

Çoklu İlaç Kullanımına Bağlı Stevens-Johnson Sendromu: Yaşlı ve İmmobil Hasta

Stevens-Johnson Syndrome Due to Polydrug Use: Elderly and Immobilized Patient

Zeynep Aslan Hişmioğulları¹, Feride Gülcüler¹, Umut Gök Balcı²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Şehir SUAM Aile Hekimliği Kliniği, İzmir, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Stevens-Johnson Sendromu (SJS), sıklıkla ilaçlara bağlı gelişen, mukokutanöz sistemin nadir ancak potansiyel olarak ölümcül bir hipersensitivite reaksiyonudur. Özellikle yaşlı ve çoklu ilaç kullanan bireylerde, bu sendromun erken tanınması ve uygun yönetimi hayati önem taşır. Bu olgu, çoklu ilaç kullanımının (polifarmasi) yaşlı bireylerde Stevens-Johnson Sendromu gelişimindeki rolünü göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Olgu: Evde sağlık hizmeti kapsamında takip edilen, 86 yaşında, Alzheimer ve hipertansiyon tanıları olan yatağa bağımlı kadın hastada; idrar yolu enfeksiyonu sonrası başlayan sefuroksim aksetil tedavisini takiben gluteal ve femoral bölgelerde yaygın epidermal ayrılma, büllöz lezyonlar ve eksfoliasyon gözlenmiştir. Hastanın geçmişinde polifarmasi dikkat çekici olup; psikotrop ilaçlar, antihipertansifler ve mide koruyucular dahil birçok ilaç kullanımı mevcuttur. Laboratuvar bulgularında yüksek CRP (178 mg/L) ve prokalsitonin (0,42 ng/mL) değerleri, sistemik inflamatuvar yanıtı desteklemiştir. GFR'nin düşmesi ve kreatininin artması ile akut böbrek yetmezliği gelişmiştir. Ağır bir klinik tablosu olan hasta hastaneye yatırılmış tüm tedavilere rağmen kaybedilmiştir. Ölüm nedeni olabilecek çok geniş cilt lezyonu da ayrıntılı değerlendirilmiştir.

Sonuç: Bu olgu, yaşlı bireylerde çoklu ilaç kullanımının Stevens-Johnson Sendromu (SJS) gibi ciddi ilaç reaksiyonları için önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Sık kullanılan antibiyotiklerin de bu tür reaksiyonlara neden olabileceği göz önünde bulundurularak, özellikle evde sağlık hizmeti alan yaşlı hastalarda ilaç etkileşimleri titizlikle değerlendirilmelidir.

Sağlık profesyonellerinin, evde sağlık hizmeti alan yaşlı hastalarda reçetelenen ilaç sayısını en aza indirme ve ilaç etkileşimlerini değerlendirme konusunda dikkatli olmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polifarmasi, Evde Sağlık Hizmetleri, Stevens Johnson Sendromu, Advers ilaç reaksiyonu, Yaşlılık

Abstract

Objective: Stevens-Johnson Syndrome (SJS) is a rare but potentially fatal hypersensitivity reaction of the mucocutaneous system, often due to drugs. Early recognition and appropriate management of this syndrome is of vital importance, especially in elderly patients with polypharmacy. This case is remarkable in terms of demonstrating the role of polypharmacy in the development of Stevens-Johnson Syndrome in elderly individuals.

Case: An 86-year-old bedridden woman with Alzheimer's disease and hypertension, who was being followed under home healthcare services, had diffuse epidermal detachment, bullous lesions and exfoliation in the gluteal and femoral regions following cefuroxime axetil treatment initiated after urinary tract infection. Her medical history revealed significant polypharmacy and she was taking many medications including psychotropic drugs, antihypertensives and gastroprotective agents. Laboratory findings revealed elevated CRP (178 mg/L) and procalcitonin (0.42 ng/mL) values, supporting a systemic inflammatory response. Acute renal failure developed with decreased GFR and increased creatinine. Following clinical deterioration, she died despite all treatments in the hospital. A very large skin lesion, which may have been the cause of death, was also evaluated in detail.

Conclusion: This case demonstrates that polypharmacy in elderly individuals is an important risk factor for serious drug reactions such as Stevens-Johnson Syndrome (SJS). Considering that frequently used antibiotics may also cause such reactions, drug interactions should be evaluated meticulously, especially in elderly patients receiving home healthcare services. Healthcare professionals should be careful about minimising the number of prescribed drugs and evaluating drug interactions in elderly patients receiving home healthcare services.

