

Toksik Epidermal Nekrolizde Tedavi Yaklaşımları

TREATMENT APPROACHES IN TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Dr. Cahit YAVUZ,^a Dr. Erbak GÜRGEY^a

^aDermatoloji AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Toksik epidermal nekroliz (TEN); hayatı tehdit eden ciddi bir hastalıktır. Mortalite oranları farklı serilerde %20 ile %70 arasında değişmektedir ve ortalama % 30'dur. TEN insidansı tahmini olarak yılda milyonda 1-1,4 vaka arasındadır. TEN etyolojisinde çoğunlukla ilaçlar karşımıza çıkmaktadır. Patogenezi net olarak bilinmemektedir. İlaçların nasıl TEN'e sebep olduğu net olarak bilinmemektedir. Bazı otörler ilaçla indüklenen patolojinin anormal ilaç metabolizmasından kaynaklanan hücre aracılı immün anormallik olduğunu bazıları ise vücut proteinlerinin ilaç alımı ile antijen özelliği kazandığı ve otoantikörlerin yanıt oluşturduğu tezini savunmaktadır. Hastalık bu yönleriyle alerjik veya otoimmün kökenli kabul edilmektedir. Tedavi sorumlu ilacın tesbiti ve kesilmesine ek olarak semptomatik tedaviler, topikal tedaviler ve sistemik tedaviler başlığı altında incelenebilir. Sorumlu ilacın en kısa sürede kesilmesi önerilse de kesildikten sonra dahi bazı hastalarda lezyon artışı ve yeni lezyon çıkışı olabilmektedir. Semptomatik tedavi genel olarak yanık hastalarının bakımıyla aynıdır ancak tam olarak yanık hastası olarak kabul edilmemeleri gerekir. Topikal tedavide lokal koruma ve antibakteriyel etkinlik sağlayan konservatif yaklaşım önerilmektedir. Sistemik tedavi başlığı altında üzerinde çok tartışma bulunan sistemik steroidler, intravenöz immünglobulinler ve immünomodulör ajanlar (plazmaferez, siklofosfamid, siklosporin, anti TNF-alfa, N-asetil sistein, talidomid) bulunmaktadır. Ayrıca bu hastalarda göz komplikasyonlarının takibi ve tedavisi de önem taşımaktadır. TEN'li hastalarda mortalitenin fazla olması nedeniyle yapılacak kontrollü çalışmaların planlanması ve uygulanması zor olmaktadır. Değişik tedavi alternatifleri olmasına karşın halen standart bir tedavi protokolü bulunmamakta ve tedavilerin net etkinliği bilinmemektedir. TEN tedavisinde etkinliği bilinen en kesin tedavi; iyi yapılacak destek tedavisidir.

Anahtar Kelimeler: Toksik epidermal nekroliz, tedavi

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:59-68

Abstract

Toxic epidermal necrolysis (TEN); is a serious, life-threatening disease. Mortality rates in different series ranging between %20 and %70 were reported and average mortality is %30. The incidence of TEN is estimated to be 1-1,4 cases per million inhabitants per year. TEN is essentially drug-induced. Pathogenesis is not clear yet. How drugs are causing TEN is not clear. Abnormal drug metabolism and cellular cytotoxicity is the main reason for some authors. TEN is also thought to be initiated by an immune response to an antigenic complex formed by the reaction of drug metabolites with certain host tissues. Because of that TEN is considered as an allergic an autoimmune disease. Symptomatic, topical and systemic treatments are available but first of all suspicious drug must be stopped. The disease may continue even after the cessation of the drug. Symptomatic treatment is almost similar with burn patients with little differences. Topical treatment contains local protection and antibacterial efficiency. Systemic steroids -which have many arguments- intravenous immunoglobulins and immunomodulator agents (plasmapheresis, cyclophosphamide, cyclosporine, anti-TNF-alfa treatment, N-acetyl cystein, talidomide) are mentioned in systemic treatments. Eye complications are very important in management. Because of high mortality rates controlled studies are almost impossible in TEN. There are many alternatives in treatment but still we don't have any standart treatment protocole and we don't know their effectivity yet. Adequate supportive treatment is the most effective and well-known treatment for TEN.

Key Words: Toxic epidermal necrolysis, treatment

Toksik epidermal nekroliz (TEN); hayatı tehdit eden ciddi bir hastalıktır. Mortalite oranları farklı serilerde %20 ile %70 ara-

sında değişmektedir ve ortalama %30'dur.¹ Şiddetli mukozal erozyonlar ve yaygın eritemli kutanöz papüller ile atipik target lezyonlarla karakterlidir.² Kutanöz lezyonlar nikolski pozitifliği ve epidermal ayrılma gösterirler. Stevens-Johnson sendromunda (SJS) epidermal ayrılma total vücut oranının %10'undan azdır. Transizyonel SJS-TEN'de epidermal ayrılma %10-30 arasındadır. TEN'de ise ayrılma %30'un üzerindedir.³ Patolojik incelemede

Geliş Tarihi/Received: 07.12.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 04.04.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Cahit YAVUZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi
Dermatoloji AD, Sıhhiye, ANKARA
cyavuz@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16

