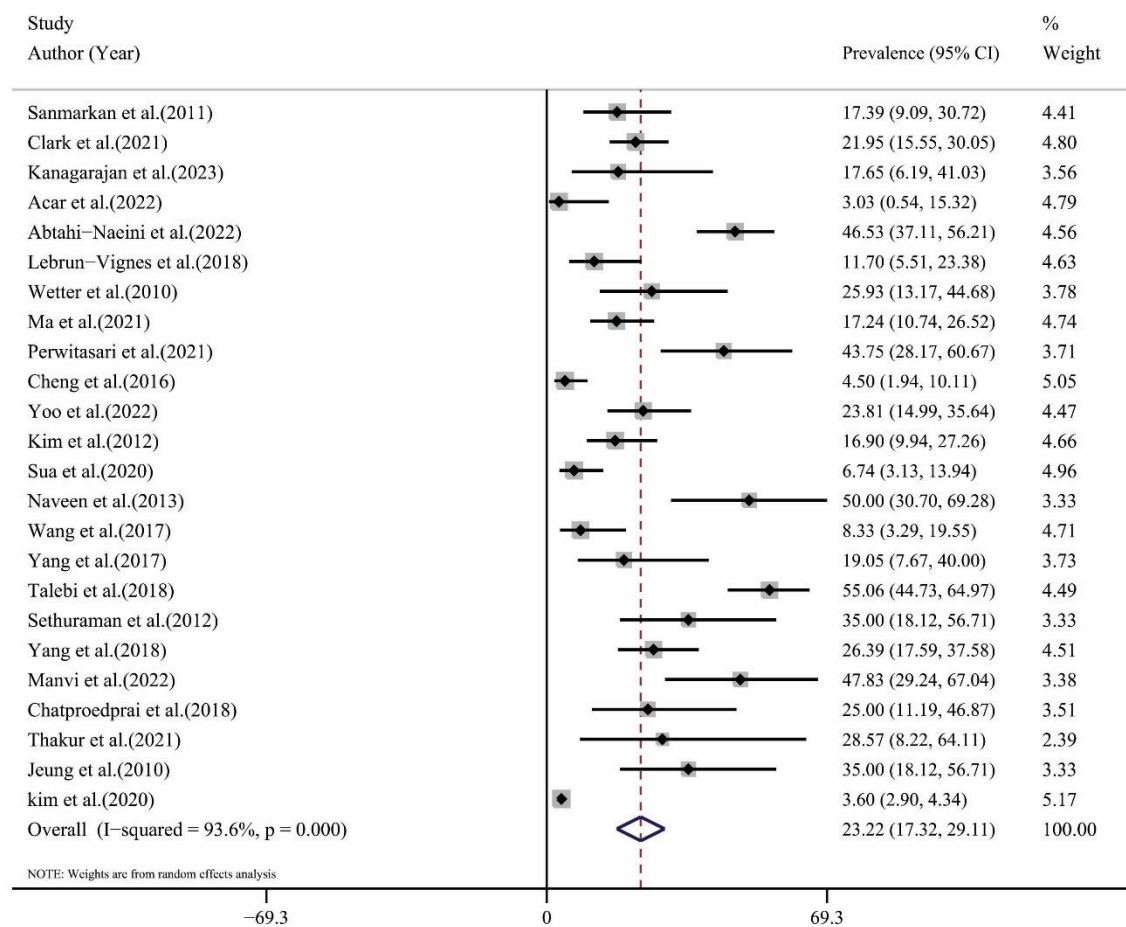


FIGURE 2

