

DERMATOLOJİK ACİLLER *

Gaye ÜNAL

Background.- Cutaneous emergency is not so frequent. But some cutaneous adverse drug reactions are frequent, occurring in 3% of hospitalized patients. There are some important diseases as toxic shock syndrome, every cause of erythroderma, angio-oedema and some cutaneous infections, inflammations, collagenous diseases need early diagnosis and convenient management. Otherwise a very large spectrum of autoimmune disorders is subject matter of urgent conditions in dermatological practice.

Ünal G: Dermatological emergencies. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 132-137.

Dermatolojide rastlanılan acil sorunlar kimi kez 24 saat hizmet veren bir acil birime gereksinim duyuracak nitelikte ciddi sorunlardan oluşabilmektedir. Vücut yüzeyinin %20'sini tutan bir yanık olayı nasıl acil yaklaşım gerektirmekte ise, toksik epidermal nekrolizis (Lyell sendromu) veya otoimmün bülloz dermatozlar, yenidoğanın viral infeksiyonları, dissemine herpes zoster infeksiyonu, eritrodermiler, nekrotizan sellülitler, Quincke ödemi veya toksik epidermal nekrolizis (TEN) ve erizipel de acil yaklaşım ve çözümler gerektirmektedir.^{1,2}

Septisemik purpuralar, sistemik vaskülitler, geniş deri nekrozları, akut kollagenozlar gibi ciddi seyirli sistemik hastalıklar da dermatolojik aciller kapsamına alınabilirler.

Deri, organizmanın koruyucu örtüsü olarak mekanik bariyer görevi görmektedir. Bu bariyer görevi, çevre tehlikelerden organizmayı koruyarak ve biyolojik sıvıların kaybını önleyerek gerçekleşmektedir. Dermatolojide primer olarak deriyi tutan hastalıklar olduğu gibi, alta yatan sistemik hastalığın deri belirtileri de ortaya çıkabilmektedir. Derinin hormonal ve immünolojik işlevleri olduğu bilinmektedir. Bu iki fonksiyon homeostaz açısından çok önemlidir. Bütün bu nedenlerden ötürü dermatolojik acil koşulların erken dönemde tanınması ve ardından tedavi edilmesi ile letal sonlanabilecek pek çok hastalık önlenmiş olur.

Akut deri yetmezliği tablosunda sıvı kaybı, infeksiyon gelişme riski, termoregülasyon bo-

zulması, yerel ilaçların penetrasyonunda artış, kan akımının artması gibi sonuçlara neden olur. Yaygın yanıklar, eritrodermiler ve otoimmün bülloz dermatozlar ile toksik epidermal nekrolizis (TEN)'de infeksiyon gelişmesi mortalite riskini arttıran en önemli sebeplerdir.¹

Prognozu olumsuz etkileyen diğer faktörleri şu şekilde özetlemek mümkündür:

- Deri lezyonlarının yaygın oluşu
- Hastanın yaşının ilerlemiş olması
- Beş günden daha uzun süren veya hızlı derinleşen granülozitopeni.
- Kan üre düzeyinin yükselmesi.

Acil dermatolojik hastalığa prognozu ağırlaştırıcı etmenler eklendiğinde hastalık seyri daha da kötüleşebilir. Deride en sık rastlanılan infeksiyöz ajanlar *Stafilokokküs aureus* veya Gram (-) basillerdir. Yüksek doz kortizon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonucunda ise daha ender rastlanılan infeksiyöz ajanlara bağlı infeksiyonlar meydana gelmektedir.¹

TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZİS

Toksik epidermal nekrolizis (TEN), epidermin dermisten yaygın şekilde ayrılması ile karakterize olup, eritema multiforme spektrumu içinde kalan en ağır form olarak kabul edilebilir. Bu hastalık sıklıkla bir ilacın istenmeyen etkisine bağlıdır ve hayatı tehdit eden deri

* *Anahtar Kelimeler:* Dermatoloji, acil; *Key words:* Dermatology, emergency; *Alındığı Tarih:* 21 Kasım 2000; Yard. Doç. Dr. Gaye Ünal: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. Gaye Ünal, Ethemefendi Cad. 147/32 Kemer Apt. Erenköy, İstanbul.

fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Her yaş grubunda görülebilir, erkeklerde 1,5 kat daha sıktır. Kemik iliği nakli uygulananlarda, bağ dokusu hastalığı olanlarda, beyin tümörlü ve HIV enfeksiyonlularda TEN insidansı artmaktadır.