tam kalınlıkta epidermal nekroz izlenmektedir. SJS, TEN ve eritema multiforme klinik muayene ile ayrılırlar. TEN insidansı tahmini olarak yılda milyonda 1-1.4 vaka arasındadır.⁴ TEN ve SJS temel olarak ilaçla indüklenir. Graft versus host hastalığı bilinen diğer bir sebeptir. Birkaç vaka infeksiyonlarla ilişkili olup M.pnomoni ile ilişkilendirilmiştir. İlaçlardan en çok TEN yapanlar sulfonamidler, antikonvülzan ajanlar, non-steroid antiinflatuar ilaçlar ve allopurinoldür.⁵ İlaçların nasıl TEN'e sebep olduğu net olarak bilinmemektedir. Bazı otörler ilaçla indüklenen patolojinin anormal ilaç metabolizmasından kaynaklanan hücre aracılı immün anormallik (perforin / granzim aracılı T hücreli sitotoksikite) olduğunu bazıları ise vücut proteinlerinin ilaç alımı ile antijen özelliği kazandığı ve otoantikörlerin yanıt oluşturduğu tezini savunmaktadır. Hastalık bu yönleriyle alerjik veya otoimmün kökenli kabul edilmektedir. En sık kabul gören görüş fas-fas ligand aracılı apoptoz yoludur. CD95 (Fas) sistemi karmaşık bir sistemdir ve proapoptotik ve antiapoptotik programları dengeler.⁶ Fas normal insan keratinositlerinde eksprese edilirken lupus eritematosus, liken planus, atopik dermatit ve bazı T hücreli lenfomalarda yüksek düzeyde eksprese edilir.⁷ Fakat normal keratinositlerdeki CD95R ekspresyonu fonksiyonel değildir.⁸ Fas ligand 40 kilodalton ağırlığında TNF ailesine ait tip 2 membran proteinidir.⁹ Ekspresyonunun aktive T hücreler tarafından uyarıldığı düşünülmektedir. Ayrıca UV maruziyeti sonrası fas ligand düzeyi artmaktadır.¹⁰ Fas ligand keratinositlerin kendisi ve deriyi infiltre eden immün hücreler tarafından salınan IL-1beta, IL-15, IFN-gama ve TNF alfa sitokinleri ile artmaktadır.¹¹ İnsanlarda fas ligand fas+ hücrelere bağlanarak apoptozisi indükler. Fas ligandın membran bağlı ve çözünen formu bulunmaktadır. Çözünen form fas duyarlı hücrelerin otokrin yada parakrin ölümünü uyarmaktadır. TEN'de keratinositlerden çok sayıda fas ligand ekspresyonu meydana gelir.¹² Ayrıca suçlu ilacın toksik metabolitleri CD95 aracılı apoptozu keratinositlerde aktive eder. TEN'in erken evrelerinde epidermiste intrasellüler kalsiyum dengesinde de değişiklikler olur. Kalprotektin (L1 proteini) kalsiyuma hassastır ve hücre içi sevi-

yesiyle aktive olur. Kalsiyumla aktive olan L1 kompleksi kazein ve protein kinazı aktive ederek hücre farklılaşmasında etkili olur. L1 kompleks spontan olarak mukozal hücrelerden ve pilosebace infundubulumdan salınır. Normal keratinositler stresle karşılaşmadıkça L1 kompleks eksprese etmezler. Kalprotektin TEN'den etkilenen keratinositlerin sitoplazmasında aşırı salgılanan kalsiyum bağlayıcı protein kompleksidir. Kalsiyum birikimi ile apoptoz tetiklenir.¹³ TEN'de kalprotektin ve CD95R stres markerıdır. Paquet ve ark. yaptığı çalışmada TEN'li hastaların büllelerinden ve lezyondan en az 2 cm uzaktaki normal deriden biyopsiler alınmış, 5 normal deri biyopsisi negatif kontrol ve 5 GVHD hastası pozitif kontrol olarak alınmıştır. Negatif kontrol grubunda normal deride epidermal kalprotektin ekspresyonu görülmemiş ve keratinositlerde zayıf CD95R boyanması görülmüştür. Pozitif kontrol grubu olan GVHD hastalarında ise epidermis boyunca kalprotektin ve bazal tabakada CD95R ekspresyonu görülmüştür. TEN hastalarının tutulum olmayan deri alanlarında hastaların yarısında kalprotektin ve CD95R az miktarda keratinositlerde eksprese edilmiştir. Diğer tutulum olmayan alanlarda normal deri ile ekspresyon aynı bulunmuştur. TEN'li hastaların büllelerinden alınan biyopside ise tüm hastalarda kalprotektin ve CD95R ekspresyonu görülmüştür. Kalprotektin 15 hastanın 6'sında tüm epidermiste eksprese edilirken CD95R 15 hastanın 2'sinde tüm epidermiste eksprese edilmiştir. Yalnız hastaların hiçbirinde aynı yerlerde kalprotektin ve CD95R ekspresyonu izlenmemiştir. CD95R derin tabakalarda yerleşirken kalprotektin yüzeyel tabakalarda yerleşmektedir. Derin epidermiste kalsiyum bağımsız mekanizma işlerken yüzeyel tabakalarda kalsiyum bağımlı mekanizma işlemektedir.¹⁴ Halen patogeneziyle ilgili açıklanması gereken çok sayıda soru bulunmaktadır.

TEN'e yatkınlığı artıran sebepler arasında HIV infeksiyonu, SLE hastalığı ve genetik yatkınlık görülmektedir. HIV (+) hastalarda artmış TEN riskinin sebebi olarak azalmış CD4 sayısı gösterilmektedir. Özellikle CD4 sayısı 200'ün altında olanlarda risk belirgin artmaktadır.¹⁵

SJS ve TEN akut, kendini sınırlayan, yüksek morbiditeye sahip ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Mortalite oranı SJS'da %5, TEN'de %30-35, transizyonel formda ise %10-15'tir. Geniş epidermal ayrılmalar nedeniyle sıvı kaybı, elektrolit imbalansı, infeksiyon, termoregulasyonda bozulma, artmış enerji açığı ile immünolojik ve hematolojik anormallikler görülebilmektedir. Orofarinks, göz, genitaler ve anüs gibi mukoza tutulumu yoğun bakım gerektirir. Nadir olarak trakeobronşial ve gastrointestinal epitel etkilenebilir ve ciddi morbiditesi vardır. Prognostik faktörler arasında yaş, soyulan derinin yüzdesi, nötropeni, serum üre nitrojen seviyesi ve visseral tutulum bulunmaktadır. Spesifik olmayan SAPS ve SAPS II (simplified acute physiology score) gibi ve spesifik olan SCORTEN gibi prognoz tahmininde bulunmayı sağlayan skorlama sistemleri bulunmaktadır.¹⁶ İyileşme sonrası pigmentasyon bozukluğu ve korneal lezyonlar en önemli uzun dönem komplikasyonlardır.