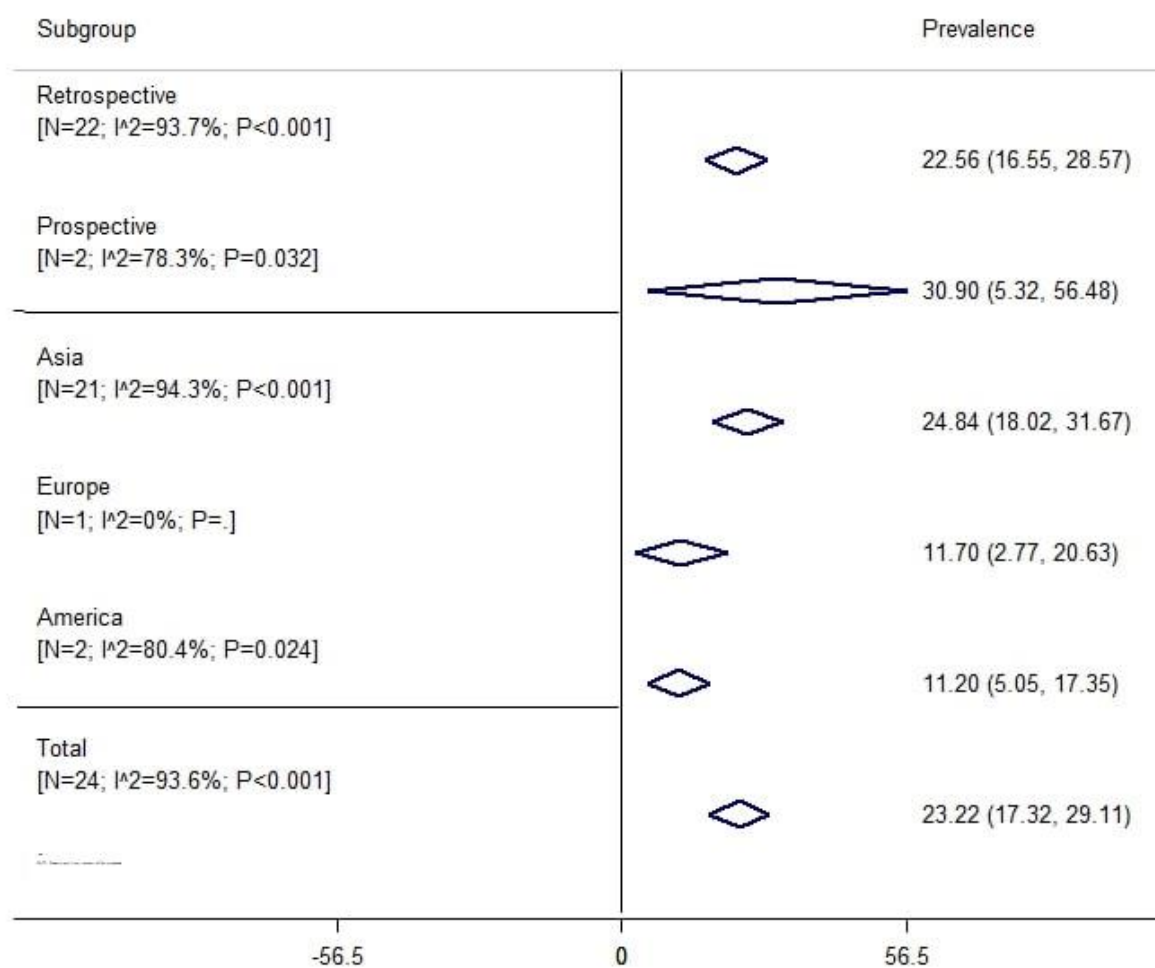
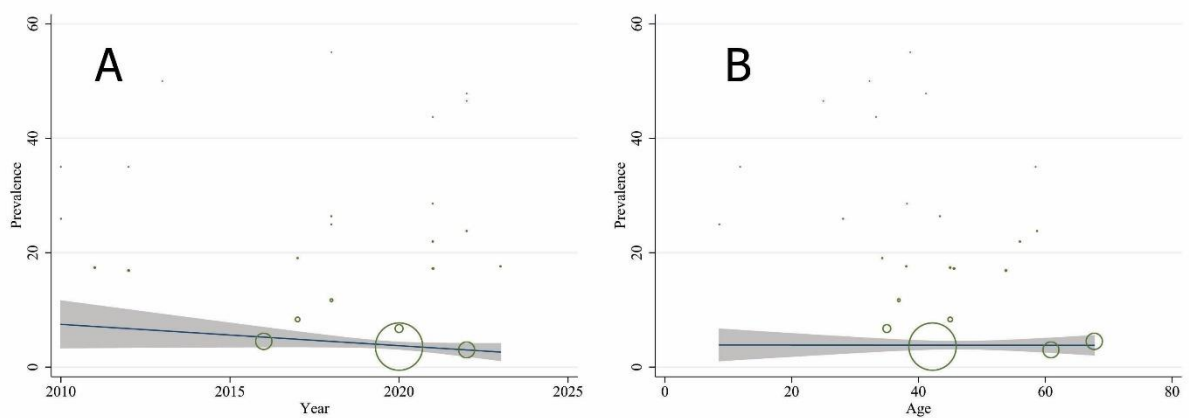
