

Toksik Epidermal Nekroliz Tedavisinde Siklosporin A Kullanımı; Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

The Use of Cyclosporine A in the Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis; Case Report and Review of Literature

Yakup Canitez, Şükrü Çekiç, Nihat Sapan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye



Özet

Toksik epidermal nekroliz (TEN) sıklıkla ilaçlar tarafından tetiklenen, deri, göz, mukozalar ve birden çok organı etkileyebilen, ciddi ve hayatı tehdit eden akut mukokütanöz bir hastalıktır.

On bir yaşında kız hasta, epilepsi nedeni ile 3 yıldır valproik asit kullanırken tedavisine bir ay önce lamotrigin eklenmişti. Hasta iki gün önce başlayan ateş, halsizlik, ağız içinde yaralar, gözlerde kızarıklık, sulanma, deride döküntü ve çok sayıda büllöz lezyonlar ile başvurdu. Fizik muayenede, genel durumu kötü, tüm vücutta yaygın makülopapüler döküntüler, purpurik maküller, tipik olmayan hedef benzeri deri lezyonları, vücut yüzeyinin %30'dan fazlasını etkileyen değişik evrelerde en büyüğü 6-10 cm çaplarında çok sayıda büller saptandı. Ağız mukozasında ülsere lezyonlar, her iki gözde keratit, blefarit ve konjunktival hiperemi vardı. Hastaya mevcut bulguları ile TEN tanısı konuldu. Lamotrigin tedavisi kesildi, destek tedavisi, metilprednisolon, intravenöz immunglobulin, deri ve göz lezyonlarına yönelik bakım ve gerekli topikal tedaviler uygulandı. İzleminde klinik tablo ve deri lezyonlarında iyileşme olmaması üzerine hastanın tedavisine siklosporin A eklendi. Siklosporin A tedavisine iyi cevap alınan olgunun klinik tablo ve deri lezyonlarında belirgin iyileşme gözlemlendi.

TEN tedavisinin esasını şüpheli ilacın kesilmesi ve destek tedavisi oluşturmaktadır. TEN tedavisinde, sistemik kortikosteroidler, İVİG gibi immünsüpresif ajanlar tedavide kullanılabilir. Tedaviye dirençli veya ciddi TEN olgularında siklosporin kullanımı tedaviye olumlu katkı sağlayabilir. Siklosporinin TEN tedavisindeki yeri ve etkilerini araştırmaya yönelik ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. (Güncel Pediatri 2014;2:116-22)

Anahtar kelimeler

Çocuk, toksik epidermal nekroliz, lamotrigin, siklosporin A

Key words

Child, toxic epidermal necrolysis, lamotrigine, cyclosporine A

Geliş Tarihi/Received : 07.04.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 16.07.2014

DOI:10.4274/jcp.43265

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Yakup Canitez, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 224 295 04 04

E-posta: canitez@uludag.edu.tr

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Abstract

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a serious and life-threatening acute mucocutaneous disease that is often triggered by drugs, can affect skin, eyes, mucous membranes and multiple organs.

While an eleven-year-old female patient with epilepsy had been using valproic acid for three years, lamotrigine was added to the treatment one month ago. The patient was admitted complaints such as fever, malaise, sores in the mouth, eye redness, watering of eyes, rashes and many bullous lesions in the skin that had started just 2 days earlier. On the physical examination, whose overall situation was bad, that were common maculopapular rash, purpuric macules on the whole body, atypical target-like skin lesions, and many bullae that affected more than 30% of the body in different stages and whose largest one was 6-10 cm in diameter were detected. There were ulcerated lesions in the oral mucosa and keratitis, blepharitis and conjunctival hyperemia in both eyes. The patient was diagnosed with TEN through the existing findings. The lamotrigine treatment was discontinued; the supportive treatment, methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, necessary care for

skin and eye lesions and the necessary topical treatment were applied. As no improvement was observed in clinical picture and skin lesions in the follow-up period, cyclosporine A was added to the treatment. Significant improvement was observed in the clinical picture and skin lesions of the patient who responded well to the treatment of cyclosporine A.