Erken tanı ve potansiyel ilaçların erken kesilmesi en önemli tedavi yöntemi olup iyi sonuç almayı da sağlamaktadır. Sorumlu ilaç geç kesilirse morbidite ve mortalite artmaktadır. Vezikül-büller ve erozyonlar ilk görüldüğü günde ilaç kesildiğinde ölüm oranının düştüğü izlenmiştir. Parenteral sıvı replasmanı özellikle saline solüsyonu ve makromoleküller olacak şekilde yapılmalıdır. Hastaya ağrıya uygun bakım şartlarının bulunduğu yoğun bakım merkezlerine (yanık merkezi vb.) transfer edilmelidir. Hızlı transfer infeksiyon riski, mortalite oranı ve hastanede yatış süresini azaltır.¹⁷

Semptomatik Tedavi

Semptomatik tedavinin ana hatları yanık tedavisiyle aynıdır. Çevre ısısının kontrolü, dikkatli ve aseptik tutma - taşıma, steril ortam hazırlığı, yapışkan materyallerin kullanımından kaçınılması, etkilenen alanın uzağından açılacak damar yolunun hazır tutulması, nazogastrik tüple oral beslenmenin başlanması, antikoagulasyon, stres ülserinin önlenmesi, ağrı ve anksiyetenin önlenmesi, semptomatik tedavi içinde sayılır.

TEN ve yanık hastaları çoğu merkezde aynı tür hastalarını gibi kabul edilse de esas olarak

farklar vardır. Yanık bir kez temasla ve akut olarak gelişir, dış sebeplere bağlıdır ve sonrasında yayılmaz. TEN'de olay hastaneye yatış ve tedavi başladıktan sonra dahi günlerce sürebilir, muhtemelen T lenfosit aracılı immün sebepler ile oluşan bir durumdur. Kutanoz nekroz yanıklarda daha çeşitli ve genellikle daha derindir. Subkutan ödem yanıklarda sık görülürken TEN'de az görülmektedir. Muhtemelen TEN'de kan damarlarına daha az hasar oluşmasından kaynaklanır. TEN'li hastaların sıvı ihtiyacı aynı alanda hasarı olan yanık hastalarının ihtiyacının 2/3'ü ile 3/4'ü kadardır. Lezyonlar epidermise sınırlı olduğundan TEN'li hastalarda kıl folikülleri korunur ve iyileşme sırasında epidermin yeniden yapımı daha hızlı olur. Bu olay iyileşmeyi olumlu yönde etkiler. Trakea ve bronşlar tutulmuşsa entübasyon ve mekanik ventilasyon gereklidir. Erken ve sürekli enteral nutrisyon stres ülseri riskini, bakteriyel translokasyonu ve enterojenik infeksiyonu azaltır ve periferik damarların uzun süre kullanımını engeller.¹⁸ Bu hastalarda hipofosfatemi sık görülmektedir ve kan şekeri regülasyonunda bozulma ile musküler disfonksiyona sebep olmaktadır. Bu nedenle fosfor seviyeleri takip edilmelidir. Çoğunlukla profilaktik antibiyotik kullanımı gerekmez. Kateterler sık değiştirilmeli ve kültürler alınmalıdır. Kültürde çok sayıda bakteri üremesi görülürse, ateşte hızlı düşme olursa ve hastanın genel durumu hızlı bozulursa antibiyotik başlanmalıdır. TEN'in ilk gününden itibaren S.aureus en sık görülen bakteridir, gram (-) bakteriler daha sonra eklenirler. Hastaların bulunduğu ortam ısısı 30-32 °C olmalıdır. Böylece deriden ısı kaybı azalır. Isı kaybını engellemek için ayrıca antiseptik banyolar, ısıyı tutan örtüler, infrared lambalar kullanılabilir.

Tromboemboli morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Hastanede yatış süresince efektif antikoagulasyon (heparinle) yapmak önerilir.¹⁹ Antikoagulasyona bağlı deride kanamalar görülebilirse de çoğunlukla ek müdahaleyi gerektirmeden topikal önlemlerle kanama durur. Antiasidler verilerek gastrik kanama engellenir. Emosyonel ve psikiyatrik destek unutulmamalıdır. Hastanın solunumu izin veriyorsa trankilizanlar ve narkotik analjezikler kullanılabilir.

Oxandralone ve insan büyüme faktörü (human growth factor) hiperkatabolizmayı azaltma ve net nitrojen kaybını azaltmada etkilidir.²⁰ Enteral olarak ornitin alfa ketoglutarata eklenmesi yara iyileşme zamanını kısaltmaktadır.²¹ İlk 24 saatte yüksek doz (66 mg/kg/saat) askorbik asit verilmesi sıvı ihtiyacını azaltır.²² Burada bahsedilen oxandralone, human growth factor, ornitin alfa ketoglutarat ve askorbik asit kullanımı daha çok yanık hastalarında etkili olsa da TEN hastalarında da kullanılabilir.

Topikal Tedavi

Topikal bakımla ilgili bir uzlaşma yoktur. Uygulanan yöntemler arasında konservatif yaklaşımlar ve operatif debridmanlar bulunmaktadır. Konservatif bakım herhangi bir cerrahi metoddan daha iyidir. Çünkü aynı etkilenme bölgeleri karşılaştırıldığında epidermis kaldırılmamış olanda kaldırılmış olana göre iyileşme daha hızlı olmaktadır. Bu nedenle etkilenen alanların korunması önemlidir. Topikal antiseptikler olan %0.5 gümüş nitrat ve %0.05 klorheksidin etkilenen alanları kaplamakta kullanılır. Etkilenen alanların kaplanması için petrol deriveleri, gümüş nitrat, polyvidoneiodine yada hidrojeller kullanılabilir. Bazı yazarlar tarafından biyolojik deri kaplamaları (kadavradan alınan allogreftler, kültüre edilmiş allojenik veya otolog epidermal örtüler) kullanılmaktadır. Yeni kaplamalar üzerinde halen çalışmalar devam etmektedir. Apligraf, Biobrone, Transcyte gibi.²³ Bu kaplamalar kültüre fibroblastlardan hazırlanmaktadır. Yanıklarda topikal rekombinant sığır fibroblast büyüme faktörü hızlı granülasyon oluşumunu sağlar ve epidermal rejenerasyonu hızlandırır.²⁴