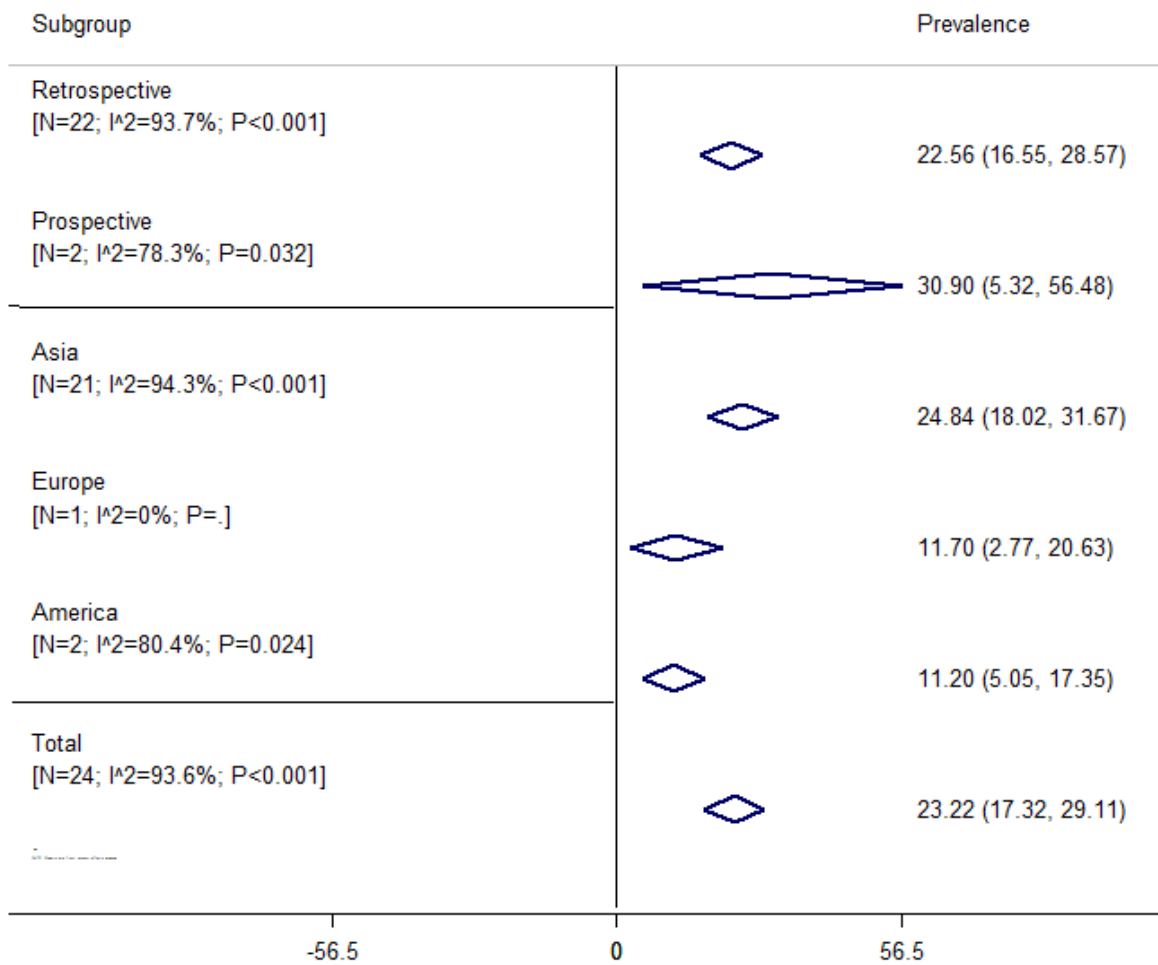