TEN olgularının etyolojisinde %70-80 oranında ilaç kullanımı saptanmaktadır.² Guillaume ve arkadaşlarının³ 87 TEN'li hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların çoğunun birden fazla ilaç kullandığı ve TEN bulgularının ilk ilaç alımından 14-22 gün sonra olduğu bildirilmiştir. Sülfonamidler, özellikle kotrimoksazol; antibiyotiklerden, aminopenisilinler, sefalosporinler, kinolonlar; antikonvülzanlardan fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, valproik asit; non-steroid antiinflamatorlardan piroksikam, tenoksikam ile klormezanon; allopurinol ve sistemik steroidler riski arttıran ilaçlardır. Tüberküloz ilaçlarından tiyosetazon da bildirilmiştir. Sülfonamid ve antikonvülzanlara bağlı TEN ve diğer ciddi seyirli ilaç reaksiyonlarına sebep olan durum ilaç reaktif metabolitlerinde detoksifikasyona özgülü bir defektir.

Hepatit, yersinya veya mikoplazma pnömoinisi, kızamık, varisella, herpes simpleks ve herpes zoster, Echerichia coli septisemisi gibi infeksiyonlar etyolojide sayılan faktörlerdir.²

TEN akut olarak başlar. Hastalıktan önce 1-3 gün süren öksürük, boğaz ağrısı, gözlerde yanma, artralji görülür, genellikle yüz ile gövdenin üst bölümlerinden başlayarak hızla yayılan ağrılı bir döküntü ortaya çıkar. İlk deri lezyonları tipik olarak koyu purpurik merkezli maküller şeklindedir. Bu maküllerin üzerinde veziküller ve büller hızla gelişir. Bunlar kolayca yırtılır ve yerlerinde erode alanlar kalır. Epidermis "dekolman" nedeniyle buruşmuş görünüm alır. Nikolsky belirtisi eritemli alanlarda pozitifdir. Mukoza tutulumu şiddetlidir. Dudaklar, ağız mukozası, konjunktivalar, genital ve anal mukozada diffüz eritem, vezikülasyon ve yaygın erozyonlar görülür. Ağız içi erozyonları değişmez bir bulgudur, akut dönemde gözlerde kızarıklık, ağrı, psödomembranoz konjunktival erozyonlar bulunur.

Histopatolojik olarak epidermin tüm katlarında nekroz oluşur. Bazal hücrelerin hidropik dejenerasyonu subepidermal ayrılmaya neden olur. Dermiste yüzeysel kan damarları çevresinde hafif mononükleer infiltrat bulunur. Direkt immünofloresan incelemede mikroskopik bulgu saptanamaz.

Hastalık, %30 oranında fatal sonlanır. En sık ölüm nedeni sepsis ve akciğer tutulumudur.^{1,3} Revuz ve arkadaşları⁴ TEN'li hastalarda en sık ölüm nedeni olarak özellikle Stafilokokkus aureus ve Psödomonas aeroginosanın rol oynadığı infeksiyonları tespit etmişlerdir. Geniş yanıklarda olduğu gibi, TEN'de de birçok komplikasyonun nedeni deri dokusu kaybı; akut deri yetmezliğidir. Epidermis hücrelerinden salgılanan interlökin-1, TNF- α ve diğer sitokinler semptomlara ve komplikasyonlara katkıda bulunur. Komplikasyonlar sırasında epidermis hasarından dolayı gerçekleşen ağır sıvı kaybı, derideki bakteri kolonizasyonu sonucu oluşan sepsis, hiperkatabolik durum, serum amilaz, lipaz, kreatinin fosfokinaz ve aminotransferaz düzeylerinde nonspesifik yükselmeler, anemi, lenfonopeni, immun yanıtlarda değişiklik olur. Yaş, nekroliz alanı ve serum üre düzeyinin üç önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.^{2,4}

Ayrıca tanıda, suyla haşlanma, gaz yağı ve parafin yanıkları, generalize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, otoimmun büllöz hastalıklar düşünülmelidir.