Göz korunması için günlük oftalmolojik muayene şarttır. 2 saatte bir göz damlaları, fizyolojik salin ve gerekirse topikal antibiyotikler uygulanmalıdır. Sineşiler gelişirse vakit kaybetmeden açılmalıdır. Gaz geçirgen skleral kontakt lensler fotofobiyi ve rahatsızlığı azaltmaktadırlar. Ayrıca görmeyi rahatlatırken korneal iyileşmeye de yardımcı olurlar. Tüm bunların yanında oral mukoza hijyenine dikkat edilmesi unutulmamalıdır.²⁵

Sistemik Tedavi

Sistemik Steroidler: Steroid kullanımı çok tartışmalıdır. Bazı merkezlerde ana ilaç olarak kullanılmaktayken bazı araştırmacılar tarafından yara iyileşmesini olumsuz etkilemesi, infeksiyon riskini arttırması, sepsisin erken bulgularını maskeleymesi, şiddetli GIS kanama yapması ve mortaliteyi arttırması nedeniyle tartışılmaktadır.²⁶ Steroidlerin yarar ve zararını irdeleyen randomize çalışmalar yoktur. Varolanlar vaka serileri olarak yayınlanmaktadır. Steroidlerin yararlı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Tegelberg 200-400 mg/gün prednizon başlamış ve 4-6 hafta içinde periyodik olarak azaltmıştır. 8 hastadan biri kaybedilmiştir.²⁷ Yapılan 2 retrospektif çalışmada mortalite oranları ve infeksiyon komplikasyonları açısından fark saptanmamıştır.^{28,29} Diğer çalışmaların sonucu ise steroidlerin zararlı olduğunu göstermiştir. 30 SJS ve TEN hastasıyla yapılan çalışmada ilk 15 hastaya steroid verilmiş ve mortalite %66 bulunmuş, ikinci 15 hastaya steroid verilmemiş ve mortalite %33 bulunmuştur. Ancak steroid verilmeyen 15 hastanın 11'inde daha öncesinde steroid kullanımı öyküsü saptanmıştır.³⁰ Yapılan bir retrospektif çalışmada prognostik faktörler analiz edilmiş ve steroid tedavisinin artmış mortaliteden bağımsız olduğu bulunmuştur.¹⁷ Halen tartışma sürmektedir. Çok sayıda TEN vakasında yüksek doz steroid tedavisi ile hastalığın uzamasının engellediği de görülmüştür. Murphy bül oluşmadan önce verilecek tek doz steroidin bül oluşuktan sonra verilecek uzun süreli yüksek doz steroidden etkili olacağını bildirmiştir.³¹ Günümüzde çoğu yazara göre reaksiyon şiddetini azaltmaları, nekrotik sürecin genişlemesini engellemeleri, tutulan alanları azaltmaları ve iç organ hasarını azaltmaları nedeniyle steroidlerin erken formlarda kanıtlanmamış etkinliği varken ilerlemiş vakalarda zararlı olduğu düşünülmektedir.³² Bu tezi Öztaş ve ark'nın bildirisi desteklemektedir. Öztaş ve ark. erken dönemdeki TEN hastasına parenteral deksametazon vermiş ve 9 günde iyileşme bildirmişlerdir. Ayrıca başka sebeplerle (en sık intrakranial tümör nedeniyle steroid ve antikonvülzan alan hastalarda) sistemik steroid tedavisi alan hastalarda da TEN gelişebildiği bildirilmektedir.³³

İntravenöz İmmunglobulin: TEN hastalarına IV Ig uygulanması ilk olarak 1998 yılında Viard ve ark. tarafından yayınlanmıştır. İn vitro çalışmalarda IV Ig tedavisinin Fas-Fas ligand aracılı apoptozisi engellediği gösterilmiştir. 10 orta şiddette TEN hastası farklı dozlarda (0.2-0.75 mg/kg/gün dozda 4 gün) IV Ig ile tedavi edilmiş ve hepsi sağkalmıştır.³⁴ Prins ve ark. tarafından yapılan TEN-IV Ig çalışma grubu projesinde ivIg hastaların %88'inde başarılı bulunmuş ve bu başarı da Fas inhibitör aktivitesine bağlanmıştır.¹² Bachot ve ark. ise tamamen bu görüşe karşı çıkmışlardır. Bachot ve ark. TEN'li hastalarda SCORTEN skorunu kullanarak yaptıkları karşılaştırmada IV Ig öncesi ölüm skoru %24 iken IV Ig kullanımı sonrası %34 bulmuşlardır. Ölümün çoğunun yaşlı hasta grubunda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda olduğu görülmüştür.³⁵ Trent ve ark. aynı skorlama sistemi ile yaptıkları çalışmada 16 hastanın 1'inin öldüğünü göstermişlerdir ve IV Ig verilen hastalarda ölüm oranının verilmeyenlerden %83 daha az olduğunu bildirmişlerdir.³⁶ Kullanılan immünglobulin preparatları firmadan firmaya farklı yöntemlerle elde edilmektedirler. Farklı purifikasyon prosedürleri uygulanmaktadır. Birlikte bulunan proteinlere bakılınca immünglobulinlerle birlikte neler bulunduğu da net değildir. Bir diğer ilginç nokta antikor aktiviteleri de net olarak bilinmemektedir. Örneğin Prins ve ark. tarafından yapılan çok merkezli çalışmada farklı markalarda 35 Ig alınmış ve Fas aracılı hücre ölümü analiz edilerek inhibitör aktivitesi olanlar kullanılmıştır. IV Ig tedavisinin etkisiz olduğu bulunan Bachot ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise tedavi verilen 34 hastanın 30'una aynı marka IV Ig kullanılmıştır. Bu da markalara ve dolayısıyla purifikasyon yöntemlerine göre IV Ig etkisinin değişeceğine delalettir. Prins ve Trent çalışmaları retrospektif Bachot çalışması ise prospektiftir. 3 çalışmada nonrandomize ve kontrolsüzdür. Trent ve Bachot SCORTEN sistemi kullanmışlardır. Prins etkilenen vücut alanı ne olursa olsun çalışmaya alırken, Bachot ve Trent %10 ve üstündekileri çalışmaya almışlardır. Bachot ve Trent tek merkezli çalışırken Prins çok merkezli çalışmıştır. Yalnız randomize çalışmalar olmaması ve diğer yazarlar

