

داپسون و کاربردهای آن در درمان بیماریهای پوست

دکتر حسین طباطبایی^۱، دکتر مهران حیدری سراج^۱

۱- متخصص پوست، مرکز آموزش و پژوهش بیماریهای پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

حال حاضر پس از جذام بیشترین موارد کاربرد داپسون در درمان برخی از بیماریهای نادر و کمتر شایع پوست است. در این مقاله مروری سعی شده است که تا حد امکان اطلاعات جامعی در مورد مکانیسم عمل، فارماکوکینتیک، کاربردها، عوارض و راههای پیشگیری و درمان عوارض ناشی از داپسون ارائه گردد.

واژه‌های کلیدی: داپسون، جذام، G6PD

داپسون برای اولین بار به عنوان یک داروی ضدباکتری به جامعه پزشکی معرفی گردید اما پس از مدتی مشخص گردید که تاثیر آن بر باکتری‌ها از سایر سولفونامیدها کمتر است. تاثیر این دارو در درمان بیماری سل نیز چندان رضایتبخش نبود. با وجود این، داپسون سالهاست که به عنوان داروی اصلی در درمان بیماری جذام مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو همچنین در پروفیلاکسی و درمان مالاریا و بعضی دیگر از بیماریهای انگلی نیز موثر است. در

مقدمه

از سال ۱۹۴۱ که اولین بار داروی دی آمینودی فنیل سولفون (DDS) (شکل ۱) با نام تجاری Promine در مرکز جذام کارویل امریکا جهت درمان بیماری جذام معرفی گردید، خواص این داروی موثر که بعداً با نام ژنریک داپسون وارد بازار شد کمتر شناخته شده بود و تقریباً منحصراً جهت درمان جذام بعنوان مونوتراپی تجویز می‌شد. از سال ۱۹۸۲ که داپسون به همراه ریفامپیسین و کلوفازیمین به عنوان درمان چند دارویی جذام توسط سازمان بهداشت جهانی توصیه گردید، بتدریج اثرات ایمونومدولاتور آن کشف و اثرات مثبت آن در درمان بیماریهای التهابی خصوصاً در زمینه درماتولوژی و روماتولوژی بطور کلینیکی هم اثبات گردید. از آن زمان تاکنون داپسون بعنوان درمان انتخابی در نزدیک به ۱۰ درمان‌توز مورد استفاده قرار گرفته و در بیش از ۵۰ درمان‌توز به عنوان درمان رده دوم، درمان کمکی و یا یکی از درمانهای

مؤثر به کار رفته است (۱). تجویز روزافزون داپسون در درمان درماتوزها توسط متخصصین پوست و عدم دسترسی به داروی فوق در داروخانه‌ها و اینکه منحصراً در مراکز جذام یافت می‌شود و محدودیت تهیه آن از خارج کشور که منحصراً جهت مجذومین وارد می‌شود ما را بر آن داشت تا با تدوین مقاله‌ای با استفاده از تجربیات و مآخذ علمی ضمن آشنایی بیشتر همکاران با این دارو، با توجه مسئولین محترم وزارت بهداشت نسبت به تهیه داپسون و پخش در داروخانه‌های تخصصی اقدام شود.

مکانیسم عمل

۱- اثر ضد میکروبی: داپسون نیز نظیر سایر سولفونامیدها با مهار تولید اسید فولیک از پارا آمینوبنزوئیک اسید دارای اثر باکتریوستاتیک است (۲). این دارو بر باکتریهای زیادی موثر است اما تاثیر آن از سایر سولفونامیدها کمتر است. داپسون بر روی پلاسمودیوم، پنوموسیستیس کاریینی و لیشرمانیا نیز موثر است. مکانیسم اثر داپسون بر لیشرمانیا احتمالاً از طریق مهار تولید جدار فسفولیپیدی انگل است (۳).

مؤلف مسئول: دکتر حسین طباطبایی - تهران، خیابان طالقانی، شماره ۷۹، کدپستی ۱۴۱۶۶

۲- تاثیر بر درماتوزها: اکثر بیماریهایی که به داپسون پاسخ می دهند دارای وجوه مشترکی هستند که دخالت لکوسیت های پلی مورفونوکلر و کمپلکس ایمنی در پاتوژن آنها می باشد. با وجود این، مکانیسم عمل داپسون توسط این امر به تنهایی قابل توجیه نیست (۱). داپسون تولید واسطه های بالقوه مخرب اکسیژن مخصوصاً رادیکال هیدروکسیل را از طریق سیستم $\text{Myeloperoxidase (MPO)} - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{Halide}$ در نوتروفیل ها مهار می کند (۴، ۵). داپسون احتمالاً از طریق جمع آوری واسطه های اکسیژن و مهار سیستم $\text{MPO} - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{Halide}$ مانع غیرفعال شدن آلفا-۱-آنتی تریپسین می گردد (۶). این دارو شاید به دلیل تاثیر مستقیم بر روی آنتی بادی، باعث مهار اتصال نوتروفیلها به آنتی بادی متصل به غشاء پایه در بیماریهای با واسطه آنتی بادی گردد (۷). داپسون باعث مهار چسبندگی لکولیت ها با واسطه انتگرین می شود و شاید این امر باعث مهار انفیلتراسیون پلی مورفونوکلرها در درماتوزهای نوتروفیلی گردد (۸). مصرف موضعی هیدروکسیل آمین داپسون، یکی از متابولیت های داپسون، تجمع لکوسیت های پلی مورفونوکلر را در پوست افراد سالم به دنبال مصرف لوکوترین B4 مهار می کند (۹). داپسون در شرایط آزمایشگاهی باعث مهار پاسخ لنفوسیت ها به لکتین میتوژن و فیتوهم آگلوتینین می گردد و تاثیر احتمالی آن بر روی کمپلمان و آنزیمهای لیزوزومی نیز نشان داده شده است (۶).