Tedavinin temeli, yanık ünitelerinde semptomatik yaklaşım ve yoğun bakımdır. Venöz sıvı replasmanı, nazogatrik beslenme, çevre ısısının düzenlenmesi önemlidir. Hastaya aseptik koşullarda yaklaşılmalıdır. Antibiyotiklerin profilaktik kullanımı önerilmemektedir. Kortikosteroid kullanımı ise tartışmalıdır. TEN, ilaçlara karşı gelişen immünojenik bir olay gibi düşünülürse, sistemik steroid veya immünoresif ilaçlar etkili olabilir. Bazı olgu bildirimlerinde, plazmaferez, pentoksifilin, siklosporin, siklofosfamid, Talidomid uygulamaları yararlı bulunmuştur.^{5,7} Oküler lezyonlar oftalmolog tarafından her gün izlenip antibiyotikli göz damlaları kullanılmalıdır, sineşi gelişimi ön-

lenmelidir. Oral ve nazal debiler temizlenip, antiseptik spreylerin uygulanması da gerekmektedir.²

STAFİLOKOKSİK SUBKORNEAL SOYULMA SENDROMU

(Yeni Doğanın Haşlanmış Deri Sendromu: Ritter hastalığı)

Stafilokoksik Subkorneal Soyulma Sendromu (SSSS), Stafilocok grup II fajın etken olduğu yaygın epidermolizis ve deskuamasyonla seyreden bir hastalıktır. Eksfoliyatif toksin A veya B tarafından oluşturulan spontan bir intra-epidermal ayrışma söz konusudur.^{6,7}

Hastalık genellikle çocuklarda, immün ve böbrek yetmezliği olanlarda, alkol bağımlılarında görülür. Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu, otitis media, pürülan konjunktivit gibi stafilocokların neden olduğu lokal bir enfeksiyonun ardından, ateş, irritabilite, deride hassasiyet başlar. Lezyonlar yüz, aksilla, kasık sırasını izleyerek yaygınlaşır. Deri gergin ve ağrılıdır. Büller çıkmadan bile Nikolsky belirtisi pozitiftir. 24-28 saat içinde gevşek büller gelişmekte, bunlar hızla açılarak yaygın parlak kırmızı erozyon alanlarını oluşturmaktadır.⁶

Bül ve deskuamasyon evresini takiben 2-3 haftada deri eski haline döner. Sikatris oluşmaz. Oral mukoza tutulumu yoktur. Sepsis ve pnömoni başlıca komplikasyonlardır. Mortalite %2-3'dür. Hastalık erişkinlerde antibiyoterapiye rağmen fatal sonlanabilir. Çocuklarda prognoz daha iyidir.

Histopatolojisinde epidermiste stratum korneum altında ayrışma ve akantolitik hücreler vardır. Dermiste inflamasyon bulgusu yoktur.

Ayrıca tanıda yanıklar ve TEN düşünülmalıdır.

Tedavide, stafilocoklara etkili penisilinaza dirençli parenteral antibiyotikler kullanılmalıdır. Metisilin, nafsilin, dikloksasilin, fluksasilin, eritromisin önerilen ilaçlar arasındadır. Antibiyotikler hastalığın seyrini etkilemeden ancak toksin yapımını durdurarak bulaşıcılığı önlerler.⁴

TOKSİK ŞOK SENDROMU (TŞS)

Stafilokokkus aureus'un toksik şok sendromu toksinine (ekzotoksin) bağlı olarak oluşan, generalize eritem, hipotansiyon, yüksek ateş ve birden çok sistemde fonksiyon bozukluğu yapan akut bir enfeksiyondur. Hastaların %85-90'u menstürasyonda tampon kullanan kadınlardır.³

Klinik olarak akut ateş ve eritemle başlar, bunu kas, karaciğer, böbrekler, merkezi sinir sistemi tutulumu izler. Kasıklardan başlayan eritem hızla yayılır, konjunktiva, oral ve vajinal mukozada hiperemi, çilek dili oluşabilir. El ve ayaklarda ödem belirgindir. İkinci haftanın sonunda hastaların çoğunda kaşıntılı makülopapüler bazen ürtikaryen lezyonlar gelişir. Trombositopenik purpuraya neden olabilir. Deskuamasyon oldukça karakteristiktir. Başlangıçtan 10-21 gün sonra palmo-plantar bölgelerde, parmaklarda lokalize ya da generalize olabilen deskuamasyon oluşmaktadır. Reversibl alopesi, telogen effluvium, parsiyel tırnak kaybı oluşabilir. Lökositoz, mikroskopik hematüri, serum kreatininfosfo kinaz, SGOT ve bilirubin artışı, hipokalsemi, trombositopeni görülebilmektedir.