Keywords: Polypharmacy, Home Health Services, Stevens Johnson Syndrome, Adverse drug reaction, Elderly

GİRİŞ

Stevens-Johnson Sendromu (SJS) deri ve mukozaları tutan, nadir görülen ancak hayatı tehdit eden ciddi seyirli bir hipersensitivite reaksiyonudur (1,2). İlk kez 1922 yılında Stevens ve Johnson isimli doktorlar tarafından iki çocuk olguda tanımlanmıştır (3). SJS'un insidansı 1–7/1000000'dir ve mortalitesi yaklaşık %5-15'dir (4,5). Frey N ve arkadaşlarının 1995 ile 2013 yılları arasındaki vakaları inceledikleri çalışmada 80 yaş ve üzeri hastalarda Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizin (TEN) yüksek olduğu belirtilmiştir (6). Bir diğer retrospektif tanımlayıcı çalışmada Zyryanov S ve arkadaşları raporlanan SJS/TEN vakalarının yaklaşık %21,2'sini yaşlıların oluşturduğunu bildirmiştir (7). Stevens-Johnson Sendromu, sıklıkla ilaçlara bağlı gelişen, mukokutanöz sistemin akut ve potansiyel olarak ölümcül bir hipersensitivite reaksiyonudur (8). Prodromal dönemde ateş, halsizlik gibi sistemik belirtilerin ardından mukokutanöz lezyonların hızla başladığı görülür. Ağrılı makülopapüler döküntüler, daha sonra hedef lezyonları oluşturur. Lezyonlar hızla büyür, büllöz hale gelir. Ardından epidermal nekroz ve ayrışma gelişir (9). Ciltte Nikolsky belirtisi pozitifdir. İki veya daha fazla mukozal yüzeyde erozyon ve kabuklanma ile karakterizedir en sık ağız içi, dudaklar, gözler, genital bölgeler tutulur (9).

Stevens-Johnson Sendromunun etiyolojisinde başta ilaçlar olmak üzere infeksiyonlar, maligniteler, kollagen doku hastalıkları, kimyasal maruziyet gibi pek çok neden rol alabilir. İlaçlar arasında başta antibiyotikler (sülfonamidler, sefalosporinler, kinolonlar, aminopenisilinler, tetrasiklin vb), antikonvülzanlar (karbamazepin, lamotrijin, fenobarbital ve fenitoin), NSAİ, kortikosteroidler, allopurinol ve neviparine gibi çeşitli sınıflardan 100'den fazla ilaç SJS ile ilişkilidir (10,11). Zyryanov S araştırmasında sistemik antibiyotiklerin SJS/TEN vakalarının %29,1'inde rol oynadığını belirtmektedir. Beta-laktam antibiyotikler, özellikle sefalosporin ve karbapenemler, yaşlılarda önemli oranda olası neden olarak belirtilmiştir (7). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) polifarmasiyi, hastanın reçeteli, reçetesiz veya geleneksel/alternatif tıbbi ürünleri içeren en az beş ilacı rutinde kullanması olarak tanımlamaktadır (12). Literatürde yaşlı bireylerde polifarmasi prevalansının yüksek olduğu ve advers ilaç reaksiyonları riskinin arttığı bildirilmektedir. Wang R ve arkadaşlarının 80 yaşın

üzerindeki 1562 erkek hastayı dahil ettiği çalışmada ortalama ilaç sayısının $9,56 \pm 5,68$ olduğu; polifarmasi (≥ 6 ilaç) prevalansının %70 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca advers ilaç reaksiyonları olasılığının 1,21 arttığı bildirilmiştir (13). ALDEN skoru (Epidermal Nekroliz için İlaç Nedenselliği Algoritması); Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi sıklıkla ilaca bağlı şiddetli cilt reaksiyonları geliştiren hastalar için tasarlanmış klinik bir hesap makinesidir. ALDEN skoru, klinisyenlerin belirli bir ilacın bir hastada cilt reaksiyonuna neden olma olasılığını belirlemede rehberlik etmektedir. Bu, ilaca daha fazla maruz kalmayı önlemek ve hastanın durumunu yönetmek için kıymetlidir. İlaç maruziyetinin zamanlaması, latent dönem ve ilacın bu tür reaksiyonlara neden olma olasılığı gibi faktörler hesaba katılır (14).