tarafından aynı sonucun desteklenmemesi nedeniyle halen konu tartışmalıdır.³⁷ Tan ve ark.nın yaptığı çalışmada 4 SJS-TEN birlikte ve 8 TEN hastası olmak üzere toplam 12 hastaya yüksek doz (2 gün üst üste toplam 2 gr/kg) IV Ig tedavisi verilmiştir. Objektif cevap zamanı olarak IV Ig başlanmasıyla epidermal nekrozun durması arası geçen süre alınmıştır. İlk TEN bulgusu başlaması ile IV Ig başlanması arasında geçen süre ortalama 9 gün (3-22 gün) bulunmuştur. Sağkalan 4 hastada ortalama cevap zamanı 4 gün (2-8 gün) bulunmuştur. Ortalama hastanede kalış süresi 20 gün (10-37 gün) bulunmuştur. IV Ig uygulaması sonrası yan etki gelişen hasta olmamıştır. Kaybedilen 1 hasta sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Kalan 11 hastanın 1'inde sekel olarak görme kaybı gelişmiştir. Tek ve yüksek doz IV Ig verilmesinin hastalık progres-yonunu durdurduğu, bül sıvısındaki ve periferik kandaki apoptotik ve T hücre aracılı immünolojik markerları azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda IV Ig öncesi sistemik steroid verilmesinin sağkalımı etkilemediği bulunmuştur. Tedavi verilen 12 hastadan 3'ü immünyetmezlikli imiş ve tam olarak tedavi edilmiştir. İmmünyetmezlikli hastalarda da IV Ig rahatlıkla kullanılabilir. Sekel oluşan 1 hastada aynı tedavi almasına karşın sekel gelişmesi ise IV Ig tedavisinin sekel kalması üzerine etkisiz olduğunu göstermektedir.³⁸ Paquet ve ark. yaptıkları çalışmada TEN'li bir hastada tedavi öncesi biyopsi almışlardır. Biyopside subepidermal ayrılma, nekrotik keratinositler ve nadir mononükleer lenfositler görülmüştür. Biyopsi materyaline ayrıca T lenfositleri boyayan antiCD45Ro, monosit-makrofaj ve hasarlı keratinositlerden salınan kalprotektini (L1 proteinin) boyayan Mac 387, dermal dendrositleri boyayan antiCD95R ve poliklonal anti F13a boyaması yapılmıştır. Yüzeysel dermiste F13a ve Mac387 boyanması görülürken epidermiste bazal tabakada güçlü CD95R, üst tabakalarda ise kalprotektin boyanması görülmüştür. Hastaya IV Ig tedavisi uygulanmış ve 3. ve 7. günlerde tekrar biyopsiler alınarak incelenmiştir. 3.günde alınan biyopsideki boyanma özellikleri 0.günde alınanla aynı görülmüştür. 7.günde alınan biyopside ise az sayıda T lenfositler, az sayıda monosit-makrofaj ve normal düzeyde dermal dendrositler izlenmiştir. Bazı keratinositlerdeki güç-

lü kalprotektin ekspresyonu devam etmiş ancak CD95R ekspresyonu izlenmemiştir. CD95R ekspresyonu azalması ile apoptozis de durmuştur. Kalprotektin IV Ig tedavisinden etkilenmemiştir.³⁹

İmmunomodulator Ajanlar: Plazmaferez; bazı yayınlarda TEN'li hastaların tedavisinde plazmaferezin etkili olduğu bildirilse de 8 hastada yapılan çalışmada plazmaferez mortalite, hastanede kalış süresi ve reepitelizasyon zamanını etkilememiştir.⁴⁰ AIDS'li erkek hastada trimetoprim sülfometaksazole bağlı gelişen vücudun %90'ını kaplayan TEN'de Nomura ve ark. tarafından öncelikle 1000 mg/gün pulse steroid tedavisi verilmiş ancak tablonun daha kötüye gitmesi nedeniyle hastaya 3 gün üst üste plazmaferez uygulanmıştır. 3. gün sonunda nikolsky belirtisi kaybolmuştur. 2 hafta içinde de deri bulguları gerilemiştir.⁴¹ Bu hastada TEN riskini artıran AIDS bulunması ve kotrimaksazol ile antitüberküloz ilaçların bir arada kullanılmasındır. Özellikle AIDS hastaları gibi immünsuprese hastalarda steroidler ve diğer immünsupresyonu arttırıcı tedaviler uygun değildir. Bu hastalarda plazmaferez muhtemelen dolaşımdaki serbest Fas ligandları uzaklaştırarak ve Fas reseptörünü bloke ederek etkili olmaktadır. İmmünsuprese ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda plazmaferez etkili bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Literatürdeki plazmaferez uygulanan toplam 57 TEN hastasının sadece 8'i kaybedilmiştir. Mortalite oranı %14'tür. Pahalı ve girişimsel bir tedavi olması plazmaferezin yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. Ancak şiddetli TEN olgularında tercih edilmelidir.

Siklofosfamid kullanılması; 8 TEN hastası 300 mg/gün dozda siklofosfamidle tedavi edilmiş ve sağkalmıştır.⁴² Diğer çalışmalarda steroidle birlikte siklofosfamid kullanıldığı için sonuçlar güvenilir değildir. Ancak siklofosfamidle indüklenen TEN vakaları da bildirilmiştir.

Siklosporin; ilk olarak 1989 yılında TEN tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan retrospektif karşılaştırmalı çalışmada siklosporin hızlı reepitelizasyon ve düşük mortalite oranı ile siklofosfamid ve steroidlerden daha güvenli bulunmuştur.⁴³ Hashim ve ark. tarafından yapılan çalışmada lamotrigine ve valproik aside bağlı gelişen TEN hastasına 4 gün 2