FIGURE 3



4 FIGURE

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

5-1-بحث

حدود 6 تا 7 درصد از بستری شدن در بیمارستان به دلیل واکنش منفی به داروها است. که به ویژه سندرم استیونز-جانسون (SJS) یکی از علل شایع بستری شدن در این بیمارستان است [52]. بسیاری از مطالعات داروهای خاص، به ویژه داروهای ضد صرع را به عنوان مرتبط با خطر بالاتر SJS ذکر کرده اند [53-55]. شیوع SJS به عنوان یک عارضه تهدید کننده زندگی و جدی AED ها یک منطقه قابل توجه نگرانی است. تحقیقات ما نشان داد که وقوع ترکیبی SJS در کاربران AED 23.22% بود (95% CI: 17.32 تا 29.11). (مطالعه ای توسط Eric P. Borrelli و همکاران. نشان داد که برخی از داروهای ضد صرع (AEDs)، از جمله کاربامازپین، فنی توئین، و لاموتریژین، با خطر بالاتر SJS مرتبط هستند. علاوه بر این، هشت AED دیگر از جمله لوتیراستام، کلونازپام، اکسکاربازپین، اسلیکاربازپین، کلورازپات، زونیسامید، والپروئیک اسید و روفینامید به طور قابل توجهی با SJS مرتبط بوده اند [25] Anthony R. Mawson. در یک مقاله مروری، اعلام کرد که SJS ممکن است ناشی از فعل و انفعالات دارویی و بیوشیمیایی باشد که باعث مشکلاتی در عملکرد کبد و افزایش غلظت سمی ترکیبات رتینوئیدی می شود که منجر به آپوئوز از طریق گرانولیزین می شود. یک درمان بالقوه شامل کاهش غلظت رتینوئیدهای در گردش است، مانند پلاسمافریز، فلبوتومی، یا تجویز داروهایی که بیان رتینوئیدها را مهار می کنند [56, 57]. در یک متاآنالیز توسط Qin Xiang Ng و همکاران. دریافتند که استفاده از سیکلوسپورین با کاهش میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به SJS مرتبط است [58]. درمان با کورتیکواستروئید سیستمیک در بیماران SJS به دلیل نگرانی در مورد افزایش نرخ عفونت و تأخیر در بهبودی بحث برانگیز است [59]. غربالگری برای آلل های خاص آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) برای شناسایی بیماران در معرض خطر واکنش های دارویی رایج تر می شود و به طور بالقوه بروز واکنش ها را کاهش می دهد [60, 61]. مطالعه انجام شده توسط برناردو سوزا-پینتو و همکاران. یک پایگاه داده اداری را برای بررسی تأثیر سندرم استیونز-جانسون (SJS) در مقایسه با سایر شرایط پوستی مخاطی مرتبط با دارو تجزیه و تحلیل کرد. نتایج نشان داد که SJS با نرخ مرگ و میر بالاتر و بستری طولانی تر در بیمارستان همراه بود. این مطالعه همچنین نشان داد که سن بالاتر خطر مرگ و میر در بیمارستان را برای بیماران مبتلا به SJS مرتبط با دارو افزایش می دهد. این یافته ها اطلاعات اپیدمیولوژیک مهمی را در مورد بستری شدن در بیمارستان SJS ارائه می کنند و عواملی را شناسایی می کنند که در نرخ مرگ و میر بالاتر نقش دارند. این دانش می تواند در تشخیص زودتر SJS و شروع زودتر درمان مناسب ارزشمند باشد. علاوه بر این، درک عوامل مرتبط با نرخ مرگ و میر بالاتر برای اجرای اقدامات پیشگیرانه موثر بسیار مهم است. این مطالعه نشان می دهد که پایگاه های اطلاعاتی اداری ابزار مفیدی برای ارزیابی بستری های SJS در سراسر کشور و انجام مطالعات اپیدمیولوژیک به شیوه ای مقرون به صرفه هستند [26].

5-2- نتیجه گیری

این بررسی سیستماتیک و متاآنالیز شواهدی را ارائه می دهد که از ارتباط بین استفاده از AED و توسعه SJS حمایت می کند. ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی باید هنگام تجویز AED از این عارضه بالقوه آگاه باشند، به ویژه در بیمارانی که عوامل خطر شناخته شده دارند. مطالعات آتی باید با هدف توضیح بیشتر مکانیسم های اساسی و توسعه استراتژی هایی برای تشخیص زودهنگام، پیشگیری و مدیریت SJS در بیمارانی که AED مصرف می کنند، باشد.