Ayrıca tanıda, SSSS, kızıl, TEN, Kawasaki hastalığı, meningokoksemi, toksidermi ve ilaç reaksiyonları düşünülmalıdır.⁸

Tedavide (-laktamaza dirençli antibiyotikler, sıvı-elektrolit dengesi takibi, ateş kontrolü, yatak istirahati, enfeksiyon odağının aranması önemlidir.

ERİTODERMI

(Eksfoliyatif Dermatit)

Eritodermi, derinin yaygın eritem ve deskuamasyonla kaplı olmasıdır. Erkeklerde iki kat daha sık olup, ortalama 50 yaşlarında artış vardır. Etyolojide, hastaların 3/4'ünde primer neden saptanırken, 1/4'ünde idyopatik kabul edilmektedir. Etyolojik etmenler şu şekilde sınıflandırılabilir:^{7,9}

DERMATOZLAR:

1- Dermatitler:

- Atopik dermatit,
- Staz dermatiti,
- Kontakt ve fotokontakt dermatit,
- İktiyoziform dermatit.
- Seboreik dermatit

2- Psoriasis

3- Pitriyasis rubra pilaris

4- Liken ruber planus

5- Pemfigus foliaceus

6- Norveç uyuzu

7- Pitriyasis rosea

8- Dermatofitozlar

9- SSSS

10- T Hücreli Deri Lenfoması

İLAÇLAR:

Ekzojen: Civa, katran, sülfonamid, kükürt, boyalar

Endojen: Allopurinol, altın, arsenik, BAL, barbitüratlar, (-blokerler, difenilhidantoin, ti-lendiamin, fenindion, iyodürler, izoniazid, kinin, kinidin, klorakin, kodein, non-steroid anti-inflamatuarlar, penisilin, sülfonamidler.

İNFEKSİYONLAR

Streptokoksik infeksiyonlar ve diğerleri.

SİSTEMİK HASTALIKLAR

Lenfome, lösemi, iç organ maligniteleri.

İDYOPATİK

Nedeni belirlenemeyen eritrodermili olgular için nedenin; senil atopik ekzema, hasta veya hekimce gözden kaçırılmış ilaç, öncelikle T hücreli deri lenfoması olmak üzere yavaş seyirli malign lenfomalar olabileceği düşünülmektedir.¹⁰

İlaç reaksiyonları, lenfoma, kontakt dermatitin neden olduğu eritrodermiler aniden başlayabilir. Eritem hızla generalize olur, beraberinde ateş, titreme ve hipotermi gelişir. Bu dönemi izleyen 2-6.günde deskuamasyon sıklıkla fleksural bölgelerden başlar. Bu evrede deri koyu kırmızı renkte, sıcak, kuru ve kalınlaşmıştır. Eritrodermi haftalarca devam ederse saçlar ve vücut kılları dökülebilir, tırnaklarda kalınlaşma, hatta kırılmalıkta artış ve dökülme oluşabilir. Periorbital deri inflame ve ödematözdür, ektropion oluşabilir. Dermatopatik lenfadenopati gelişebilir. Eritrodermilerin histopatolojisi nonspesifiktir. Ancak pitriyasis rubra pilaris ve psoriasiste altta yatan hastalığı yansıtabilir. Laboratuvar bulgularında da spesifik değişiklikler görülmez. Anemi, eozinofili, hipoalbuminemi, nadiren proteinüri ve hiperimmünoglobulinemiye rastlanabilir.⁴