فارماکوکینتیک (۱۰)

داپسون تقریباً بطور کامل از لوله گوارش جذب می شود و پس از ۲ تا ۸ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می رسد. پس از ۸ روز تجویز روزانه، غلظت پلاسمایی داپسون به وضعیت Plateau می رسد. پس از یک دوز ۱۰۰ میلی گرمی داپسون، غلظت آن در پلاسما به ۰/۵ میکروگرم

در میلی لیتر می رسد که به مراتب از حداقل غلظت مهارکنندگی میکوباکتریوم لپرا (۰/۰۰۳ میکروگرم در میلی لیتر) بیشتر است. تقریباً ۵۰ تا ۸۰ درصد داپسون موجود در گردش خون به پروتئین های پلاسما متصل می شود، در حالی که ۱۰ درصد شکل منواسیتل آن بصورت متصل به پروتئین های پلاسما انتقال می یابد. داپسون در سراسر بدن پخش می شود ولی تمایل دارد که در عضله و پوست، مخصوصاً کبد و کلیه تجمع یابد. مقادیر اندکی از دارو ۳ تا ۵ هفته پس از قطع درمان در این اعضا باقی می ماند.

داپسون تحت چرخه روده ای کبدی قرار دارد، در بزاق و شیر ترشح می شود و از جفت عبور می کند. نیمه عمر آن بین ۱۰ تا ۸۰ ساعت است. داپسون در سیستم اعصاب مرکزی نیز یافت شده است. داپسون در کبد از دو طریق متابولیزه می شود، استیلاسیون پلی مورفیک که در سیتوزول صورت می گیرد و هیدروکسیلاسیون که در رتیکولوم آندوپلاسمیک هپاتوسیت ها انجام می شود. متابولیت اصلی داپسون، هیدروکسیل آمین داپسون است. این متابولیت باعث مت-هموگلوبینمی و همولیز ناشی از داپسون می گردد. داپسون عمدتاً از طریق ادرار دفع می شود که تنها ۲۰ درصد آن بصورت داروی تغییر شکل نیافته است. به همین دلیل دوز دارو در نارسایی کلیه باید کاهش یابد.

پروبنسید دفع کلیوی داپسون را مهار می کند و ریفاپیسین کلیرانس پلاسمایی آن را افزایش می دهد. تجویز همزمان تری متوپریم با داپسون باعث افزایش میزان هر دو دارو در پلاسما می گردد. داپسون از اثر ضدالتهابی کلوفازیمین می کاهد.

عوارض جانبی

علائم عمومی ناشی از داپسون عبارتند از: تهوع، استفراغ، خستگی، سرگیجه، ضعف، حالت های عصبی، تنگی نفس و سردرد.

خونی: آثار جانبی داپسون بر روی گلبول‌های قرمز و سفید به صورت وابسته به دوز وایدیوسنکراتیک بروز می‌کند. درجات مختلفی از همولیز وابسته به دوز و مدت هموگلوبینی از شایعترین عوارض جانبی داپسون بحساب می‌آیند و در اکثر افرادی که دوز بالای ۲۰۰ میلی‌گرم دریافت می‌کنند مشاهده می‌گردد. دوزهای زیر ۱۰۰ میلی‌گرم داپسون باعث همولیز قابل ملاحظه‌ای نمی‌گردد، اما افرادی که کمبود آنزیم گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) دارند ممکن است با دوزهای بالاتر از ۵۰ میلی‌گرم در روز دچار همولیز شوند. همولیز در کودکان، افراد مسن و سیاهپوستان بیشتر دیده می‌شود (۱۰). در یک مطالعه برای جلوگیری از همولیز ناشی از داپسون در درمان طولانی مدت درمانیت هرپتی فرم، از ۸۰۰ واحد ویتامین E و ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C استفاده شد که توانست اندکی از میزان همولیز بکاهد (۱۱).

آزمونهای روتین G6PD ممکن است نتواند خانمهای هتروزیگوت را شناسایی نمایند، بنابراین در زنانی که احتمال کمبود G6PD در آنها زیاد است انجام آزمون کمی G6PD پیش از شروع داپسون توصیه می‌شود (۱۲). آگرانولوسیتوز به صورت یک واکنش ایدیوسنکراتیک به ندرت همراه داپسون به تنهایی گزارش شده است. بیشتر گزارشها در مورد استفاده داپسون به همراه داروی دیگری جهت پروفیلاکسی مالاریا بوده است و به تجربه ما به دنبال درمان جذام و بیماریهای پوستی نادر است. هر چند موارد نادری هم که اتفاق افتاد خوشبختانه با تدابیر پزشکی همگی بهبود یافتند. آگرانولوسیتوز معمولاً بدنبال قطع داپسون خود بخود محدود می‌شود، اما مرگ و میر به دنبال آن گزارش شده است. آتمی آپلاستیک به دنبال مصرف داپسون گزارش شده است (۱۳).

پوستی: بثورات جلدی و خارش ممکن است پدید آیند. واکنشهای تشدید حساسیتی جدی بندرت پدید می‌آیند و عبارتند از: بثورات ماکولوپاپولر، درمانیت اکسفولیاتیو، نکرولیز توکسیک اپیدرم (TEN) و سندرم

Steven-Johnson. بثورات دارویی ثابت واریتم مولتی فرم نیز به دنبال مصرف داپسون گزارش شده است (۱۴). در بیماران سبزه‌روی ایرانی مواردی از هیپریگماتاسیون به دنبال مصرف داپسون مشاهده شد.

سندرم داپسون: یک واکنش تشدید حساسیت نادر است که از زمان ارائه درمان چند دارویی جذام بر میزان بروز آن افزوده شده است، هر چند که به دنبال تجویز داپسون در درمان سایر بیماریهای پوستی نیز دیده می‌شود (۱۵، ۱۶). این واکنش در ۶ هفته اول شروع درمان و حتی بدنبال تجویز دوزهای پایین داپسون بروز می‌کند. بیشترین مورد استعمال داپسون پس از جذام در درمان درمانیت هرپتفرم است، اما شیوع این سندرم در درمانیت هرپتی فرم (DH) چندان زیاد نیست. این واکنش احتمالاً بعلت متابولیتهای داپسون که بصورت هاپتن (hapten) عمل می‌کنند و باعث تشکیل آنتی‌بادی می‌گردند پدید می‌آید. معمولاً بیماران پس از قطع داپسون بهبود می‌یابند، هر چند که ۱۱ درصد مورتالیتیه در مورد این سندرم گزارش شده است ولی در تجربیات ۲۰ ساله ما هیچگونه فوتی مشاهده نشد. مهمترین علت مرگ، نارسایی کبدی است. علائم آن عبارتند از: بثورات جلدی که در تمامی موارد وجود دارد، لنفادنوپاتی، تب، زردی و ائوزینوفیلی (۱۰). بنابراین باید در هر بیماری که طی دوماه اول درمان با داپسون دچار بثورات جلدی و اختلال آزمونهای عملکرد کبد می‌گردد به فکر این سندرم باشیم. درمان این سندرم توسط کورتیکواستروئیدهای خوراکی یا تزریقی صورت می‌گیرد و به دلیل خطر بروز هیپوتیروئیدی، انجام آزمونهای تیروئید ۳ ماه پس از بهبود توصیه می‌گردد (۱۶).