mg/kg/gün dozda IV siklosporin verilmiş, 24 saatte bül oluşumu durmuş, 36 saatte genel durum bozukluğu düzelmeye başlamıştır.⁴⁴ Bu çalışmada da belirtildiği gibi siklosporin erken dönemde etkili görülmektedir. Bu tedavilerin hepsi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anti TNF-alfa tedavisi; TNF alfa hücresel düzeyde direk sitotoksitesite ve apoptozisin indüksiyonu yoluyla hücre ölümüne sebep olabilir. Noninfeksiyöz inflamatuvar hastalıklar olan Crohn hastalığı, romatoid artrit ve psoriasisde TNF alfa nötralizasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁵ TEN'li hastalarda lezyonlu derideki keratinositlerde ve makrofajlarda TNF alfa ekspresyonu arttığı gösterilmiştir.⁴⁶ Ayrıca bül sıvısında da yüksek dozda TNF alfa seviyeleri ölçülmüştür.⁴⁷ Fischer ve ark. trimetoprim-sülfometaksazole bağlı TEN gelişen bir olguda anti TNF alfa tedavisi uygulamış ve fayda görüldüğü bildirilmiştir.⁴⁸ Benzer çalışma Hunger ve ark. tarafından yapılmıştır. Çeşitli hastalıkları için diklofenak (baş ağrısı için), asitretin (püstüler psoriasis için), tiroksin (hipotiroidi için) ve propranolol (hipertansiyon için) alan hastada TEN gelişmiş ve Lenfosit Proliferation Assay ile suşlu ilaç olarak diklofenak bulunmuştur. Hastanın sorumlu ilaçları kesilerek 5 mg/kg infliximab (Remicade) tek dozda infüze edilmiş, 24 saatte epidermal ayrılma durmuş ve 5 gün sonra reepitelizasyon tamamlanmıştır. Tedavi öncesi ölçülen solubl Fas ligand seviyeleri tedavi sonrası 9. günde artarken 15. günde ise ölçülemeyecek kadar azalmış bulunmuştur. Ayrıca tedavi öncesi TNF alfa mRNA seviyesi bakılıp yüksek olduğu görülmüş ve bu değerlerin tedaviden 24 saat sonra belirgin azaldığı görülmüştür. TNF alfa mRNA düzey değişikliği klinikle de korele bulunmuştur. TNF alfa sayıca azalırken ve mRNA'sında artış olması beklenirken azalma olması ilginç bir gözlemdir.⁴⁹ Muhtemelen infliximab solubl TNF alfa yanında membran bağlı formu da bağlamakta ve TNF alfa üreten T hücrelerinde membran formuna bağlanarak bu hücrelerin apoptozisini indüklemektedir. Bu sonuçlar TNF alfanın keratinosit hasarında da etkili medyator olduğu ve TEN patogenezinin açıklanmasına katkıda bulunacağı yanında tedavi için de önemli bir hedef olduğunu göstermektedir.

Kombine tedaviler de halen kullanılmaktadır. Lissia ve ark.nın yaptığı çalışmada 5 şiddetli TEN hastasına başvuru sonrası biyopsi alınıp hemen IV Ig ve plazmaferez uygulanmıştır. Hastaların prognozunu belirlemek için SCORTEN sistemi kullanılmıştır. Uygulama rejimi; IV Ig ilk 3 gün 1 gr/kg/gün, sonraki 3 gün 0.5 gr/kg/gün olarak verilmiştir. Plazmaferez ise 2., 4., ve 6. günlerde her siklusta 3000 ml plazma çalışılarak yapılmıştır. Ortalama tutulan vücut alanı %78, ortalama ayrılma yüzdesi %39.6 idi. Tüm hastalarda oral mukoza tutulumu saptanmıştır. Başvuru anında kalp yetmezliği ve KBY'si olan 1 hasta kaybedilmiştir. Bir hastada şiddetli Crohn hastalığı nedeniyle almakta olduğu sistemik steroid tedavisine devam edilmiştir. Bir hastada tedaviden 10 gün sonra nüks gelişmiş ve tedavi tekrarlanmıştır. 2. kürden sonra nüks olmayıp hasta iyileşmiş, 1 hastada sineşi gelişmiştir. Mortalite oranı %20 bulunmuştur. SCORTEN skalasına göre hesaplanan ölüm oranı ise %66.38 idi. İv Ig + plazmaferez rejimi ile mortalite %70 azalmıştır. Çalışma sonucu olarak IV Ig + plazmaferez kombinasyonu ile suçlu ilaç ve metabolitinin kandan hızlı uzaklaştırıldığı, Fas'ın inhibisyonu ve apoptozisin engellendiği ve nekroliz yapan sitokinlerin uzaklaştırıldığı bildirilmiştir.⁵⁰ Eğer tedavi sıralanacak olursa öncelikle plazmaferez yapılması sonra IV Ig eklenmesi önerilmektedir.

N-Asetil Sistein: N-asetil sistein (NAC) çok sayıda ilacın ve metabolitlerinin vücuttan atılmasını hızlandırır. Ayrıca invitro olarak TNF-alfa ve IL-1P yapımını engellediği gösterilmiştir. TEN'de etkili olduğuna dair bilgi yoktur. HIV (+) hastalarda trimetoprim-sulfometaksazolle gelişen hipersensitivite reaksiyonunun önlenmesinde yetersiz bulunmuştur.⁵¹ Dahası yüksek dozda suçlu ilacı inaktive ederken tedavi için verilen ilaçları da inaktive edebileceği unutulmamalıdır.

Talidomid: Güçlü TNF-alfa aktivasyon inhibitörü olduğu için TEN tedavisinde talidomidin etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca TEN tedavisinde randomize çalışmada test edilen tek ilaçtır. 5 gün 400 mg/gün dozda 22 hastaya talidomid verilmiş ve anlaşılmasız bir şekilde talidomid grubunda mortalite artmıştır ve bu sebeple çalışma durdurulmuştur. Talidomid grubundaki 12 hastanın

10'u ölürken plasebo grubundaki 10 hastadan 3'ü ölmüştür. Bu çalışmaya göre talidomid TEN'li hastalarda etkisiz hatta zararlıdır.⁵² Wolkenstein bu zararı yaptığı çalışmayla göstermiştir.

Diğer ilaçlar arasında G-CSF,⁵³ heparin, monoklonal antikorlar, pentoksifilin ile ilgili vaka çalışmaları mevcut olup hiçbiri ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Biyolojik tedavilerdeki hızlı ilerlemeler ile sitokinlere ve reseptörlere karşı hedefe yönelik monoklonal antikorlar geliştirilmekte ve yeni rejimler altta yatan sebebe yönelik spesifik tedaviler olmaktadır. Böylece tedaviye bağlı yan etkiler de azalmaktadır.