Eritrodermili olgularda oluşabilecek metabolik bozukluklar, infeksiyon, amiloidoz, nedene yönelik yapılan yerel ve sistemik ağırsif tedaviler prognozu olumsuz biçimde etkileyebilir.¹¹ Bu nedenle sıvı elektrolit ve protein dengesi takibi, vücut ısısı kontrolü önemlidir. Sık küvet banyoları, nemlendiriciler, hafif topikal kortikosteroidler gibi ampirik tedavi yaklaşımı esastır. Altta yatan hastalığa bağlı olarak prognoz değişmektedir. Lösemi ve lenfomada mortalite %30'un üzerindedir. İnfeksiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından yakın takip zorunludur.⁴

ANGİÖDEM

Angioödem, hafif eritemli veya deri renğinde, hipodermal ödem sonucu oluşan akut bir hastalıktır. Etyolojisi kronik ürtikerle aynıdır. En sık dudaklar, göz kapakları, genital bölge, dil ve larinkste yerleşen, kaşıntılı olmayan 2 saat ile 3 gün içinde kaybolan lezyonlarla karakterizedir.⁴

Hereditör angioödem otozomal dominant geçişli, tüm angioödem olgularının %1'ni oluşturan, genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Ol-

guların bazılarında aktif C1 inhibitörü olan, kallikrein ve bir çok enzim sistemini inhibe eden bir protein olan C1-esteraz inhibitör eksikliği yada fonksiyon bozukluğu söz konusudur. Angioödem ataklarının çeşitli stimuluslar sonucu Hagemann faktörünün aktive olması sonucu tetiklendiği düşünülmektedir.¹² Diğer nedenler olarak angiotensin çevirici enzim inhibitörleri kullanımı veya iç organ malignitesi olabilmektedir.

Yaşam boyunca, genellikle travmadan sonra ortaya çıkarak tekrarlayan angioödem lezyonlarına bulantı, kusma, kolik tarzında karın ağrıları, üriner semptomlar eşlik edebilmektedir. Tedavide akut ataklarda C1 esteraz inhibitörleri (36.000 U, iv), taze donmuş plazma (3 U, iv), epsilon amino kaproik asit (EACA) (her 4 saatte bir 8 gr, sonra 16 gr/gün) veya stanozolol (0,5-2 mg/gün) gibi anabolik steroidler kullanılmaktadır.¹²⁻¹⁶

Akut angioödem ve anafilaksi tedavisinde ilk yapılması gereken damar yolunun açılmasıdır. Öncelikle subkutan 0,25 mg, 1:1000'lik adrenalin yapılır. Gerekğinde 10-15 dakika ara ile 2-3 kez tekrarlanır. İntravenöz infüzyona başlanır. Vital bulgular yakın takibe alınır. İntravenöz antihistaminik başlanır. Bu tedavi ile hasta düzelmezse intravenöz 40-50 mg prednizolon başlanır. Hastada "wheezing" oluşursa 5 mg/kg aminofilin intravenöz olarak verilir. Bütün bunlar yetersiz kalırsa 0,25-0,5 mg 1:1000 adrenalin yavaş infüzyonla uygulanır. Hava yolu açık tutulur¹⁶.

Dermatolojik Acilde Pratik Davranış Yönelimleri

Yayma preparat hazırlanması pratik öneme sahiptir. Acil şüpheli durumun herpes infeksiyonuna bağlı olup olmadığını anlamak çok önemlidir. Balonize hücreler ve/veya çok nüveli dev hücrelerin herpes virus infeksiyonunu gösterir. Akantolitik hücreler varsa pemfigus yönünde düşünülebilir.

Bakteriyolojik incelemeler, infeksiyöz dermatozlardan sorumlu etken ile yaygın bir dermatit üzerinde gelişen süperinfeksiyonun ayrıntı tanısı açısından önemlidir. Açık lezyonlar için eküvyonla materyel alınmalıdır. Selülit gibi

kapalı lezyonlarda der altı ponksiyon tekniği büyük kalibreli bir injektör yardımıyla birkaç kez 1-2 cc SF injekte edilip yeniden aspire edilerek, injektör doğrudan bakteriyoloji laboratuvarına gönderilerek araştırılır.

Biyopsi ile Lyell sendromunda dermoepidermal ayrışma, SSSS'de subkorneal intraepidermik ayrışma gösterilerek ayrıntı tanı yapılır.