5-3- پیشنهاد های پژوهش

یکی از محدودیت های مطالعه ما عدم تجانس بالای مشاهده شده در بین مطالعات وارد شده است که ممکن است بر دقت برآوردهای تلفیقی تأثیر بگذارد. با این حال، استفاده از مدل اثرات تصادفی و تحلیل متارگرسیون به توضیح این ناهمگونی و تقویت اعتبار یافته ها کمک کرد. همچنین، تمایز بین SJS و TEN (نکروز سمی اپیدرمی) در مقالات به اندازه کافی انجام نشد. علیرغم این محدودیت ها، این بررسی سیستماتیک و متاآنالیز بینش های ارزشمندی را در مورد ارتباط بین AEDs و SJS ارائه می دهد. یافته ها نشان می دهد که AEDها ممکن است در واقع خطر ابتلا به SJS را افزایش دهند، اگرچه میزان این خطر ممکن است متفاوت باشد. این امر اهمیت در نظر گرفتن خطرات و مزایای بالقوه استفاده از AED را در بیماران، به ویژه آنهایی که پروفایل خطر بالاتری دارند، برجسته می کند. این یافته ها اهمیت آگاهی پزشکان از این اثر نامطلوب بالقوه را در هنگام تجویز داروهای ضد عفونی کننده، به ویژه در بیماران در معرض خطر، برجسته می کند. تشخیص زودهنگام و مدیریت SJS برای جلوگیری از عوارض و کاهش میزان مرگ و میر بسیار مهم است. پزشکان همچنین باید گزینه های درمانی جایگزین را برای بیمارانی که در معرض خطر بالای ابتلا به SJS هستند در نظر بگیرند. تحقیقات بیشتری برای درک بهتر مکانیسم های زمینه ای و عوامل ژنتیکی که در واکنش های حساسیت دارویی منجر به SJS نقش دارند، مورد نیاز است. شناسایی آلل های خاص مرتبط با افزایش خطر می تواند به شخصی سازی برنامه های درمانی و به حداقل رساندن وقوع SJS در افراد مستعد کمک کند.

Abstract

Title: The Prevalence of Steven Johnson Syndrome Complications due to Antiepileptic drugs use: a Systematic Review and Meta-Analysis.

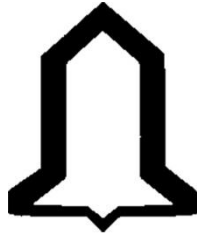
Introduction: Stevens-Johnson syndrome(SJS) is a severe condition characterized by mucous membrane and skin reactions. The mortality rate associated with this dermatological emergency is approximately 5%. Numerous studies have identified specific medications, particularly antiepileptic drugs(AEDs), that are associated with an increased risk of SJS. However, the magnitude of this risk may vary between studies, necessitating comprehensive investigations to evaluate the relationship between AEDs and SJS.

Material & Methods: The study was conducted according to MOOSE standards and reported using PRISMA guidelines. Two independent researchers performed the search in all confirmed online databases, including CINAHL, Web of Science(ISI), and PubMed/Medline, using MeSH-term that related to AEDs and SJS. The search was not limited by time and also included international publishers such as Wiley online library, Science Direct, and Springer until October 2023. Studies reporting SJS as a complication of AEDs or considering AEDs suspected of inducing SJS were included. The exclusion criteria were articles not published in English, insufficient data provided, mention of other complications instead of skin manifestations, and sources such as theses, letters to editors, conference presentations, review articles, and case studies. quality assessment was performed using the Newcastle Ottawa Scale(NOS). The data were analyzed using STATA14. heterogeneity was assessed and interpreted using Q Cochrane test and the I2 index. to elucidate the causes of heterogeneity between studies, subgroup analyses were conducted. The protocol of this study has been registered in PROSPERO. The data was collected and extracted separately by two researchers and any discrepancies was referred to a third researcher.