سایر عوارض جانبی: آتروفی عصب اپتیک و تخریب دائمی شبکیه به دنبال مسمومیت حاد یا تحت حاد با داپسون گزارش شده است. احساس مزه شیرین در دهان به دنبال مصرف داپسون در یک بیمار مبتلا به پمفیگوتید سیکاتریسیل گزارش گردیده است (۱۰).

تأثیر بر وضعیت شعوری: پسکوز در جذامیانی که توسط داپسون درمان شده‌اند گزارش شده اما نقش داپسون در ایجاد آن روشن نشده است. واکنشهای مانیک-دپرسیو در دو بیمار که به دلیل بیماری پوستی داپسون مصرف می‌کردند گزارش شده است. به نظر می‌رسد که این واکنشها بصورت ایدیوسنکراتیک نسبت به داپسون بروز کنند (۱۰).

تأثیر بر سیستم اعصاب: نوروپاتی ناشی از داپسون معمولاً بدنبال مصرف مقادیر بالای دارو بمدت طولانی بروز می‌کند. در تمامی موارد نوروپاتی، ضعف حرکتی و در تعداد کمی اختلالات حسی مشاهده می‌شود (۱۷). تشخیص افتراقی نوروپاتی ناشی از جذام با نوروپاتی ناشی از مصرف داپسون گاه بسیار مشکل است. اکثر آنها ظرف چند ماه پس از قطع دارو بهبود می‌یابند و شروع درمان با سولفاپیریدین مانع بهبود نمی‌گردد. اولین علامت درگیری، ضعف عضلات دست است (۲۴). در یک بیمار مبتلا به پمفیگوس فولیاسه در مطب مدت کوتاهی پس از شروع داپسون، علائم نوروپاتی حرکتی بروز کرد. هیپوآلبومینمی احتمالاً به دلیل کاهش تولید و یا افزایش کatabولیسم آلبومین و همچنین به دنبال سندرم نفروتیک گزارش شده است (۱۰). آنوزینوفیلی ریه، فتوسنسیتیویتی، زردی به دنبال کلتاز و حتی پرفوراسیون کیسه صفرا به دنبال مصرف داپسون گزارش شده‌اند (۱۰، ۱۸، ۱۹ و ۲۰).

داپسون در مطالعه بر روی حیوانات کارسینوژن بوده است اما در ۱۰۵۰۰ نفر بیمار مجذوم ایران از سال ۱۳۵۹ تاکنون دلیلی بر افزایش بروز سرطان مشاهده نشد.

موارد احتیاط و مراقبتهای ضروری

داپسون نباید به بیماران مبتلا به آنمی شدید و پورفیری تجویز گردد. پورفیری کاذب بدنبال مصرف داپسون نیز گزارش شده است. منافع درمان جذام توسط داپسون در زمان بارداری بر عوارض آن می‌چربد و مصرف ۵ میلیگرم

اسید فولیک روزانه طی این مدت توصیه می‌شود. تجویز داپسون در مادران شیرده ممنوع است اما در اکثر موارد، درمان جذام در این بیماران ادامه می‌یابد (۱۰). در افراد حساس نسبت به سولفونامیدها نباید مصرف شود.

شمارش کامل گویچه‌های خون (CBC)، شمارش پلاکتها، شمارش رتیکولوسیت‌ها، آزمایشهای عملکرد کبد، BUN، کراتینین، آزمایش کامل ادرار و G6PD (در بیماران آسیایی، مدیترانه‌ای و آفریقایی‌الاصل) باید قبل از شروع دارو درخواست گردند. CBC ماه اول هر هفته، پس از آن تا ۶ ماه بصورت ماهانه و بعد از آن هر ۶ ماه چک گردد (۲۲، ۲۱). شش هفته پس از درمان با دوز ۱۵۰ میلیگرم، هموگلوبین ۲ گرم افت می‌کند و درصد رتیکولوسیت‌ها متناسب با آن افزایش می‌یابد. پس از ۳ ماه هموگلوبین مجدداً افزایش می‌یابد اما به میزان اولیه خود نمی‌رسد و تقریباً یک گرم پایین‌تر از مقدار اولیه باقی می‌ماند.

تجویز داپسون در افراد مسن یا افرادی که مشکل قلب و ریه دارند باید با دوز کمتری صورت گیرد. بررسی دوره‌ای فونکسیون کبد به دلیل گزارشهایی مبنی بر هپاتیت ضروری است. فونکسیون کلیه‌ها و آزمایش کامل ادرار باید دو بار در سال مورد ارزیابی قرار گیرند (۲۲).

کاربردهای داپسون

داپسون دارویی است که بعنوان یک آنتی‌بیوتیک مگر در درمان جذام چندان با اقبال روبرو نشد. اما از این دارو در پروفیلاکسی مالاریا، پروفیلاکسی و درمان پنوسیتیس کارینی در بیماران مبتلا به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) و لیشرمانیا استفاده می‌شود. داپسون به دلیل اثر ضدالتهابی که بر روی بسیاری از درماتوزهای نوتروفیلیک دارد بسیار مورد توجه قرار گرفته است. همچنین این دارو در درمان بسیاری از بیماریهای داخلی نظیر پورپورا ترمبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (ITP)، آسم مقاوم به درمان،

لوپوس سیستمیک اریتماتو (SLE)، آرتریت روماتوئید، آرتریت تمپورال بعنوان داروی Steroid Sparing و بسیاری موارد دیگر به کار می‌رود (۲۴، ۲۳).

