

● مقاله تحقیقی کد مقاله: ۵۵۰

## بررسی فراوانی علل بیماری سرم در کودکان بستری شده در مرکز آموزشی درمانی کودکان مفید ( فروردین ۱۳۸۴ لغایت شهریور ۱۳۸۶ )

### چکیده

**زرمینه:** بیماری سرم (serum sickness) واسکولیت ازدیاد حساسیتی تیپ ۳ می باشد که متعاقب تجویز مواد آنتی ژنیک خارجی ایجاد می شود. در گذشته بیماری سرم اکثراً متعاقب آنتی توکسینهای اسبی ایجاد می شد. اما امروزه بیشترین عامل ایجاد کننده این بیماری، آلرژی دارویی خصوصاً متعاقب مصرف آنتی بیوتیکها بی مانند پنی سیلین است.

**روش کار:** بیست و هشت بیمار مبتلا به بیماری سرم که از فروردین ۱۳۸۴ لغایت شهریور ۱۳۸۶ در بیمارستان کودکان مفید بستری شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به سابقه و زمان تماس با مواد آنتی ژنیک و یافته های بالینی و پاراکلینیکی بیماران از طریق پرسشنامه جمع آوری شد و مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته ها:** از تعداد ۲۸ بیمار مورد مطالعه ۱۷ نفر پسر و ۱۱ نفر دختر بودند. از نظر سنی ۲۴ بیمار (۸۶ درصد) زیر ۵ سال بودند. فاصله زمانی بین شروع علائم بالینی و زمان مصرف ماده آنتی ژنیک در ۲۵ مورد (هشتاد و نه درصد) بین یک تا سه هفته، در ۲ مورد (هفت درصد) کمتر از یک هفته (۳-۴ روز) و در ۱ مورد (چهار درصد) بیشتر از سه هفته (۲۵ روز) بدست آمد. آرتريت در ۳۶٪، تب در ۷۵٪، آرترالژی در ۸۵٪ و بثورات پوستی و آنژیوادم در همه موارد بیماران در زمان یا طول بستری مشاهده گردید. در این مطالعه شایعترین علت تک دارویی و چند دارویی ایجاد کننده بیماری سرم داروی فورازولیدون بود.

**نتیجه گیری:** هر چند بیماری سرم با برنامه های منظم واکسیناسیون که استفاده از آنتی توکسینهای اختصاصی را محدود نموده بطور چشمگیری کاهش یافته، ولی اخیراً واکنش های شبه سرم متعاقب مصرف داروها بخصوص فورازولیدون بطور شایع مشاهده می گردد. با توجه به این فراوانی، توصیه می گردد که از مصرف بی رویه فورازولیدون در کودکان خودداری گردد

**واژه گان کلیدی:** بیماری سرم، واکنش حساسیت تیپ III، آلرژی دارویی

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱۰/۱۷

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۹/۲۴

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۵/۲۹



دکتر رضا شیاری<sup>\*۱</sup>

دکتر رضا غلامیان<sup>۲</sup>

دکتر زهرا چاوش زاده<sup>۳</sup>

دکتر بیژن حاتمیان<sup>۴</sup>

۱- استادیار، فوق تخصص بیماریهای روماتیسمی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دستیار بیماری های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات پزشکی درمانی شهید بهشتی

۳- استادیار، فوق تخصص ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- استادیار، متخصص بیماریهای کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*نشانی نویسنده مسئول: تهران- خیابان شریعتی، بالاتر از حسینیه ارشاد، بیمارستان کودکان مفید، کد پستی ۱۵۴۶۸۱۵۵۱۴ - معاونت آموزشی

تلفن: ۰۲۱-۲۲۲۲۷۰۲۳

نشانی الکترونیکی:

shiareza@yahoo.com

## مقدمه

بیماری های ایجاد کننده تب و راش از قبیل مونونوکلوزیس عفونی، سپسیس، مخلملک، کاوازاکی، و لوپوس اریتماتوی سیستمیک به عنوان فاکتورهای خروج از مطالعه منظور گردید. اطلاعات اولیه شامل مشخصات فردی بیمار، سن، عوامل اتیولوژیک، علائم بالینی، فاصله زمانی بین مصرف ماده آنتی ژنیک و شروع علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی با استفاده از پرونده های بیمارستان استخراج و در هر مورد نیز جدول تهیه و آنالیز آماری صورت گرفت. در مجموع ۲۸ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند

## نتایج

در این مطالعه تعداد ۲۸ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۱۷ نفر پسر و ۱۱ نفر دختر بودند. میانگین سنی بیماران ۳/۵ سال و کوچکترین فرد مورد مطالعه ۱۵ ماهه و بزرگترین آنها ۹ ساله بود. بیشترین مورد بیماری در گروه سنی ۲ تا ۳ سال با ۱۲ مورد (۴۳ درصد) بدست آمد.