Results: of 1630 studies, 24 studies were included to meta-analysis. The overall pooled prevalence of SJS was 23.22%(95% CI: 17.32 to 29.11). The pooled prevalence of SJS was 22.56%(95% CI: 16.55 to 28.57) in Retrospective Cohort; 30.90%(95% CI: 5.32 to 56.48) in prospective Cohort, 24.84%(95% CI: 18.02 to 31.67) in Asia, 11.20%(95% CI:6.10 to 18.4) in America and 11.70%(95% CI: 2.77 v 20.63) in Europe. The I2 index for the overall pooled prevalence of SJS was 93.6%. The results of the meta-regression exhibited that the Sampel size, Publication year, Age, Design study and place showed no significant effect on heterogeneity ($P>0.05$).

Conclusion: There was a considerable prevalence of SJS AEDs. Clinicians should be aware of this potential adverse effect when prescribing AEDs, especially in high-risk patients. Further research is needed to explore the underlying mechanisms of SJS in AED users and identify genetic markers that may predict susceptibility to this adverse effect.

Keywords: Steven Johnson Syndrome, Antiepileptics, Prevalence, Risk Factor



**Ilam University of Medical Sciences
Faculty of Medicine**

Title:

**The Prevalence of Steven Johnson Syndrome
Complications due to Antiepileptic drugs use: a
Systematic Review and Meta-Analysis.**

Supervisor:

Dr. Reza Pakzad

Co- Supervisor:

Dr. Mahdi Dadfar

Statistics Consultant:

Dr. Reza Pakzad

Conducted by:

Samira Tardeh

2024

References

- Hazin, R., et al., *Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management*. .Annals of medicine, 2008. **40**(2): p. 129-138 .1
- Lerch, M., et al., *Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2018. **54**: p. 147-176 .2
- Błaszczuk, B., W. Lasoń, and S.J. Czuczwar, *Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: an update*. Pharmacological reports, 2015. **67**(3): p. 426-434 .3
- Saeed, H., I.S. Mantagos, and J. Chodosh, *Complications of Stevens–Johnson syndrome beyond the eye and skin*. Burns, 2016. **42**(1): p. 20-27 .4
- Chang, H.-C., et al., *A review of the systemic treatment of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. Biomedicines, 2022. **10**(9): p. 2105 .5
- et al., *Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China*. International journal of dermatology, 2009. **48**(10): p. 1122-1128 .6
- Shanbhag, S.S., et al., *Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome*. Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2020. **11**: p. 2040622319894469 .7
- Trivedi, B.S., et al., *Antiepileptic drugs-induced Stevens–Johnson syndrome: a case Series*. Journal of Basic and Clinical Pharmacy, 2016. **8**(1): p. 42 .8
- Devi, K., et al., *Carbamazepine-The commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A study of 7 years*. Indian Journal of Dermatology, Venereology .p. 325 :71 .2005 ,and Leprology .194-194 .9
- Delattre, J.-Y., B. Safai, and J.B. Posner, *Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin*. Neurology, 1988. **38**(2): p. 194-194 .10
- Rashid, M., A. Kashyap, and K. Undela, *Valproic acid and Stevens-Johnson syndrome: a systematic review of descriptive studies*. International Journal of Dermatology, 2019. **58**(9): p. 1014-1022 .11
- Edinoff, A.N., et al., *Lamotrigine and Stevens-Johnson syndrome prevention*. Psychopharmacology Bulletin, 2021. **51**(2): p. 96 .12
- Kamaşak, T., et al., *Levetiracetam Treatment Induced Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. Journal of Pediatric Epilepsy, 2017. **6**(04): p. 182-185 .13
- of action of antiepileptic drugs. Czapinski, P., B. Błaszczuk, and S.J. Czuczwar, *Mechanisms*. Current topics in medicinal chemistry, 2005. **5**(1): p. 3-14 .14
- Kwan, P., G.J. Sills, and M.J. Brodie, *The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs*. Pharmacology & therapeutics, 2001. **90**(1): p. 21-34 .15
- Meldrum, B.S., *Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs*. Epilepsia, 1996. **37**: p. S4-S11 .16
- Mullan, K.A., et al., *HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions*. Hla, 2019. **93**(6): p. 417-435 .17
- The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs*. Frey, N., et al .Epilepsia, 2017. **58**(12): p. 2178-2185 .18
- Fukasawa, T., et al., *Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with anticonvulsants in a Japanese population: matched case-control and cohort studies*. Allergology International, 2021. **70**(3): p. 335-342 .19
- Tennis, P. and R.S. Stern, *Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study*. Neurology, 1997. **49**(2): p. 542-546 .20