جذام

داپسون برای اولین بار در سال ۱۹۴۱ جهت درمان جذام در Carville ایالات متحده مورد استفاده قرار گرفت. از آن زمان تاکنون پایه اصلی درمان بیماران مبتلا به این بیماری را تشکیل می‌دهد. داپسون با دوز ۱۰۰ میلیگرم در هر دو رژیم درمانی توصیه شده توسط سازمان بهداشت جهانی جهت درمان بیماران پرباسیل (سه دارویی) و کم باسیل (دو دارویی) شرکت دارد. رژیم درمانی جهت بیمارانی که تحت عنوان نامعین، TT یا BT طبقه‌بندی می‌شوند (کم باسیل) به شرح زیر است:

- ریقامپسین ۶۰۰ میلیگرم یک بار در ماه تحت نظارت
 - داپسون ۱۰۰ میلیگرم روزانه بدون نظارت
- درمان به مدت ۶ ماه ادامه می‌یابد هر چند که جذام‌شناسان هندی ادامه درمان تا ۱۲ ماه را توصیه می‌کنند.
- رژیم درمانی جهت بیماران اسمیر مثبت (پرباسیل) یا انواع BT, BB, BL, LL که بیش از ۱۵ ضایعه جلدی دارند یا تخریب وسیع اعصاب در آنها مشاهده می‌شود و یا موارد عود بیماران پرباسیل بشرح زیر است:

- ریقامپسین ۶۰۰ میلیگرم یک بار در ماه تحت نظارت
- داپسون ۱۰۰ میلیگرم روزانه بدون نظارت
- کلوفازیمین ۵۰ میلیگرم روزانه (یا ۱۰۰ میلیگرم یک بار در میان) و ۳۰۰ میلیگرم یکبار در ماه تحت نظارت

درمان به مدت ۱۲ ماه ادامه می‌یابد (۲۷، ۲۶، ۲۵).

درماتیت هرپتی فرم

داپسون متداولترین و مؤثرترین درمان درماتیت هرپتی فرم (DH) بحساب می‌آید. پاسخ به دوز کافی دارو به سرعت ظاهر می‌گردد. در اکثر موارد خارش و سوزش

ظرف ۱۲ تا ۲۴ ساعت مرتفع می‌گردد و پس از ۴۸ ساعت بروز ضایعات جدید متوقف می‌گردد (۲۲).

دوز اولیه جهت شروع درمان ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلیگرم در روز است. اکثر بیماران جهت کنترل علائم به دوزی معادل ۵۰ تا ۲۰۰ میلیگرم در روز نیاز پیدا می‌کنند. بیمار باید توسط کمترین دوزی که بیماری وی را کنترل می‌کند درمان شود. بعضی از بیماران حتی با ۲۵ میلیگرم در روز کنترل می‌شوند. بروز ضایعات جدید در بعضی از بیماران ادامه می‌یابد و حتی افزایش قابل ملاحظه در دوز دارو باعث پاک شدن آنها نمی‌گردد. بیمارانی که هر دو تا چهار هفته یک تا دو ضایعه جدید پیدا می‌کنند به اندازه کافی کنترل شده‌اند و از افزایش دوز دارو سود نمی‌برند. در صورت قطع دارو ضایعات ظرف چند ساعت تا چند روز عود می‌کنند.

با کاهش میزان گلوتن در غذا شاید بتوان از دوز داپسون در این بیماران کاست. داپسون تاثیری بر روی اختلالات روده‌ای بیماران مبتلا به DH ندارد (۲۸). مصرف ایندومتاسین توسط بیماران مبتلا به DH باعث افزایش نیاز آنها به داپسون می‌شود (۲۹).

بیماری IgA خطی، بیماری تاوولی مزمن اطفال

این بیماری بخوبی به داپسون پاسخ می‌دهد. درمان در بزرگسالان با ۲۵ تا ۵۰ میلیگرم در روز آغاز می‌گردد و با توجه به پاسخ درمانی به ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلیگرم در روز افزایش می‌یابد، تا زمانی که بیمار احساس راحتی کند. در کودکان دوز شروع جهت درمان ۰/۵ میلیگرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن است که بصورت ۲۵ میلیگرم یک روز در میان یا کمتر تجویز می‌گردد و بتدریج تا دستیابی به پاسخ تا دوز یک میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و یا کمی بیشتر افزایش می‌یابد. در صورت عدم پاسخ به درمان با داپسون می‌توان کورتیکواستروئیدها را به درمان افزود (۳۰).

Subcorneal pustular dermatosis

داپسون با دوز ۵۰ تا ۱۵۰ میلیگرم در روز درمان انتخابی است در این بیماری پاسخ به درمان کندتر از پاسخ درماتیت هرپتی فرم به داپسون است و اکثر بیماران حداقل پاسخی نسبی به درمان می دهند. برخلاف درماتیت هرپتی فرم در این بیماری اغلب می توان بدون ترس از عود، دارو را قطع کرد (۳۰).

Erythema Elevatum Diutinum

درمان با داپسون در بعضی از بیماران با پاسخ درماتیک همراه است (۳۱). علائم عمومی و ضایعات پوستی به سرعت به داپسون پاسخ می دهند. دوز درمانی معمولاً ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلیگرم در روز است (۳۲، ۳۳). پاسخ این بیماری به داپسون در بیماران آلوده به HIV نیز گزارش شده است (۳۴). در صورت بروز ندولهای فیروئیک درمان با داپسون مؤثر نخواهد بود (۳۵).

پانیکولیت ناشی از کمبود آلفا-۱-آنتی تریپسین

داپسون در درمان پانیکولیت ناشی از کمبود آلفا-۱-آنتی تریپسین هتروزیگوت با دوز ۱۵۰ میلیگرم در روز به عنوان درمان انتخابی مطرح گردیده است و به عنوان درمان نگهدارنده همزمان با آلفا-۱-آنتی تریپسین در بیماران هموزیگوت نیز تجویز می گردد (۳۶، ۳۷).

پمفیگوئید لوکالیزه

پمفیگوئید لوکالیزه گروهی از بیماریهای تاولی نظیر سیکاتریسیل پمفیگوئید (سطوح مخاطی)، پمفیگوئید لوکالیزه وولو اطفال، پمفیگوئید پره تیسیال، پمفیگوئید مزمن لوکالیزه Brunsting-Perry، پمفیگوئید دیس هیدروزوفر و پمفیگوئید وژتان را شامل می گردد. درمان انتخابی در تمامی واریتهای مختلف بالینی پمفیگوئید لوکالیزه داپسون با دوز ۷۵ تا ۲۰۰ میلیگرم در روز است (۳۸، ۳۹). در یک مطالعه ۷۱ درصد بیماران در کمتر از ۱۲ هفته به درمان اولیه

با داپسون پاسخ دادند که در نیمی از آنها پاسخ طی چهار هفته اول مشاهده شد (۴۰).