The basis of the treatment of TEN is composed of discontinuation of the suspicious drug and the supportive therapy. The immunosuppressive agents such as systemic corticosteroids and IVIG therapy may be used in the treatment of TEN. Cyclosporine can positively contribute to the treatment in cases who are resistant to treatment and with a severe TEN condition. There is a need for in-depth studies to investigate the place and impact of cyclosporine in the treatment of TEN. (The Journal of Current Pediatrics 2014;2:116-22)

Giriş

Toksik epidermal nekroliz (TEN), genellikle ilaç kullanımına bağlı oluşan, deri, göz, mukozalar ve birden çok organı etkileyebilen, ciddi ve hayatı tehdit edebilen akut mukokütanöz bir hastalık olarak tanımlanır (1). TEN, ilk kez Lyell tarafından 1956 yılında 4 olguda tarif edilmiştir (2). Ciddi advers deri reaksiyonları; Stevens Johnson sendromu (SJS), “SJS-TEN overlap”, TEN ve DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sendromu gibi ayrı başlıklarda tanımlanmaktadır (3). TEN, Stevens Johnson sendromu (SJS) ve “SJS-TEN overlap” tabloları derideki tutulum alanlarına göre tanısız olarak ayrılırlar, ancak nedenleri, risk faktörleri ve klinik tabloları benzer hastalıklardır. SJS’de vücut yüzey alanının %10 ve altı, TEN’de %30’dan fazlası, “SJS-TEN overlap” sendromunda ise %10-30 arasında tutulumu (epidermal ayrışma) söz konusudur (3). İlk tanımlandığı günden itibaren elde edilen veriler TEN’in daha çok ilaçlara bağlı olarak geliştiğini göstermiştir (4). Sorumlu olan ilaçların başında antikonvülzanlar ve antibiyotikler gelmektedir. TEN’in görülme sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte genel popülasyonda insidansı 0,4-1,3/1000000 olarak bildirilmektedir (5,6). TEN’de erken dönemdeki deri lezyonları birleşme eğilimine sahip, eritematöz maküller şeklindedir, sonraki fazda ise deride geniş alanlarda epidermal ayrışma ve buna bağlı bulgular söz konusudur. TEN’e spesifik olmamakla birlikte Nikolsky fenomeni sıklıkla pozitifdir. Derideki nekrotik alanın yaygınlığı hastalığıdaki en önemli prognostik faktördür (4). Mortalite oranları; SJS’de %5 civarında iken, TEN’de ise bu oran %30’lara kadar çıkmaktadır (7,8). Mortaliteden en çok sepsis ve çoklu organ yetmezliği sorumlu olarak kabul edilmekle birlikte, sitokinlerin aşırı salınımı ve destrüktif metallo-proteinazlar ile birlikte abartılı inflamatuvar yanıtında morbidite ve mortalite de etkili olduğu bildirilmiştir (9,10).

Siklosporin ilk kez 1976 yılında keşfedilmiş ve uzun süre kronik otoimmün hastalıklar ve transplantasyon sonrası immünsüpresyon amacıyla kullanılmış bir ilaçtır. Bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporin, T-hücresi aktivasyonu ve genel olarak immün yanıt promotörlerinin aktivasyonunu önlemektedir (11). Literatürde, TEN ve SJS olgularında siklosporin A kullanımının; hastalığın ilerleyişini durdurabildiğini ve deri lezyonlarının iyileşmesini hızlandırabildiğini gösteren olgular ve olgu serileri bulunmaktadır (2,4,9).

Bu yazıda lamotrigin kullanımına bağlı TEN tanısı almış ve tedavisinde siklosporin A kullanılmış bir çocuk olgu sunulmaktadır, TEN tanısı ve tedavisinde yaklaşımlar güncel literatür ışığında gözden geçirilmiş, tedavide siklosporin A kullanımının yeri irdelenmiştir.