جهت تعیین علت ایجاد کننده بیماری سرم، مصرف هر گونه ماده با قدرت آنتی ژنیک در یک ماه اخیر مورد بررسی قرار گرفت. در تمامی موارد بررسی شده، عامل منجر به بستری بیماری سرم متعاقب مصرف دارو به وجود آمده بود. همانگونه که در جدول یک مشاهده می گردد، شایعترین داروی ایجاد کننده بیماری سرم فورازولیدین با ۵ مورد (هجده درصد) بدست آمد. سایر علل به ترتیب شیوع عبارت بودند از: سفیکسیم با چهار مورد (۱۴ درصد) و آموکسی سیلین، کوتریموکسازول، سفالکسین و کوآموکسی کلاهوریک با دو مورد (هفت درصد). در مواردی که علت بیماری سرم متعاقب مصرف دو یا چند دارو ایجاد شده بود نیز ترکیب فورازولیدون به همراه پنی سیلین با دو مورد (هفت درصد) شایعترین علت ایجاد کننده بیماری سرم بود.

فاصله زمانی بین شروع علائم بالینی و زمان مصرف ماده آنتی ژنیک در ۲۵ مورد (هشتاد و نه درصد) بین یک تا سه هفته، در ۲ مورد (هفت درصد) کمتر از یک هفته (۳-۴ روز) و در یک مورد (چهار درصد) بیشتر از سه هفته (۲۵ روز) بدست آمد. مورد اخیر متعاقب مصرف سفالکسین در یک کودک ۲/۵ ساله بود.

آرتريت در ۳۶٪، تب در ۷۵٪، آرتراژی در ۸۵٪ و بثورات پوستی و آنژیوادم در همه موارد بیماران در زمان یا طول بستری مشاهده

بیماری سرم serum sickness و اسکولیت ازدیاد حساسیتی تیپ سوم می باشد که اولین بار در سال ۱۹۰۵ توسط Schick و Pirquet متعاقب درمان بیماران مبتلا به کزاز و دیفتری با آنتی توکسین گزارش گردید [۱]. تظاهرات بالینی در این بیماران شامل: تب، بثورات جلدی، لنفادنوپاتی، آرتراژی و آرتريت بوده و یافته های آزمایشگاهی غیر اختصاصی می باشند. بنابراین تشخیص بیماری سرم براساس شرح حال مصرف ماده ای با خواص آنتی ژنیک و علائم و نشانه های کلاسیک بیماری استوار است [۲]. بیماری سرم معمولاً محدود شونده بوده و در عرض ۷ الی ۱۰ روز بعد از قطع ماده آنتی ژنیک بهبودی حاصل می شود ولی ندرتاً درگیری ارگان های حیاتی مانند قلب و کلیه را نیز دنبال دارد [۳]. از جهت اتیولوژی، بیماری سرم متعاقب تجویز مواد آنتی ژنیک خارجی ایجاد می شود که در گذشته اکثراً سرم هترولوگ (معمولاً اسبی) به عنوان آنتی توکسین، بیماری کلاسیک سرم را ایجاد می کرد. ولی امروزه داروها به خصوص آنتی بیوتیکهای خانواده پنی سیلین عامل اصلی بروز این بیماری محسوب می گردند. به همین دلیل با نام واکنش های شبیه بیماری سرم (serum sickness like reactions) خوانده می شوند که هم از نظر کلینیکی و هم از نظر درمانی مشابه بیماری سرم است [۳و۴].

این مطالعه به منظور تعیین عوامل اتیولوژیک بیماری سرم و همچنین بررسی فراوانی سنی و جنسی، تظاهرات بالینی و یافته های آزمایشگاهی این بیماری از فروردین ۱۳۸۴ لغایت شهریور ۱۳۸۶ در مرکز آموزشی درمانی کودکان مفید انجام گرفته است.