Stevens-Johnson Sendromunun ayırıcı tanısında toksik epidermal nekroliz (TEN), DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sendromu ve büllöz pemfigoid gibi dermatozlar yer almaktadır. TEN, yaygın epidermal nekrolize yol açan, sıklıkla ilaç kaynaklı, yüksek mortaliteli ciddi bir dermatolojik acildir (15). SJS ve TEN ayrımı, tutulan vücut yüzey alanı (BSA) ile yapılmaktadır. BSA'nın $<10\%$ 'unun tutulduğu durumlar SJS, $>30\%$ 'u TEN, 10-30% arası ise SJS/TEN overlap olarak değerlendirilir (8). DRESS, ilaçla ilişkili, çoklu organ tutulumuna yol açabilen ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir aşırı duyarlılık sendromudur. Klinik tablo sıklıkla yüksek ateş, geniş bir deri döküntüsü ve hepatik tutulum gibi sistemik belirtilerle seyreder. DRESS sendromu, eozinofili, atipik lenfositöz seyirlidir ve genellikle ilaç alımından 2–6 hafta sonra ortaya çıkar (16,17). RegiSCAR (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions) grubu tarafından geliştirilen DRESS tanısını sistematikleştiren puan sistemidir. Skorun temel bileşenleri; akut döküntü (rash), ilaçla ilişkilendirme şüphesi, hastaneye yatış gerekliliği, ateş, en az iki bölgede lenfadenopati, hematolojik anormallikler: eozinofili ve atipik lenfositler, iç organ tutulumu, hastalık süresi (>15 gün gibi kriterler), alternatif tanılarının dışlanmasıdır. Toplanan puana göre vaka “güçlü/definitif”, “muhtemel”, “şüpheli” veya “dışlanmış” olarak sınıflanır; örneğin RegiSCAR skorunun -3 olması DRESS olasılığını dışlayıcı bir durumdur (18). Bullöz pemfigoid, genellikle ileri yaşlarda görülen otoimmün, subepidermal büllöz bir dermatozdur (19). Hastalarda genellikle şiddetli kaşıntı ve sonrasında gergin büller görülür; mukozal tutulum TEN/SJS'e kıyasla daha azdır (20).

İlaçlar arasında oluşabilecek etkileşimlere dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla, çoklu ilaç kullanımı bulunan ve evde sağlık hizmeti kapsamında takip edilen 86 yaşındaki bir hastada, idrar yolu enfeksiyonu tedavisi sonrası gelişen Stevens-Johnson Sendromu (SJS) olgusu sunulmuştur. Hastanın klinik tablosu ve laboratuvar bulguları, ilaca bağlı advers reaksiyon gelişimini düşündürmüş olup, polifarmasi (çoklu ilaç kullanımı) durumlarında dikkatli gözlem ve takip gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Ayrıca bu olgu, nadir fakat ciddi advers reaksiyonların zamanında tanınmasının hasta prognozu açısından belirleyici olduğunu, ancak hızlı klinik kötüleşmelerin önlenemeyebileceğini göstermektedir.

OLGU SUNUMU

Hastanın tıbbi verilerinin yayınlanabileceği konusunda yazılı onam alınmıştır. Evde Sağlık Hizmetleri tarafından, gluteal bölgede bası yarası bulunan, 86 yaşında, yatağa tam bağımlı kadın hastanın takibi yapılmaktadır. Alzheimer, depresyon ve hipertansiyon tanıları bulunan hastanın düzenli kullandığı ilaçları incelendiğinde şu şekildedir; anksiyotik (0.5 mg 1x1 alprazolam), antipsikotik (100 mg 1*1 ketiapin), antikolinesteraz inhibitörü (6 mg 2x1 rivastigmin), antidepresan (30 mg mirtazapin), antihipertansif (2.5 mg / 0.5 mg ramipril), mide koruyucu (famotidin, 40 mg pantoprazol), vitamin türevli deri koruyucu krem (dexpanthenol) ve kas gevşetici (tiyokolşikosid).