- Chung, W.-H., S.-I. Hung, and Y.-T. Chen, *Genetic predisposition of life-threatening antiepileptic-induced skin reactions*. Expert Opinion on Drug Safety, 2010. **9**(1): p. 15-21 .21
- Mani, R., et al., *Rashes and other hypersensitivity reactions associated with antiepileptic drugs: a review of current literature*. Seizure, 2019. **71**: p. 270-278 .22
- Bessmertny, O. and T. Pham, *Antiepileptic hypersensitivity syndrome: clinicians beware and be aware*. Current Allergy and Asthma Reports, 2002. **2**(1): p. 34-39 .23
- Talebi, R., et al., *An epidemiological study of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during 2010-2015 at Shahid Faghihi Hospital, Shiraz, Iran*. Iranian Journal of Medical Sciences, 2018. **43**(4): p. 421 .24
- Borrelli, E.P., et al., *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: an analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*. Epilepsia, 2018 .p. 2318-2324 :(12)59 .25
- Sousa-Pinto, B., et al., *Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme drug-related hospitalisations in a national administrative database*. Clinical and translational allergy, 2018. **8**(1): p. 1-10 .26
- Levi, N., et al., *Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis*. Pediatrics, 2009. **123**(2): p. e297-e304 .27
- Wang, L. and X.-L. Mei, *Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 88 Chinese patients*. Chinese medical journal, 2017. **130**(09): p. 1062-1068 .28
- Higgins, J.P. and S. Green, *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2008 .29
- Sanmarkan, A.D., et al., *Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years*. Indian Journal of dermatology, 2011. **56**(1): p. .25 .30
- Clark, A.E., et al., *Delayed admission to a specialist referral center for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis is associated with increased mortality: A retrospective cohort study*. JAAD international, 2021. **4**: p. 10-12 .31
- Amuthavalli, K., *Clinicoetiological study of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis spectrum and the correlation of scorten with prognosis*. 2018, Tirunelveli Medical College, Tirunelveli .32
- Acar, A., et al., *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: 11-year demographic clinical and prognostic characteristics*. Indian Journal of Dermatology, 2022. **67**(1): p. 12 .33
- Abtahi-Naeini, B., et al., *Clinical and epidemiological features of patients with drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Iran: different points of children from adults*. International Journal of Pediatrics, 2022. **2022** .34
- Lebrun-Vignes, B., et al., *Is acetaminophen associated with a risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis? Analysis of the French Pharmacovigilance Database*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2018. **84** .p. 331-338 :(2) .35
- Wetter, D.A. and M.J. Camilleri. *Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2010. Elsevier .36
- Ma, D.H.-K., et al., *Clinical aspects of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications in Taiwan*. Frontiers in Medicine, 2021. **8**: p. 661891 .37
- Perwitasari, D.A., S.A. Febriana, and R.S. Tristiana, *Quality of life of drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) and Stevens-Johnson syndrome (SJS) and/or toxic epidermal necrolysis (TEN) patients*. Patient preference and adherence, 2021: p. 329-335 .38
- Wu, C.-H. and C.-C. Chen, *Correlation between drugedrug interaction-induced Stevens-Johnson syndrome and related deaths in Taiwan*. journal of food and drug analysis, 2016. **30**(1): p. e6 .39