## روش کار

جمعیت مورد مطالعه تمام کودکان مبتلا به بیماری سرم بستری شده در مرکز آموزشی درمانی کودکان مفید از فروردین ۱۳۸۴ لغایت شهریور ۱۳۸۶ بوده و نوع مطالعه توصیفی است. فاکتورهای ورود شامل تمامی کودکان زیر ۱۶ سال که با تشخیص بیماری سرم در بخش روماتولوژی و ایمونولوژی بیمارستان کودکان مفید از فروردین ۱۳۸۴ لغایت شهریور ۱۳۸۶ بستری شده بودند و تشخیص بیماری بر اساس شرح حال تماس اخیر با یک ماده آنتی ژنیک و ایجاد علائم و نشانه های کلاسیک بیماری سرم استوار بوده است. تمام کودکان از جهت سایر علل افتراقی بیماری سرم، مخصوصاً علل عفونی بررسی و هرگونه شک بالینی و یا پاراکلینیکی به هر یک از

بیشترین موارد بیماری سرم متعاقب مصرف داروها ایجاد می شود که پنی سیلین ها بخصوص سفالکوروبه عنوان شایعترین علت آن گزارش شده است [۸-۱۰]. در این مطالعه شایعترین داروی ایجاد کننده بیماری سرم فورازولیدون و بعد از آن سفیکسیم بود. در بررسی هایی که توسط نویسندگان این مقاله انجام گرفته تنها یک گزارش در سال ۱۹۷۸ توسط مارتین ولف و همکارش وجود داشته که در آن به دو مورد بیماری سرم متعاقب مصرف فورازولیدون اشاره شده است [۱۱]. مارتین ولف و همکارش، تارتازین موجود در برخی از ترکیبات فورازولیدون را عامل بیماری سرم می دانستند. تارتازین (تری سدیم ۳- کربوکسی ۵-هیدروکسی ۱-پی-سولفونیل ۴-پی-سولفونیل آذوپیرازول) متداول ترین و در عین حال ارزاترین افزودنی رنگ زا در صنعت غذایی و دارویی محسوب می گردد. واکنشهای آلرژیک نیز متعاقب مصرف تارتازین گزارش گردیده است [۱۲].

یکی از علل واکنش های شبه سرم که متعاقب مصرف داروهای غیر پروتئینی به صورت متداول ایجاد میگردد نقش هاپتن ها است. هاپتن ها مولکول های کوچکی هستند که خود فی نفسه، نقش آنتی ژنیک ندارند. اما این مولکول ها قابلیت اتصال به پروتئین هایی را در سرم دارند. این پروتئین ها پس از اتصال به هاپتن خاصیت تحریک سیستم ایمنی را به دست می آورند. یکی از محتمل ترین مکانیسم های ایجاد کننده بیماری سرم یا بهتر است بگوییم، بیماری شبه سرم متعاقب مصرف فورازولیدون، نیز احتمالاً همین باشد [۸، ۱۳]. از طرفی دیگر، بسیاری از مطالعات اخیر، فورازولیدون را دارویی موثر در درمان هلیکوباکتریلوری مقاوم به درمان معرفی نموده اند [۱۴-۱۶]. این خود دلیل دیگری بر کثرت مصرف فورازولیدون در سالهای اخیر و توجه کننده آمار بالای فراوانی این دارو در ایجاد بیماری سرم در این مطالعه است.

علائم بیماری سرم معمولاً بین یک تا سه هفته بعد از تماس با ماده آنتی ژنیک تظاهر پیدا می کند و در موارد از قبل حساس شده، می تواند در عرض ۱ الی ۳ روز نیز ایجاد شود [۱۷]. در این مطالعه نیز فاصله زمانی بین شروع علائم بالینی و زمان مصرف ماده آنتی ژنیک در ۲۵ مورد (هشتادو نه درصد) بین یک تا سه هفته، در دو مورد (هفت درصد) کمتر از یک هفته (۳-۴ روز) و در یک مورد (چهار درصد) بیشتر از سه هفته (۲۵ روز) بود.

در بیماران سرمی، لکوسیتوزیس و ترومبوسیتوزیس وجود دارد. کمپلمانهای سرم (C3, C4) نیز در اغلب موارد بیماری سرم کاهش یافته و میزان ESR افزایش می یابد [۱۷, ۱۸]. در مطالعه حاضر نیز در ۱۳ مورد (چهل و شش درصد) لکوسیتوزیس (با توجه

گردید. سیزده بیمار راش کهیری، ۹ بیمار راش های ماکولوپاپول و یا پورپوریک، و شش بیمار راش هایی شبیه اریتم مولتی فورم داشتند. لنفادنوپاتی در هیچکدام از بیماران وجود نداشت. در ۱۳ مورد (چهل و شش درصد) لکوسیتوزیس با توجه به سن و جنس مشخص شد ولی باقی بیماران دارای شمارش گلبول سفید طبیعی بودند. لکوپنی در هیچ یک از بیماران این مطالعه یافت نگردید. درسه بیمار (۱۱٪) پلاکت بیشتر از حد نرمال بود و در یک مورد (۴٪) ترومبوسیتوپنی وجود داشت.