فاز حاد پمفیگوئید چشمی با دوز ۱۰۰ میلیگرم روزانه ظرف یک تا چهار هفته به داپسون پاسخ می دهد و درمان نگهدارنده ۵۰ میلیگرم یک روز در میان جهت حفظ اثر آن ضروری است (۴۱، ۴۲).

سایر بیماریهای تاولی

پمفیگوس ولگاریس مخصوصاً بیمارانی که ضایعات مشابه DH دارند بخوبی به داپسون پاسخ می دهند (۴۳، ۴۴). داپسون در درمان پمفیگوس فولیاسه اطفال و با دوز ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلیگرم روزانه در بزرگسالان مورد استفاده قرار گرفته است (۴۵). پمفیگوس وژتان نیز با دوز ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلیگرم در روز ظرف ۲ تا ۴ هفته به این دارو پاسخ می دهد (۳۰). پاسخ به داپسون در بیماری پمفیگوئید بولوز به ویژه بیمارانی که جوانترند و در بیوپسی آنها تعداد نوتروفیلها بیش از نوزینوفیل است مشاهده می شود. پاسخ به درمان معمولاً ظرف دو هفته ظاهر می گردد و حداکثر دوز مورد نیاز ۱۰۰ میلیگرم در روز است (۴۶، ۴۷). در موارد مقاوم به درمان نیز می توان از داپسون بعنوان درمان adjuvant استفاده کرد (۴۸). اپیدرمولیز بولوزا اکتسابی در کودکان بخوبی به داپسون پاسخ می دهد (۴۹). لوپوس اریتماتوس سیستمیک بولوز در صورت مقاومت به استروئید مورد استفاده قرار می گیرد و بسیار مؤثر است (۳۰). دوز مورد استفاده در این بیماران ۱۰۰ میلیگرم در روز است. لیکن پلان تاولی اطفال ولیکن پلان پمفیگوئیدس نیز به داپسون پاسخ می دهند (۵۰، ۵۱).

واسکولیتها

در درمان واسکولیت لکوسیتو کلاستیک (نکروزان) از داپسون نیز می توان استفاده کرد (۳۱). اریتم آنولر راجعه نوعی از واسکولیت لکوسیتو کلاستیک است که بخوبی به

داپسون پاسخ می‌دهد (۵۲). در پورپورای هنوخ شوئن لاین در موارد شکست درمان استروئیدی یا کتراندیکاسیون مصرف استروئید می‌توان از داپسون کمک گرفت (۳۱).

از داپسون در درمان پلی آرتریب نودوزا، پیتیریازیس لیکنوییدس کرونیکا (PLC)، گرانولوم فاسیال و سندرم Sweet استفاده شده است (۵۴، ۵۳، ۳۱).

پیودرماگانگرنوزوم به داپسون پاسخ می‌دهد و به همراه استرئید در بیمارانی که G6PD طبیعی دارند می‌توان از آن استفاده کرد. دوز شروع ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم در روز است که بتدریج به ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم افزایش می‌یابد (۵۶، ۵۵). داپسون در بیماری بهجت با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز باعث بهبود علائم و مهار واکنش پاترژمی می‌گردد (۵۷). کهریر واسکولیتی هیپو کمپلیمتیک و کهریر واسکولیتی مزمن نیز به داپسون پاسخ می‌دهند (۳۱).

لوپوس اریتماتو

داپسون با دوز ۲۵ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز جهت درمان ضایعات واسکولیتی لوپوس بکار رفته است. این دارو جهت درمان ضایعات دهانی لوپوس، لوپوس اریتماتو جلدی تحت حاد، لوپوس پرنیو و لوپوس پروفوندوس مورد استفاده قرار گرفته است (۵۸ - ۶۱). درمان سیستمیک انتخابی در لوپوس دیسکوئید (DLE) هیدروکسی کلروکین است اما داپسون نیز در درمان آن مؤثر است (۶۲).

بیماریهای عفونی

داپسون در درمان mycetoma با دوز ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز برای ۶ تا ۲۴ ماه مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶۳). داپسون در درمان لیشمانیوز جلدی، احتمالاً با مکانیسم مهار جدار فسفولیپیدی (۳)، با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز مورد استفاده قرار گرفت که در یک مطالعه در ۸۲ درصد بیماران باعث بهبود کامل علائم گردید (۶۴). هر چند که احتمال عود پس از قطع درمان مطرح گردیده

است. رینوسپورییدیوز منتشر جلدی و نوکاردیوز جلدی حاد اولیه نیز توسط داپسون درمان شده‌اند (۶۶، ۶۵). داپسون در پروفیلاکسی مالاریا و پروفیلاکسی و درمان عفونت پنوموسیستیس کارینی در بیماران مبتلا به HIV نیز بکار می‌رود (۱۰).

سایر موارد کاربرد داپسون

آفتوز راجعه دهان: موارد کاربرد داپسون در آفت عبارتند از بروز مشکلات جدی نظیر درگیری کامل دهان، اختلال در تغذیه یا وابستگی به داروهای مسکن (۶۷).

پسوریازیس: از داپسون با دوز ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز در درمان پسوریازیس پوستولر جنرالیزه و پوستولوز پالموپلاتار استفاده شده است (۶۸).

پروریگوپیگمنتوزا: مینوسیکلین درمان انتخابی است ولی داپسون نیز بسیار مؤثر است (۶۹).

گرانولوم آنولر: شکل جنرالیزه و حتی لوکالیزه آن ظرف ۶ تا ۸ هفته به داپسون پاسخ می‌دهد (۷۱، ۷۰).

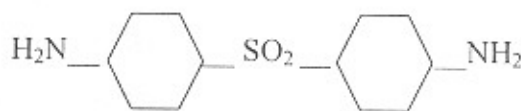
کهریر: از داپسون می‌توان بعنوان داروی رده دوم به همراه آنتی‌هیستامین در درمان بیماران مبتلا به کهریر مزمن غنی از پل مورفونوکلتر استفاده کرد (۷۲). پاسخ به درمان با این دارو در کهریر سرمایی به همراه کهریر فشاری تاخیری نیز گزارش شده است (۷۳).