Yoo, H.W., et al., <i>Clinical characteristics of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and</i>	.40
<i>(2)toxic epidermal necrolysis: a single-center study.</i> Asia Pacific Allergy, 2022. 12	
Kim, H.-I., et al., <i>Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic</i>	.41
<i>epidermal necrolysis in 82 adult patients.</i> The Korean journal of internal medicine, 2012.	
.27(2): p. 203	
Su, J.R., et al., <i>Erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal</i>	.42
<i>necrolysis reported after vaccination, 1999–2017.</i> Vaccine, 2020. 38(7): p. 1746-1752	
Naveen, K.N., et al., <i>Retrospective analysis of Steven Johnson syndrome and toxic epidermal</i>	.43
<i>period of 5 years from northern Karnataka, India.</i> Indian Journal of <i>necrolysis over a</i>	
<i>Pharmacology</i> , 2013. 45(1): p. 80	
Yang, M.-S., et al., <i>Direct costs of severe cutaneous adverse reactions in a tertiary hospital in</i>	.44
<i>p. 195 :(1)34 .9Korea.</i> The Korean Journal of Internal Medicine, 201	
Sethuraman, G., et al., <i>Causative drugs and clinical outcome in Stevens Johnson syndrome</i>	.45
<i>(SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap in children.</i> Indian Journal of	
<i>Dermatology</i> , 2012. 57(3): p. 199	
Yang, S.-C., et al., <i>The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal</i>	.46
<i>necrolysis in China.</i> Journal of immunology research, 2018. 2018	
Manvi, S., et al., <i>The clinical characteristics, putative drugs, and optimal management of 62</i>	.47
<i>patients with Stevens-Johnson Syndrome and/or toxic epidermal necrolysis: A retrospective</i>	
<i>observational study.</i> Indian dermatology online journal, 2022. 13(1): p. 23	
Chatproedprai, S., et al., <i>Clinical features and treatment outcomes among children with</i>	.48
<i>Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 20-year study in a tertiary</i>	
<i>referral hospital.</i> Dermatology research and practice, 2018. 2018	
Thakur, V., et al., <i>Factors predicting the outcome of Stevens–Johnson syndrome and toxic</i>	.49
<i>year retrospective study.</i> Indian Dermatology Online Journal, 2021. <i>-epidermal necrolysis: A 5</i>	
.12(2): p. 258	
Jeung, Y.-J., et al., <i>Comparison of the causes and clinical features of drug rash with</i>	.50
<i>& eosinophilia and systemic symptoms and Stevens-Johnson syndrome.</i> Allergy, Asthma	
<i>Immunology Research</i> , 2010. 2(2): p. 123-126	
Zhang, Z., et al., <i>Clinical features, risk factors, and prognostic markers of drug-induced liver</i>	.51
<i>injury in patients with stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis.</i> Indian Journal	
<i>p. 274 :(4)65 .2020 ,of Dermatology</i>	
Gomes, E.R. and P. Demoly, <i>Epidemiology of hypersensitivity drug reactions.</i> Current opinion	.52
<i>in allergy and clinical immunology</i> , 2005. 5(4): p. 309-316	
<i>and new--Hosohata, K., et al., Adverse cutaneous drug reactions associated with old</i>	.53
<i>generation antiepileptic drugs using the Japanese pharmacovigilance database.</i> Clinical Drug	
<i>Investigation</i> , 2019. 39: p. 363-368	
Bohn, J., et al., <i>Patterns in spontaneous adverse event reporting among branded and generic</i>	.54
<i>.Clinical Pharmacology & Therapeutics</i> , 2015. 97(5): p. 508-517 .antiepileptic drugs	
Ordoñez, L., et al., <i>Spontaneous reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal</i>	.55
<i>necrolysis associated with antiepileptic drugs.</i> Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. 19(14): p.	
.2737-2732	
Ihara, H., et al., <i>Decline in plasma retinol in unconjugated hyperbilirubinemia treated with</i>	.56
<i>bilirubin adsorption using an anion-exchange resin.</i> Journal of nutritional science and	
<i>vitaminology</i> , 1998. 44(2): p. 329-336	
Mawson, A.R., I. Eriator, and S. Karre, <i>Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal</i>	.57
<i>necrolysis (SJS/TEN): could retinoids play a causative role?</i> Medical Science Monitor:	
<i>.International Medical Journal of Experimental and Clinical Research</i> , 2015. 21: p. 133	
<i>A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens–Johnson</i> ,Ng, Q.X., et al	.58
<i>.syndrome/toxic epidermal necrolysis.</i> Journal of inflammation research, 2018: p. 135-142	

- Mockenhaupt, M., *Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2009. **7**(2): p. 142-162. .59
- Chen, P., et al., *Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B* 1502 screening in Taiwan*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(12): p. 1126-1133. .60
- Tassaneeyakul, W., et al., *Strong association between HLA-B* 5801 and allopurinol-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population*. Pharmacogenetics and genomics, 2009. **19**(9): p. 704-709. .61