سرعت رسوب گلبول های قرمز (ESR) در ۲۵ بیمار انجام شد که ۱۹ مورد (۷۶٪) بالاتر از حد طبیعی با توجه به سن و ۶ مورد (۲۴٪) نیز دارای ESR نرمال بودند. آنالیز ادراری در تمام موارد انجام شده بجز در یک مورد که ۵-۶ گلبول قرمز وجود داشت در سایر موارد طبیعی بود. اکوکاردیوگرافی برای چهار بیمار انجام شد که یک مورد آن مؤید افیوژن پریکارد بود. بررسی کمپلمان ها (C3, C4, CH50) در ۲۴ بیمار انجام شد که در ۴ مورد طبیعی ولی در بیست مورد کاهش یافته بود.

متوسط مدت زمان بستری در این بیماران حدود ۳ روز، حداقل مدت بستری یک روز و حداکثر ۵ روز بود. غالب موارد درمان حمایتی بوده ولی در ۵ مورد جهت درمان از استروئید سیستمیک استفاده شد. تمام بیماران با حال عمومی خوب مرخص گردیدند و در پی گیری های انجام شده به صورت سرپایی موردی از موربیدی و یا مورتالیتی مشاهده نگردید.

## بحث

در این مطالعه، ۲۸ کودک که متعاقب بیماری سرم از فروردین ۱۳۸۴ لغایت شهریور ۱۳۸۶ در مرکز آموزشی درمانی کودکان مفید بستری شده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این تعداد ۱۷ نفر پسر بودند که نشان دهنده شیوع بیشتر ۱،۵ برابر بیماری سرم در جنس مذکر در این مطالعه است. این شیوع جنسی با آمارهای داده شده در بزرگسالان متفاوت است [۵/۶]، لیکن برای قضاوت قطعی به تعداد نمونه های بیشتری نیاز است.

هر چند بیماری سرم محدود به سن خاصی نیست ولی برخی مطالعات شیوع سنی بیماری سرم را در دوران کودکی بیشتر و عده ای دیگر آن را در زیر ۱۰ سال نادر گزارش کرده اند [۶/۷]. در مطالعه ما از نظر سنی ۲۴ بیمار (۸۶ درصد) زیر ۵ سال بودند و بیشترین مورد بیماری در گروه سنی ۲-۳ سال با ۱۲ مورد (۴۳ درصد) بدست آمد که خود نشان دهنده شیوع قابل توجه بیماری در گروه سنی زیر ۵ سال است.



ایجاد گردیده بود.

در مجموع بایستی اذعان نمود که هر چند بیماری سرم با برنامه های منظم واکسیناسیون که استفاده از آنتی توکسینهای اختصاصی را محدود نموده، بطور چشمگیری کاهش یافته، ولی اخیرا واکنش های شبه سرم متعاقب مصرف داروها بخصوص فورازولیدون بطور شایع مشاهده می گردد. با توجه به این فراوانی، توصیه می گردد که حتی المقدور از مصرف بی رویه فورازولیدون در کودکان خودداری گردد.

به سن و جنس ) و در بقیه موارد ( پنجاه و چهار درصد ) شمارش گلبول سفید طبیعی بود . در یک مورد ترومبوسیتوپنی (۴درصد) و در ۳مورد (۱۱درصد) ترومبوسیتوز وجود داشت .

ارزیابی ESR در ۲۵ مورد انجام شد که ۱۹ مورد (۷۶٪) آن بالاتر از حد طبیعی با توجه به سن و ۶ مورد (۲۴٪) نیز ESR نرمال گزارش گردید. بررسی کمپلمان ها در ۲۴ بیمار انجام شد که ۴ مورد طبیعی و ۲۰ مورد کاهش یافته بود. اکوکاردیوگرافی در یک مورد موید افیوژن پریکارد بود که مورد اخیر متعاقب مصرف فورازولیدون