سلولیت دیسکان اسکالپ: داپسون در بعضی از بیماران با دوز ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز مؤثر است (۷۴).

آکنه: داپسون با دوز ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه برای ۶ ماه مخصوصاً در صورت وجود ضایعات نکروتیک در درمان آکنه مؤثر است. اثر آن به مراتب کمتر از آکوتان است (۷۵). درمان آکنه فولمینانس و اریتم‌ندوزوم توسط داپسون به تنهایی نیز گزارش شده است (۷۶).

لیکن پلان اروزو شدید: ضایعات مخاطی و پوست glabrous بجز وولو به داپسون پاسخ می‌دهند (۷۷). لیکن پلان در کودکان نیز بخوبی به داپسون پاسخ می‌دهد (۷۸).

فهرست کامل کاربردهای داپسون در جدول ۱ ارائه شده است.



جدول ۱ - فهرست کاربردهای داپسون

Infectious diseases

- Leishmaniasis⁶⁴
- Leprosy²⁵
- Malaria prophylaxis¹⁰
- Mycetoma⁶³
- Nocardiosis⁶⁶
- Pneumocystis Pneumonia, prophylaxis and treatment in HIV patients¹⁰
- Rhinosporidiosis⁶⁵

Bullous Diseases

- Bullous lichen planus⁵⁰
- Bullous pemphigoid^{46, 47}
- Bullous SLE⁵⁰
- Dermatitis herpetiformis (choice)²²
- Epidermolysis bullosa acquisita⁴⁹
- Lichen planus pemphigoides⁵¹
- Linear IgA disease (choice)³⁰
- Localized pemphigoid (choice)³⁸
- Pemphigus foliaceus⁴⁵
- Pemphigus herpetiformis⁷⁹
- Pemphigus vegetans³⁰
- Pemphigus vulgaris^{43, 44}
- Subcorneal pustular dermatosis (choice)³⁰

Vasculitides

- Behcet's disease⁵⁷
- Erythema elevatum diutinum (choice)³¹
- Granuloma faciale⁵³
- Henoch-Schonlein purpura³¹
- Leukocytoclastic angiitis³¹
- Pityriasis lichenoides chronica³¹
- Polyarteritis nodosa³¹
- Pyoderma gangrenosum^{55, 56}
- Recurrent annular erythema⁵²
- Sweet syndrome⁵⁴
- Urticarial vasculitis³¹

Lupus erythematosus

- Discoid lupus erythematosus⁶²
- Lupus pernio⁶⁰
- Lupus profundus⁶¹
- Lupus vasculitis³¹
- Oral ulceration of LE⁵⁸
- Subacute cutaneous LE⁵⁹

Others

- Acne agminata⁸⁰
- Acne fulminans⁷⁶
- Acne vulgaris⁷⁵
- Acquired acra; localized cutis laxa⁸¹
- Alpha-1-antitrypsin deficiency Panniculitis (choice for heterozygous Type)³⁷
- Annular elastolytic giant cell granuloma⁸²
- Bowel associated dermatitis -arthritis Syndrome (neutrophilic dermatosis)⁸³
- Brown Recluse spider bites⁸⁴
- Chronic urticaria⁷²
- Delayed pressure urticaria⁷³
- Dissecting cellulitis of scalp⁷⁴
- Eosinophilic pustular folliculitis⁸⁵
- Eosinophilic pustulosis of scalp⁸⁶
- Erythema gyratum repens⁸⁷
- Follicular mucinosis⁸⁸
- Granuloma annulare^{70, 71}
- Granulomatous perioral dermatitis⁸⁹
- Infantile acropustulosis⁹⁰
- Lichen planus, childhood⁷⁸
- Lichen planus, erosive⁷⁷
- Non-HIV associated Kaposi's sarcoma⁹¹
- Pachydermatous eosinophilic dermatitis⁹²
- Prolidase deficiency (recalcitrant ulcers)⁹³
- Prurigo pigmentosa⁶⁹
- Psoriasis (GPP and palmoplantar pustulosis)⁶⁸
- Recalcitrant asthma⁹⁴
- Recurrent aphthosis⁶⁷
- Recurrent neutrophilic hydradenitis⁹⁵
- Relapsing polychondritis⁹⁶
- Rheumatoid arthritis²³
- Temporal arteritis²⁴
- Vulvar vestibulitis⁹⁷
- Wegener's Granulomatosis⁹⁸
- Well's syndrome⁹⁹

- 1- Hay RJ, Greaves MW, Warin AP. Systemic therapy. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM (eds). Text book of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998:3311-48.
- 2- Wallace RJ. Antimicrobial agents. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 444.
- 3- Eissa MM, Younis LK, Badawy EA. Ultrastructural study of experimental cutaneous leishmaniasis before and after Dapsone intake. J Egypt Soc Parasitol. 1997;27:539-52.
- 4- Miyachi Y, Niwa Y. Effects of potassium iodide, colchicine and dapsone on the generation of polymorphonuclear leukocyte- derived oxygen intermediates. Br J Dermatol. 1982;107:209-14.
- 5- Webster GF, Alexander JC, McArthur WP, Leyden JJ. Inhibition of chemiluminescence in human neutrophils by dapsone. Br J Dermatol. 1984;110:657-63.
- 6- Wozel G, Barth J. Current aspects of modes of action of dapsone. Int J Derm. 1988;8:547-52.
- 7- Thuong-Nguyen V, Kadunce DP, Hendrix JD, et al. Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: a possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. J Invest Dermatol. 1993;100:349-55.
- 8- Booth SA, Moody CE, Dahl MV, et al. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. J Invest Dermatol. 1992;98:135-40.
- 9- Wozel G, Blasum C, Winter C, Gerlach B. Dapsone hydroxylamine inhibits the LTB₄- induced chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes into human skin: results of a pilot study. Inflamm Res. 1997;46:420-22.
- 10- Parfitt K(ed). Martindale. The complete drug reference. London: Pharmaceutical Press, 1999:199-200.
- 11- Prussick R, Ali MA, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. Arch Dermatol. 1992;128:210-13.
- 12- Todd P, Samaratunga IR, Pembroke A. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prior to dapsone therapy. Clin Exp Dermatol. 1994;19:217-18.
- 13- Meyerson MA, Cohen PR. Dapsone-induced aplastic anemia in a woman with bullous systemic lupus erythematosus Mayo Clin Proc. 1994;69:1159-62.
- 14- Dutta RK. Erythema multiforme bullosum due to dapsone. Lepr India. 1980;52:306-9.