ACİL DERMATOLOJİK YAKLAŞIMDA TEDAVİLER

Antibiyotikler (penisilin G veya eritromisin), antiviraller (asiklovir, gansiklovir), antiarjirik (adrenalin öncelikle Quincke ödemi ve anafilaktik şokta), antihistaminikler (oral veya parenteral H1 antihistaminikler) tedavide kullanılır kortikoterapi, hipersensitivite durumları için düşünülür ve adrenalin ile antihistaminikler arasında bir yerde bulunmaktadır. Çok özel bir durum olarak ciddi kalp yetmezliği ile birlikte olan eritrodermide kortizon kullanmak gerekebilir. Hipovolemi durumunda makromoleküller ile tedaviyi acilen başlatmak zorunludur.

YAPILMAMASI GEREKENLER

-Yaygın bir dermatoz ile karşılaşıldığında eritrodermi ile ayırımının iyi yapılamaması.

-Acil hipersensitivite durumları dışında kortikoidlerin kullanılması

-Lezyonlu deri üzerinde merkezi damar yolunun açılması.

-Kesin tanı olmaksızın antibiyotik kullanılması. Erişipel, infeksiyöz selülit, meningokoksemi ve impetigoda ise bakteriyolojik tetkik beklemeden antibiyotik uygulama gereklidir.

-Renkli antiseptik solüsyonların kullanılması dermatolojik tanıda zorluk yaratabilir.

ÖZET

Dermatolojik acil durumlara çok sık rastlanılmamaktadır. Ancak hastanelerde yatan hastaların %3 kadarı advers ilaç etkileşimleri gösterebilmektedir. Toksik epidermal nekroliz,

stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu, bütün eksfolatif dermatit nedenleri, angioödem ve bazı deri infeksiyon, inflamasyonları ile kollagen hastalıklar erken tanı konularak uygun tedavi yaklaşımını zorunlu kılmaktadır. Öte yandan dermatoloji pratiğinde oldukça geniş bir spektrumu içeren otoimmün hastalıklar da acil yaklaşım kapsamında değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chosidow O, Roujeau JC, Revuz J. Les urgences en dermatologie. La Presse Medicale 1990; 453-455.
2. Cleah LL, Roujeau JC. Toxic shock syndrome. J Dermatol Treat 1998; 4: 17-19.
3. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Pnsö D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Arch Dermatol 1987; 123: 1166-1170.
4. Tüzün Y, Mat MC. Büllü Hastalıklar. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2nci baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994; 375-377.
5. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Essai controle du ttiatidomide dans la necrolyse epidermique toxique. Ann Dermatol Venerol 1997; 124(Supp 1): 514.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Dermatology. Berlin, Springer-Verlag, 1991.
7. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. Textbook of Dermatology. 6ncı baskı. Oxford, Blackwell Sci Pub; 1998: 1126-1127.
8. Gentithomme E, Faure M, Premont Y, Binder P, Thivoloet J. Action of staphylococcal exfoliative toxins on epidermal cell cultures and organotypic skin. J Dermatol 1990; 17: 526-532.
9. Tüzün Y. Eksfoliatif Dermatit. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2nci baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 1994; 346-352.
10. Botella-Estroda R, Sanmartin O, Oliver V, Febrer I, Aliağa A. Erythroderma; a clinicopathologic study of 56 cases. Arch Dermatol 1994; 130: 1503-1507.
11. Roth PE, Grosshans E, Bergoend H. Psoriasis: evolution et complications mortelles. Ann Dermatol Venerol 1991; 118: 97-105.
12. Champion RH. Urticaria. Textbook of Dermatology. Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. 5. baskı. Oxford, Blackwell, 1992; 1877-1879.
13. Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 166-174.
14. Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestation and management. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 155-161.
15. Maves KK, Weiler JM. Tonsillectomy in a patient with hereditary angioedema after prophylaxis with C1 inhibitor concentrate. Ann Allergy 1994; 73: 435-438.
16. Taralto MR, Vatlano C, Inserra C, LongeKa G, Taralto S, Grandi E. Su di un caso di angioedema ereditario. Pediatr Med Chir 1994; 16: 297-299.