TEN tedavisinde halen bazı problemler bulunmaktadır:

1. TEN bir klinik antitedir ve altında yatan patogenetik mekanizmalar net bilinmemektedir. Tek başına bir hastalık mı olduğu yoksa altta yatan durumlara karşı oluşan bir deri reaksiyonu mu olduğu net değildir. Ayrıca TEN'li hastalarda deri ve mukoz membranları ilgilendiren çok sayıda sekel kalmakta ancak ölümler bunlara bağlı değil çoğunlukla multiorgan yetmezliği ve septik şoka bağlı olmaktadır.

2. Patogenez tam olarak belli değildir. Apoptozun Fas-Fas ligand yolu deneysel olarak bulunmuş ilk ve tek dayanaktır. Halen bu yolun tek yol mu olduğu ya da daha fazla yol varsa en önemlisi mi olduğu net değildir. Ayrıca bu yolun bloke edilmesi hastalardaki mortaliteyi azaltacak mıdır bu da net değildir.

3. Genel olarak kabul görmüş ve karşılaştırmalı çalışma yapılacak standart tedavi rejimi yoktur. Ayrıca plasebo kontrollü çalışma yapmak demek hastayı tedavisiz bırakmak anlamına geleceği için kaçınılmaktadır.

Türkiye'den yapılan çalışmalara bakacak olursak Başkan ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2000-2005 yılları arasında görülen 8 TEN hastası ve aldıkları tedaviler retrospektif olarak incelenmiştir. 7 kadın 1 erkek hastanın yaş ortalaması 41 idi. İki olguda fenitoin, iki olguda siprofloksasin, bir olguda salisilik asit, bir olguda amoksisilin, bir olguda salazoprin kullanımı sonrası TEN gelişirken bir olguda aynı dönemde fenitoin salisilik asit ve

salazoprin almakta olduğundan sorumlu ilaç bulunmamıştır. Olgular Bastuji-Garin ve ark. tarafından yapılan sınıflamaya göre değerlendirilmiş ve maküller üzerinde bülleri düz hedef lezyonları olan ve vücut yüzey alanının %10-29'u arasında ayrışma görülen olgular SJS-TEN overlap olarak, aynı klinik lezyonları vücut yüzeyinin %30'undan fazlasında olanlar spotlu TEN olarak, geniş eritemli alanlarda epidermal ayrışması olanlar ise spotsuz TEN olarak sınıflanmıştır. Buna göre 3 hasta SJS-TEN overlap, 3 hasta spotlu TEN ve 2 hasta da spotsuz TEN tanısı almıştır. Tutulan vücut alanı %25 ile %70 arasında değişmekteydi. Ortalama başvuru süresi ise 4.4 gün bulunmuştur. Tüm hastalara 250 mg ile 1 gram arasında değişen günlük dozlarda 3-5 gün süreyle pulse steroid tedavisi başlanmıştır. Klinik şiddete göre 5 hastaya 0.6-0.7 mg/kg/gün 5 gün IV Ig tedavisi eklenmiştir. 4 hasta tek kür ile iyileşirken, 1 hastaya 3 kür uygulama yapılması gerekmiştir. IV Ig alan hastaların 3'üne dönüşümlü olarak plazmaferez uygulanmıştır. Ortalama 15 günde hastalarda lezyon çıkışı durmuştur. Tam iyileşme için ise ortalama 35 gün geçmiştir. 1 hasta böbrek yetmezliğinden kaybedilmiştir.⁵⁴

Tükenmez ve ark. ise 2 TEN olgusuna (ki birisi temporal arterit nedeniyle yüksek doz steroid alınırken alprazolam alımına bağlı TEN gelişen) IV Ig tedavisi uygulamışlar ve iyi yanıt aldıklarını bildirmişlerdir.⁵⁵

Takip

Tedavi sonrası birkaç ay ve belki daha fazla süre UV ışığından korunmak gerekir. UV ışını postinflamatuar lekeleri kötüleştirir. Güneş koruyucular kullanılmalıdır. Göz takibi önemlidir. Gerekirse yapay gözyaşları kullanılmalıdır. Çoğu göz hekimi tarafından siklosporinli göz damlaları kullanılsa da etkili olduğuna dair kanıt yoktur. Ağız ve genital bölgede gelişen sineşiler için operasyon gereklidir. Tedavi sonrası nadir de olsa diabet gelişimi olasılığı nedeniyle kan şekeri düzenli bakılmalıdır.¹⁵ Rasmussen şu noktaya dikkat çekmektedir; TEN hastası ve yakınları olayın ilaca bağlı olduğunu öğrendikten sonra ilacı veren hekime ve bakım ekibine yönelik suçlama ve suçlu arama arayışına girmektedirler. Hastanın bakım ekibi olabilir.

diğince aynı fikirde olmalı ve hasta yakınları yanında görüş ayrılığına düşülmemelidir. Ayrıca tedavide her adım ve gelişme aileyle ortak atılmalıdır. İyileşme tamamlanana kadar hastanın bakımı azaltılmamalı ve yakınlar sürekli bildirilmelidir.

Rekürrenslerin Önlenmesi

TEN'den kurtulan hastaların şüpheli ilaç ve benzer gruptan ilaçlardan uzak durmaları gerekir. Şüpheli ilaç ve benzerleri hastalara ve yakınlarına iyi anlatılmalı ve yazılı olarak verilmelidir. TEN'de az da olsa genetik yatkınlık söz konusu olduğundan birinci derece akrabalarında bilgilendirilmesi gerekir. Suçlu ilacın tekrar kullanılması veya desensitizasyonu ile ilgili risk çalışmaları mevcut değildir.⁵⁶

Sonuç olarak TEN tedavisinde etkinliği bilinen en kesin tedavi; iyi yapılacak destek tedavisidir.

KAYNAKLAR

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): A reappraisal. *Br J Dermatol* 1979;100:69-86.
2. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): Structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49:769-73.
3. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990;126:37-42.
4. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990;126:43-7.
5. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
6. Muller M, Strand S, Hug H, et al. Drug induced apoptosis in hepatoma cells is mediated by the CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system and involves activation of wild type p53. *J Clin Invest* 1997;99:403-13.
7. Oishi M, Maeda K and Sugiyama S. Distribution of apoptosis-mediating Fas antigen in human skin and effect of anti-Fas monoclonal antibody on human epidermal keratinocyte and squamous cell carcinoma cell lines. *Arch Dermatol Res* 1994;286:396-407.
8. Matsue H, Kobayashi H, Hosakawa T, Akaya T and Ohkawara A. Keratinocytes constitutively Express the Fas antigen that mediates apoptosis in IFN-γ treated cultured keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 1995;287:315-20.