- 15-Tomecki KJ, Catalano CJ. Dapsone hypersensitivity. The sulfone syndrome revisited. Arch Dermatol.1981;117:38-39.
- 16-Prussick R, Shear NH. Dapsone hypersensitivity syndrome. J Am Acad Dermatol. 1996;35:346-49.
- 17-Fredericks EJ, Kugelman TP, Kirsch N. Dapsone-induced motor polyneuropathy. A complication of prolonged treatment of subcorneal pustular dermatosis. Arch Dermatol. 1976;112:1158-60.
- 18-Dhanapaul S. DDS - induced photosensitivity with reference to six case reports. Lepr Rev. 1989;60:147-50.
- 19-Stone SP, Goodwin RM. Dapsone-induced jaundice. Arch Dermatol. 1978;114:947.
- 20-Choy AM, Lang CC. Gall-bladder perforation after long-term dapsone therapy. J Intern Med. 1990;228:409-10.
- 21-Habif TP(ed). Clinical dermatology. St Louis: Mosby, 1996:507.
- 22-Hall PR, Lawley TJ. Dermatitis herpetiformis. In: Demis DJ (ed). Clinical dermatology. Philadelphia: Lippincott Raven. 1997;2: unit 6-3.
- 23-Chang DJ, Lamothe M, Stevens RM, Sigal LH. Dapsone in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum.1996;25:390-403.
- 24-Nesher G, Sonnenblick M. Steroid-sparing medications in temporal arteritis: report of three cases and review of 174 reported patients. Clin Rheumatol. 1994;13:289-92.
- 25-Lockwood DNJ, Bryceson ADM. Leprosy. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM (eds). Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998:1215-35.
- ۲۶- بوذری نوید، طباطبایی حسین (مترجمین). اطلاعات دارویی سازمان بهداشت جهانی: داروهای ضد جذام. تهران: انتشارات مرکز آموزش و پژوهش بیماریهای پوست و جذام، ۱۳۷۸.
- ۲۷- طباطبایی حسین (مترجم). تشخیص و چگونگی بررسی جذام در مراحل اولیه بیماری. تهران: انتشارات سازمان مبارزه با جذام ایران، ۱۳۶۵.
- 28-Ermacora E, Prampolini L, Tribbia G, et al. Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis in children. J Am Acad Dermatol 1986;15:24-30.
- 29-Griffiths CE, Leonard JN, Fry L. Dermatitis herpetiformis exacerbated by indomethacin. Br J Dermatol 1985;112: 443-45.
- 30-Wojnarowska F, Eady RAJ, Burge SM. Bullous eruptions. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM (eds). Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998:1817-97.
- 31-Ryan TJ. Cutaneous vasculitis. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM (eds). Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998:2155-2225.
- 32-Katz SI, Gallin JI, Hertz KC, et al. Erythema elevatum diutinum: skin and systemic manifestations, immunologic studies, and successful treatment with

- dapsone. *Medicine Baltimore* 1977;56:443-55.
- 33-Fort SL, Rodman OG. Erythema elevatum diutinum. Response to dapsone. *Arch Dermatol* 1977;113:819-22.
- 34-Dronda F, Gonzalez-Lopez A, Lecona A, Barros C. Erythema elevatum diutinum in human immunodeficiency virus-infected patients: report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:222-25.
- 35-Porneuf M, Duterque M, Sotto A, Jourdan J. Unusual erythema elevatum diutinum with fibrohistiocytic proliferation. *Br J Dermatol* 1996;134:1131-34.
- 36-Su WPD. Diseases of the subcutaneous tissue. In: Moschella, Hurley HJ (eds). *Dermatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1315-16.
- 37-Templeton SF, Jorizzo SJ, Solomon AR. Sclerosing panniculitis and protease inhibitor deficiency panniculitis. In: Arndt KA, Robinson JK, LeBoit PE, Wintroub BU(eds). *Cutaneous medicine and surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1996:603-607.
- 38-Habif TP. *Clinical dermatology*. St Louis: Mosby, 1996:516-17.
- 39-Rogers RS 3d, Mehregan DA. Dapsone therapy of cicatricial pemphigoid. *Semin Dermatol* 1988;7:201-5.
- 40-Lilly JP, Spivey JD, Fotos PG. Benign mucous membrane pemphigoid with advanced periodontal involvement: diagnosis and therapy. *J Periodontol* 1995;66:737-41.
- 41-Louie TD. Ocular cicatricial pemphigoid: case report. *J Am Optom Assoc* 1998;69:153-60.
- 42-Fern AI, Jay JL, Young H, MacKie R. Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1992;76:332-35.
- 43-Piamphongsant T. Pemphigus controlled by dapsone. *Br J Dermatol* 1976;94:681-86.
- 44-Haim S, Friedman-Birnbaum R. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1978;156:120-3.
- 45-Basset N, Guillot B, Michel B, et al. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Report of nine cases. *Arch Dermatol* 1987;123:783-85.
- 46-Person JR, Rogers RS 3d. Bullous pemphigoid responding to sulfapyridine and the sulfones. *Arch Dermatol* 1977;113:610-15.
- 47-Venning VA, Millard PR, Wojnarowska F. Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989;120:83-92.
- 48-Jeffes EW 3d, Ahmed AR. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:132-36.
- 49-Callot-Mellot C, Bodemer C, Caux F, et al. Epidermolysis bullosa acquisita in