**توزیع فراوانی عوامل اتیولوژیک بیماری سرم در کودکان بستری شده در بیمارستان مفید از فروردین ۱۳۸۴ لغایت شهریور ۱۳۸۶**

| درصد | فراوانی | عوامل اتیولوژیک                 |
|------|---------|---------------------------------|
| ۱۸٪  | ۵       | فورازولیدون                     |
| ۱۴٪  | ۴       | سفیکسیم                         |
| ۷٪   | ۲       | سفالکسین                        |
| ۷٪   | ۲       | آموکسی سیلین                    |
| ۷٪   | ۲       | کوآتریموکسازول                  |
| ۷٪   | ۲       | کوآموکسی کلاو                   |
| ۷٪   | ۲       | فورازولیدون+پنی سیلین           |
| ۴٪   | ۱       | پنی سیلین                       |
| ۴٪   | ۱       | اریترومایسین                    |
| ۴٪   | ۱       | لوامیزول                        |
| ۴٪   | ۱       | فورازولیدون+کوآتریموکسازول      |
| ۴٪   | ۱       | فورازولیدون+آمپی سیلین          |
| ۴٪   | ۱       | آموکسی سیلین+ سفالکسین          |
| ۴٪   | ۱       | آموکسی سیلین+کوآتریموکسازول     |
| ۴٪   | ۱       | کوآموکسی کلاو +سفیکسیم          |
| ۴٪   | ۱       | کوآموکسی کلاو + پنی سیلین+بروفن |

مراجع

- 1- Von Pirquet C, Schick B. *Die Serumkrankheit*. Vienna: Franz Deuticke; 1905. (Translated into English by Schick in 1927.)
- 2- Thomas J, Lawley A *prospective clinical and immunologic analysis of patients with Serum Sickness*, *N Eng J med* 1984 ; 311: 1407-13.
- 3- Yerushalmi J, Zvulunov A, Halevy S: *Serum sickness-like reactions*. *Cutis* 2002, 69:395-7.
- 4- Erffmeyer, JE. *Serum sickness*. *Ann Allergy* 1986; 56:105.
- 5- Berman BA, Ross RN. *Acute serum sickness*. *Cutis*. Nov 1983;32(5):420, 422.
- 6- Suwansrinon, K, Jaijareonsup, W, Wilde, H, et al. *Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101:206.
- 7- Vial T, Pont J, Pham E, et al. *Cefaclor-associated serum sickness-like disease: eight cases and review of the literature*. *Ann Pharmacother*. Jul-Aug 1992;26(7-8):910-4.
- 8- King, B, Geelhoed, G. *Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: The role of cefaclor in serum sickness-like reactions*. *J Paediatr Child Health* 2003; 39:677.
- 9- Heckbert SR, Stryker ws, Coltin kl, et al, *Serum Sickness in children after antibiotic exposure :estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organisation population*, *Am J Epidemiol* 1990;132: 336-342.
- 10- Lawley TJ, Bielory L, Gascon p, et al: *A prospective clinical and immunological analysis of patients Serum Sickness*. *New Engl J Med* 1984; 311: 1407-13.
- 11- Martin S, Wolfe AND Austin L. Moede. *Serum sickness with furazolidone*. *J Trop Med Hyg* 1978; 762-765.
- 12- Rajvee J, Meenakshi B, and Nidhi S. *Eelectrochemical studies on a pharmaceutical Azo Dye: Tartazine* *Ind Eng Chem Res* 2003; 42.243-247.
- 13- Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. *Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility*. *J Pediatr*. Nov 1994;125 (5 Pt 1):805-11.
- 14- Roghani HS, Massarrat S, Shirekhoda M, Butorab Z. *Effect of different doses of furazolidone with amoxicillin and omeprazole on eradication of Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:778-782.
- 15- Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L, Maev I, Ganskaya Z. *Furazolidone based triple 'rescue therapy' vs. quadruple 'rescue therapy' for the eradication of Helicobacter pylori resistant to metronidazole*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1277-1282.
- 16- Wong WM, Wong BC, Lu H, Gu Q, Yin Y, Wang WH, Fung FM, Lai KC, Xia HH, Xiao SD, Lam SK. *One-week omeprazole, furazolidone and amoxicillin rescue therapy after failure of Helicobacter pylori eradication with standard triple therapies*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 793-798.
- 17- Heckbert SR, Stryker WS, Coltin KL, Manson JE, Platt R. *Serum sickness in children after antibiotic exposure: estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population*. *Am J Epidemiol*. Aug 1990; 132(2): 336-42.
- 18- Kojis F G. *Serum sickness and anaphylaxis: Analysis of cases of 6211 patients treated with horse serum for various infectious*, *Am. J. Dis. Child* 1942; 64:93-143 1942;64:93-113.