Hastanın 20 gün önce yapılan ev ziyareti sırasında idrar yolu enfeksiyonu öntanısı ile hastadan kan tahlili, steril yöntemle tam idrar tetkiki ve idrar kültürü alınmıştır. Hasta yakını idrar kültürü sonucu ile arandığında dış merkezde sefuroksim aksetil 500 mg 2x1 ilacının başlanıldığı öğrenilmiştir. Hasta yakını sefuroksim aksetil ilacının 10 gün boyunca kullanıldığını ilacın kesilmesinden yaklaşık 8 gün sonra (ilacın kullanılmaya başlanmasının 18. gününde) hastada yaygın ağrılı ve kızamık deri lezyonları gelişmesi üzerine tekrar evde sağlık birimine başvurmıştır. Bunun üzerine evde sağlık birimi tarafından hasta evinde değerlendirilmiştir. Kan tahlilleri alınan hastanın evdeki muayenesinde gluteal, lomber ve proksimal femur bölgelerinde ani başlangıçlı, ağrılı, yaygın eritemli alanlar; epidermal ayrılma ve eksfoliasyon bölgeleri; yüzeysel erozyonlar ile açılmış bül kalıntıları izlenmiştir (Şekil 1). Epidermis kaybını gösteren, nemli ve parlak yüzeyli denudasyon alanlar dikkat

çekmiştir (Şekil 1). ALDEN skoru (epidermal nekroliz için ilaç nedenselliği algoritması) +2 olup; “şüpheli” düzeydedir. Lezyonların dağılımı, ani başlangıcı ve şiddeti göz önünde bulundurularak ilaç reaksiyonuna bağlı Stevens-Johnson Sendromu ön tanısı ile hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğe yatırılmıştır.

Hastanın 20 gün ara ile yapılan iki ev ziyaretindeki kan testleri kıyaslandığında böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma izlenmiştir. Oligürisi bulunan hastanın GFR'si 90 ml/dk'dan 41 ml/dk'ya düştüğü ve serum kreatinin düzeyinin 0.46 mg/dL'den 1.13 mg/dL'ye yükseldiği gözlenmiştir. Bu bulgular, akut böbrek yetmezliği geliştiğini düşündürmüştür. Hastada cilt lezyonları gelişmesi üzerine yapılan değerlendirmede hastanın sistemik inflamasyon bulgularının da eşlik ettiği gözlenmiştir. Laboratuvar bulgularında prokalsitonin: 0,42 ng/mL, CRP: 178 mg/L olarak tespit edilmiş ve bu durum yaygın inflamatuvar yanıt ve olası ilaç ilişkili hipersensitivite sendromunu desteklemiştir.

Hastanın servise yatışındaki fizik muayenesinde lomber bölgede geniş alanda epiderminin soyulduğu, cilt bütünlüğünün bozulduğu gözlenmiştir. Gluteal bölgede nekrotik dokuların eşlik ettiği Evre 3-4 bası yarası mevcuttur. (Şekil 2). Ciltte soyulmaları Steven- Johnson Sendromunu düşündüren önemli bulgulardandır. Uygulanan destek tedavisine rağmen hastanın klinik durumu hızla kötüleşmiş ve yoğun bakıma yatışı olmuştur. Hasta hastaneye yatışının 7. gününde yaşamını yitirmiştir. Hastanın klinik seyrinin hızlı ilerlemesi nedeni ile ayırıcı tanı için gerekli girişimsel işlemler yapılamamıştır. Stevens-Johnson Sendromu, bu hastada ölüm nedenleri arasında değerlendirilebilecek ciddi bir klinik tablo olarak düşünülmüştür.

Şekil 1. Gluteal bölgede eritematöz ve eksfoliyatif lezyonlar.



Şekil 2. Lomber bölgede epidermal soyulma gözlenmektedir.



TARTIŞMA

Bu olguda, evde sağlık hizmeti kapsamında takip edilen çoklu ilaç kullanan, komorbiditesi fazla olan ve yaşlı bir hasta profili bulunmaktadır. Özellikle sefuroksim aksetil kullanımı sonrası ani başlayan yaygın cilt lezyonları ilaca bağlı gelişen SJS'yi düşündürmüştür.

Stevens-Johnson Sendromunun en sık nedeni ilaçlardır. Aliosmanoğlu Ç tonsillit tedavisi alan 10 yaşındaki erkek hastada oral sefuroksim aksetil alımı sonrası SJS geliştiğini bildirmiştir (21). Wang L ve arkadaşlarının 1980 ile 2020 yılları arasındaki SJS/TEN vakalarını retrospektif taradığı çalışmada sefuroksim içeren cefalosporinler arasında 2 vaka SJS/TEN ile ilişkilendirilmiştir (22). Kumar D'nin bildirdiği vakada 5 gün oral sefuroksim aksetil kullandıktan sonra SJS/TEN sendromunun geliştiği bildirilmiştir (23). Bu bulgular sefuroksim aksetil ile SJS/TEN arasındaki ilişkinin literatürde nadir de olsa tanımlandığını göstermektedir. Bizim olgumuzda da sefuroksim aksetil kullanımı sonrası gelişen lezyonlar için epidermal nekroliz olgularında ilaç nedenselliğini değerlendiren ALDEN algoritması uygulanmış, skorun +2 olduğu ve bu sonucun “şüpheli” düzeyde nedensellik ile uyumlu olduğu belirlenmiştir (24). Bununla birlikte, polifarmasi ciddi bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Yaşlı bireylerde metabolizma hızının azalması, ilaç-ilac etkileşimleri ve eliminasyondaki değişiklikler, advers ilaç reaksiyonlarını daha olası hale getirir (25,26). Bu olguda, Ketiapin, Mirtazapin, Alprazolam gibi psikotrop ilaçların yanı sıra, antihipertansif ve gastrointestinal sistem düzenleyici ilaçların birlikte kullanımı dikkat çekicidir. Literatürde polifarmasiye bağlı gelişen SJS olguları bildirilmektedir (27).