- childhood. *Arch Dermatol* 1997;133: 1122-26.
- 50-Kwee DJ, Dufresne RG, Ellis DL. Childhood bullous lichen planus. *Pediatr Dermatol* 1987;4: 325-27.
- 51-Camisa C, Neff JC, Rossana C, Barrett JL. Bullous lichen planus: diagnosis by indirect immunofluorescence and treatment with dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:464-69.
- 52-Cribier B, Cuny JF, Schubert B, et al. Recurrent annular erythema with purpura: a new variant of leucocytoclastic vasculitis responsive to dapsone. *Br J Dermatol* 1996;135:972-75.
- 53-Van-de-Kerkhof PC. On the efficacy of dapsone in granuloma faciale. *Acta Derm Venereol* 1994;74:61-62.
- 54-Aram H. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). Response to dapsone. *Arch Dermatol* 1984;120:245-47.
- 55-Brown RE, Lay L, Graham D. Bilateral pyoderma gangrenosum of the hand: treatment with dapsone. *Br J Hand Surg* 1993;18:119-21.
- 56-Galun E, Flugelman MY, Rachmilewitz D. Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and dapsone. *Am J Gastroenterol* 1986;81:988-89.
- 57-Sharquie KE. Suppression of Behcet's disease with dapsone. *Br J Dermatol* 1984;110:493-94.
- 58-Vitali C, Doria A, Tincani A, et al. International survey on the management of patients with SLE. I. General data on the participating centers and the results of a questionnaire regarding mucocutaneous involvement. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14 (Suppl 16):S17-22.
- 59-Tsutsui K, Imai T, Hatta N, et al. Widespread pruritic plaques in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus and hypocomplementemia: response to dapsone therapy. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:313-15.
- 60-Su WP, Perniciaro C, Rogers RS 3rd, White JW Jr. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis* 1994;54:395-99.
- 61-Yamada Y, Dekio S, Jidoi J, Ozasa S. Lupus erythematosus profundus-report of a case treated with dapsone. *J Dermatol* 1989;16:379-82.
- 62-Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica* 1986;172:214-17.
- 63-Hay RJ, Moore M. Mycology. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM(eds). *Textbook of*

- dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998:1277-1376.
- 64-Dogra J. A double-blind study on the efficacy of oral dapsone in cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85:212-13.
- 65-Hironaga M, Mochizuki T, Watanabe S. Acute primary cutaneous nocardiosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:399-400.
- 66-Mahakrisnan A, Rajasekaram V, Pandian PJ. Disseminated cutaneous rhinosporidiosis treated with dapsone. *Trop Geogr Med* 1981;33:189-92.
- 67-Scully C. The oral cavity. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM(eds). *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1998:3047-3123.
- 68-Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM (eds). *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1998:1589-1649.
- 69-Joyce AP, Horn TD, Anhalt GJ. Prurigo pigmentosa. Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1989;125:1551-54.
- 70-Czarnecki DB, Gin D. The response of generalized granuloma annulare to dapsone. *Acta Derm Venereol* 1986;66:82-84.
- 71-Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. Sulfone treatment of granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1004-8.
- 72-Negro-Alvarez JM, Carreno-Rojas A, Funes-Vera E, et al. Pharmacologic therapy for urticaria. *Allergol Immunopathol Madr* 1997;25:36-51.
- 73-Black AK, Champion RH. Urticaria. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM(eds): *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1998:2113-2139.
- 74-Hay RJ, Adrians BM. Bacterial infections. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM(eds). *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1998:1097-1179.
- 75-Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of the sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM(eds). *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1998:1927-984.
- 76-Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:26-27.
- 77-Falk DK, Latour DL, King LE Jr. Dapsone in the treatment of erosive lichen planus *J Am Acad Dermatol* 1985;12:567-70.
- 78-Kumar V, Garg BR, Baruah MC, Vasireddi SS. Childhood lichen planus (LP). *J Dermatol* 1993;20:175-77.
- 79-Chorzelski TP, Beutner EH, Kowalewski C, et al. IgA Pemphigus foliaceus with a clinical presentation of pemphigus

- herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:839-44.
- 80-Kumano K, Tani M, Murata Y. Dapsone in the treatment of miliary lupus of the face. *Br J Dermatol* 1983;109:57-62.
- 81-Fisher BK, Page E, Hanna W. Acral localized acquired cutis laxa. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:33-40.
- 82-Igawa K, Maruyama R, Katayama I, Nishioka K. Anti-oxidative therapy with oral dapsone improved HCV antibody positive annular elastolytic giant cell granuloma. *J Dermatol* 1997;24:328-31.
- 83-Hughes JR, Erhardt CC, Clement M. Neutrophilic dermatosis in association with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:168-70.
- 84-Wilson DC, King LE Jr. Spiders and spider bites. *Dermatol Clin* 1990;8:277-86.
- 85-Basarab T, Jones RR. Ofuji's disease with unusual histological features. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:67-71.
- 86-Dupond AS, Aubin F, Bourezane Y, et al. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy: report of two affected brothers. *Br J Dermatol* 1995;132:296-99.
- 87-Morita A, Sakakibara N, Tsuji T. Erythema gyratum repens associated with hypereosinophilic syndrome. *J Dermatol* 1994;21:612-14.
- 88-Rustin MH, Bunker CB, Levene GM. Follicular mucinosis presenting as acute dermatitis and response to dapsone. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:382-84.
- 89-Krause MH, Torricelli R, Kundig T, et al. Dapsone in granulomatous rosacea. *Hutarzt* 1997;48:246-48.
- 90-Atherton DJ. The neonate. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM(eds). *Textbook of dermatology*. Oxford:Blackwell Science,1998:449-518.
- 91-Poulsen A, Hultberg B, Thomsen K, Lange-Wantzin G. Dapsone in the treatment of Kaposi's sarcoma. *Acta Derm Venereol* , 1984; 64:561-63.
- 92-Jacyk WK, Simson IW, Slater DN, Leiferman KM. Pachydermatous eosinophilic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;134:469-74.
- 93-Ogata A, Tanaka S, Tomoda T, et al. Autosomal recessive prolidase deficiency. Three patients with recalcitrant ulcers. *Arch Dermatol* 1981;117:689-97.
- 94-Moss RB. Alternative pharmacotherapies for steroid-dependent asthma. *Chest* 1995;107:817-25.
- 95-Shear NH, Knowles SR, Shapiro L, Poldre P. Dapsone in prevention of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:819-22.
- 96-Papo T, Wechsler B, Bletry O, et al. Pregnancy in relapsing polychondritis: Twenty-five pregnancies in eleven patients. *Arthritis Rheum* 1997;40:1245-49.

97-Friedrich EG Jr. Therapeutic studies on vulvar vestibulitis. J Reprod Med 1988;33:514-18.

98-Person JR. Limited Wegener's granulomatosis treated with dapsone. Int J

Dermatol 1995;34:870-71.

99-Lee MW, Nixon RL. Eosinophilic cellulitis: case report, treatment options. Australas J Dermatol 1994;35:95-97.