9. Sung KJ, Paik EM, Jang KA, Suh HS and Choi JH. Apoptosis is induced by anti-Fas antibody alone in cultured human keratinocytes. *J Dermatol* 1997;24:427-34.
10. Hill LL, Ouhtit A, Loughlin F, et al. Fas ligand: A sensor for DNA damage critical in skin cancer etiology. *Science* 1999;285:898-900.
11. Arnold R, Seifert M, Asadullah K and Volk HD. Crosstalk between keratinocytes and T lymphocytes via Fas/Fas ligand interaction: Modulation by cytokines. *J Immunol* 1999;162:7140-67.
12. Viard I, Wehrli P and Bullani R. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
13. Paquet P and Pierard GE. Epidermal calprotectin in drug induced toxic epidermal necrolysis. *J Cut Pathol* 1999;26:301-5.
14. Paquet P and Pierard GE. Keratinocyte injury in drug induced toxic epidermal necrolysis: Simultaneous but distinct topographic expression of CD95R and calprotectin. *Int J Dermatol* 2002;10:145-7.
15. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online Journal* 8:5.
16. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
17. Kelemen JJ, Cioffi WG, McManus WF, Mason ADJ, Pruitt BAJ. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg* 1995;180:273-8.
18. Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX. Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns* 2001;27:145-9.
19. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognostic factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-5.
20. Demling RH, Orgill DP. The anticatabolic and wound healing effects of the testosterone analog oxandrolone after severe burn injury. *J Crit Care* 2000;15:12-7.
21. Coudray-Lucas C, Le Bever H, Cynober L, De Bandt JP, Carsin H. Ornithine alphanetoglutamate improves wound healing in severe burn patients: a prospective randomized double-blind trial versus isonitrogenous controls. *Crit Care Med* 2000;28:1772-6.
22. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: A randomized, prospective study. *Arch Surg* 2000;135:326-31.
23. Bradley T, Brown RE, Kucan JO, Smoot EC, Hussmann J. Toxic epidermal necrolysis: A review and report of the successful use of Biobrane for early wound coverage. *Annals of Plast Surg* 1995;35:124-32.
24. Fu X, Shen Z, Chen Y, et al. Randomised placebo-controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second-degree burns. *Lancet* 1998;352:1661-4.
25. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, Rosenthal P, Baltatzis S, Foster CS. Gaspermeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:25-32.
26. Halebian P, Corder V, Herndon D, et al. A burn center experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1983;4:176-83.
27. Tegelberg-Stassen MJ, van Vloten WA, Baart de la Faille. Management of non-staphylococcal toxic epidermal necrolysis: Follow-up study of 16 case histories. *Dermatologica* 1990;180:124-9.
28. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgeson RB. Toxic epidermal necrolysis: An analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:520-4.
29. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10 year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000;21:199-204.
30. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;204:503-12.
31. Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:417-20.
32. Wolf R, Ruocco V, Jablonska S. Treatment of toxic epidermal necrolysis syndrome with "disease-modifying" drugs: The controversy goes on. *Clinics in Dermatology* 2004;22:267-9.
33. Rzyany B, Schmitt H, Schopf E. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticosteroids. *Acta Derm Venereol* 1991;71:171-2.
34. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al, for the TEN-IVIG Study Group. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: Multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32.
35. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A prospective non-comparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003;139:33-6.
36. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami experience. *Arch Dermatol* 2003;139:39-43.
37. Wolff K, Tappeiner G. Treatment of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003;139:85-6.
38. Tan AW, Thong BY, Yip LW, Chng HH, Ket NS. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *J Dermatol* 2005;32:1-6.
39. Paquet P, Jacob E, Damas P, Pierard GE. Treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis (Lydell's syndrome) with intravenous immunoglobulins. *Burns* 2001;27:652-5.
40. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis. *Intensive Care Med* 1999;25:1307-10.

41. Nomura T, Abe R, Fujimoto K. Plasma exchange; a promising treatment for toxic epidermal necrolysis with AIDS. *AIDS* 2004;18:2446-8.
42. Trautmann A, Klein CE, Kampgen E, Brocker EB. Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1998;139:1127-8.
43. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin. *A J Trauma* 2000;48:473-8.
44. Hashim N, Bandara D, Tan E. Early cyclosporin treatment of incipient toxic epidermal necrolysis induced by concomitant use of lamotrigine and sodium valproate. *Acta Derm Venereol* 2004;84:90-1.
45. Lebwahl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-204.
46. Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierard GE. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994;130:605-8.
47. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004;123:850-5.
48. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J. Antitumor necrosis factor alpha antibodies (infliximab) in the treatment of patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002;146:707-9.
49. Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti TNF- α treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:923-4.
50. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis. *Br J Plast Surg* 2005;58:504-10.
51. Walmsley SL, Khorasheh S, Singer J, Djurdjev O. A randomised trial of N-acetylcysteine for prevention of trimethoprim-sulfamethoxazole hypersensitivity reactions in pneumocystis carini pneumonia prophylaxis (CTN 057). Canadian HIV Trial Network 057 Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:498-505.
52. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1586-9.
53. Jarrett P, Rademaker M, Havill J, et al. Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin and granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:146-7.
54. Başkan EB, Tunalı Ş, Karadoğan SK, Sarıcaoğlu H, Yılmaz E. TEN'de tedavi yaklaşımımız: Rotasyonel ve kombine tedavilerin retrospektif incelenmesi. *Turkderm* 2005;39:115-20.
55. Tükenmez G, Mansur TA, Tütüncü D, Serdar ZA, Aydingöz İE. Toksik epidermal nekrolizde intravenöz immünglobulin tedavisi: İki olgu sunumu. *Turkderm* 2005;39:136-41.
56. Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A, Black JR. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for pneumocystis carinii pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:337-43.