Hasta başvurusu sırasında saptanan yüksek CRP ve prokalsitonin düzeyleri, sistemik inflamatuvar yanıtın varlığına işaret etmektedir. Bu bulgular, hem enfeksiyon hem de SJS gibi ağır ilaç reaksiyonlarının seyri sırasında gözlenebilmektedir (28,29). SJS'nin erken döneminde CRP ve prokalsitonin artışı bildirilmiş olup, tanıyı destekleyen non-spesifik bulgular arasında yer alır (30).

Bu vakada eksfoliyatif lezyonların gluteal, lomber ve femoral bölgelerle sınırlı kalması SJS tanısını desteklemektedir. Tutulan vücut yüzey alanının (BSA) %10'un altında olması nedeniyle TEN olasılığı dışlanmıştır (8). Hastadaki prokalsitonin ve CRP yüksekliği sistemik inflamasyon lehine olsa da, eozinofili ve diğer sistemik organ tutulumlarının olmaması DRESS sendromu olasılığını desteklememektedir (16). Ayrıca RegiSCAR skorunun -3 olması DRESS olasılığını dışlamaktadır. Büllöz pemfigoid genellikle kronik seyrlidir; sistemik bulgular ve yaygın epidermal nekroliz izlenmez (19). Klinik seyir ve

bulgulardaki uyumsuzluk nedeniyle TEN, DRESS sendromu ve büllöz pemfigoid dışlanmıştır.

Ayrıca hastada gelişen akut böbrek yetmezliği, hem sistemik toksisiteye hem de mortaliteye katkıda bulunmuş olabilir. SJS olgularında böbrek yetmezliği, hidrasyon bozukluğu, sepsis ve ilaç metabolitlerinin renal etkileri ile ilişkilendirilmiştir (25). SJS, özellikle yaşlı hastalarda ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Bu nedenle erken tanı, ilacın kesilmesi ve destek tedavisi büyük önem taşır.

SONUÇ

Vaka, sefuroksim aksetile bağlı şüpheli Stevens-Johnson Sendromu (SJS) olarak tanımlanabilir. Bu olgu, çoklu ilaç kullanımının (polifarmasi) yaşlı bireylerde SJS gelişiminde rol oynayabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Sefuroksim aksetil gibi yaygın kullanılan antibiyotikler de nadir fakat ciddi dermatolojik reaksiyonlara neden olabileceğinden; özellikle çoklu ilaç kullanan, komorbiditesi olan yaşlı bireylerde yakın takip ve dikkatli gözlem gereklidir. Ayrıca CRP ve prokalsitonin gibi biyobelirteçlerde ani yükselme, sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olabilir ve ilaç reaksiyonlarını düşündürmelidir. Klinik şüphe durumunda erken tanı ve destek tedavisi prognozu olumlu yönde etkileyebilir.

Sağlık profesyonellerinin, evde sağlık hizmeti alan yaşlı hastalarda reçetelenen ilaç sayısını mümkün olduğunca sınırlı tutmaları ve ilaç etkileşimlerini dikkatle değerlendirmeleri önemlidir. Her bir etken maddenin yan etkilerinin üst üste binmesi, klinik durumu şiddetlendirebilir. Bu olgu, polifarmasinin potansiyel tehlikelerini bir kez daha ortaya koymakta ve Stevens-Johnson Sendromu gibi nadir fakat ciddi komplikasyonlara karşı uyarıcı niteliktedir.

YAZAR DEKLARASYONLARI

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulunduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. 1993 Jan; 129(1):92-6.
2. Abou-Elhamd KE. Two cases of Stevens-Johnson syndrome following intake of klavox with review of literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266(8):1327-30.
3. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Report of two cases in children. American Journal of Diseases of Children. 1922; 24(6):526-33.
4. Hazin R, İbrahimi OA, Hazini MI, et al. Stevens-Johnson syndrome: Pathogenesis, diagnosis, and management Annals of Medicine 2008;40(2):129-138.
5. 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.
6. Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. J Invest Dermatol. 2017 Jun;137(6):1240-1247. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.031. Epub 2017 Feb 12. PMID: 28202399
7. Zyryanov S, Asetskeya I, Butranova O, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Analysis of the Russian Database of Spontaneous Reports. Pharmaceuticals (Basel). 2024 May 24;17(6):675. doi: 10.3390/ph17060675. PMID: 38931343; PMCID: PMC11207115.
8. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2010 Dec 16;5:39. doi: 10.1186/1750-1172-5-39. PMID: 21162721; PMCID: PMC3018455.
9. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94(4):419-36.

10. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis Autoimmunity Reviews 2008;7(8):598–605.
11. Arıcan O, Urun M. Tenoksikam ile geliflen bir generalize (multifokal) bülloz fiks ilaç erüpsiyonu olgusu. Turkish Journal of Geriatrics 2008;(4):200-203.
12. World Health Organization. (2019). Medication safety in polypharmacy: Technical report. World Health Organization. Erişim Adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/medication-safety-in-polypharmacy> Erişim tarihi: 13.06.2025
13. Wang R, Chen L, Fan L, et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. PLoS One. 2015 Nov 10;10(11):e0142123. doi: 10.1371/journal.pone.0142123. PMID: 26554710; PMCID: PMC4640711.
14. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther. 2010 Jul;88(1):60-8. doi: 10.1038/clpt.2009.252. Epub 2010 Apr 7. PMID: 20375998.
15. Singh N, Phillips M. Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Past and Present Therapeutic Approaches. Skin Therapy Letter. 2022; 27(5).
16. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al; RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol. 2013 Nov;169(5):1071-80. doi: 10.1111/bjd.12501. PMID: 23855313
17. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, et al. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. World Allergy Organ J. 2023 Apr 8;16(3):100673. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100673. PMID: 37082745; PMCID: PMC10112187.
18. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol. 2013;169(5):1071-1080. doi:10.1111/bjd.12501
19. Jindal A, Rao R, Bhogal BS. Advanced Diagnostic Techniques in Autoimmune Bullous Diseases. Indian J Dermatol. 2017 May-Jun;62(3):268-278. doi: 10.4103/ijd.IJD_196_17. PMID: 28584369; PMCID: PMC5448261
20. Myers EL, Culton DA. A Narrative Review of Pemphigoid Diseases: Bridging Associations, Comorbidities, and Management. Dermatol Ther (Heidelb). 2025 Jul;15(7):1755-1770. doi: 10.1007/s13555-025-01444-9. Epub 2025 May 24. PMID: 40411679; PMCID: PMC12126390.
21. Aliosmanoğlu Ç, Haskaloğlu ZŞ, Cevit Ö. Steven Johnson Sendromu: Olgu Sunumu. Konuralp Tıp Dergisi 2013;5(1):46-49.
22. Wang L, Varghese S, Bassir F, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review of PubMed/MEDLINE case reports from 1980 to 2020. Front Med (Lausanne). 2022 Aug 24;9:949520. doi: 10.3389/fmed.2022.949520. PMID: 36091694; PMCID: PMC9449801.
23. Kumar DP, Niveditha G, Kumar B, et al. Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap syndrome due to oral cefuroxime. Journal of Clinical and Scientific Research. Jul–Sep 2019; 8(3): 155-158. doi: 10.4103/JCSR.JCSR_23_18
24. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther. 2010;88(1):60-68. doi:10.1038/clpt.2009.252
25. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. 1993 Jan;129(1):92-6. PMID: 8420497.
26. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994 Nov 10;331(19):1272-85. doi: 10.1056/NEJM199411103311906. PMID: 7794310.

27. Jha P, Das S, Chatterjee M, et al. Stevens Johnson syndrome due to polypharmacy: a case report. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016;5(3):1167–1170.
28. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(6):803–813.
29. Schneider JA, Cohen PR. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Adv Ther*. 2017;34(6):1235–1244.
30. Yalçın B, Tanrıverdi MH. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz: literatür eşliğinde olgu sunumu. *Kafkas J Med Sci*. 2013;3(3):119-122.