Olgu Sunumu

On bir yaşında kız hasta, iki gün önce başlayan ateş, halsizlik, ağız içinde yaralar, gözlerde kızarıklık, sulanma, gövde, baş ve boyun bölgesinde daha yoğun olmak üzere tüm vücutta döküntü, gövde ve boyunda değişik çaplarda çok sayıda büllöz lezyonlar ile başvurdu. Öyküsünde epilepsi nedeni ile 3 yıldır valproik asit kullandığı ve tedavisine bir ay önce lamotrigin eklendiği öğrenildi. Fizik muayenede, genel durumu kötü, tüm vücut derisinde yaygın makülopapüler döküntü, purpurik maküller, tipik olmayan hedef benzeri deri lezyonları, vücut yüzeyinin %30’dan fazlasını etkileyen yüz, gövde ve boyunda değişik evrelerde en büyükleri 6-10 cm çaplarında çok sayıda bül mevcuttu (Resim 1a, 1b, 1c). Nikolsky bulgusu pozitif. Ağız mukozasında ülsere lezyonlar, bilateral 3x3 cm çapında submandibuler lenf nodları saptandı. Her iki gözde keratit, blefarit ve konjonktival hiperemi vardı. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımında; lökosit: 20200/mm³ (nötrofil: %77, lenfosit: %10, monosit: %10, eozinofil: %1, bazofil: %2), Hb: 11,9 gr/dl, Hct: 35,3, Trombosit: 237000/mm³

bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı: 33 mm/saat, CRP: 14,4 mg/dl, kan biyokimyasında; AST: 66 IU/L, ALT: 43 IU/L, LDH: 537 IU/L, albümin: 3,4 gr/dl şeklindeydi ve diğer biyokimyasal parametreler normaldi. Hastaya mevcut klinik ve laboratuvar bulgularıyla TEN tanısı konuldu. Epidermal ayrışmanın vücut yüzey alanının %10'dan fazla olması dışında diğer parametreleri negatif olması nedeni ile SCORTEN (4) puanı 1 olarak kabul edildi. Lamotrigin tedavisi kesildi, metilprednisolon (2 mg/kg/gün) başlandı ve 1. haftadan sonra azaltılarak 20. günde kesildi. İntravenöz immunoglobulin (İVİG) (500 mg/kg/doz 5 ayrı kez, toplam 2,5 gr/kg) verildi. Ek olarak destek tedavisi; sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, beslenme desteği (oral beslenemediği için nazogastrik ve total parenteral beslenme) uygulandı. Deri ve göz lezyonlarına yönelik bakım ve topikal tedaviler uygulandı. İzleminde hipoalbuminemi gelişmesi nedeni ile 4 kez 1 gr/kg/doz albümin infüzyonu yapıldı. Hemokültür ve deri lezyonlarında Pseudomonas aeruginosa üremesi nedeni ile antibiyogramda duyarlı bulunan meropenem ve amikasin tedavileri verildi. Hastanın izleminde 20. günde klinik tablo ve deri lezyonlarında belirgin gerileme olmaması üzerine hastanın tedavisine 3 mg/kg/gün dozunda siklosporin A eklendi ve 3 hafta boyunca devam edildi. Siklosporin tedavisi sonrası deri lezyonlarının progresyonun durduğu ve 3. günde epitelizasyonun başladığı, klinik tablonun da iyileşme yönünde seyrettiği görüldü. Uygulanan tedaviler sonrası klinik tablosu ve deri lezyonları iyileşen hasta yatışının 59. gününde şifa ile taburcu edildi (Resim 2).

Tartışma

TEN büyük çoğunlukla ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir, hastalığın patogenezinde; ilaç metabolitleri ile yapısal ve/veya edinsel çeşitli faktörlerin etkileşimi sonucu söz konusudur (12). İlaç metabolizmasında değişiklikler, özellikle ilaç asetilasyonunun yetersizliği ve buna bağlı olarak yeterli detoksifikasyonun yapılamaması gibi durumlar TEN gelişimine yatkınlık yaratmaktadır (13). Detoksifiye edilemeyen ilaç metabolitlerinin haptenler gibi davranarak konak epitel dokusu ile etkileşiminin, immün reaksiyonu başlatan faktör olduğu düşünülmektedir (12). İmmün reaksiyon başlaması ile başlıca Fas/Fas ligand etkileşimi ve TNF- α aracılığı ile keratinosit apoptozisi tetiklenebilmektedir. Karbamazepin ve allopurinol kullanımı sonucu TEN gelişimi ile HLA-B*1502, abakavir kullanımı sonrası TEN gelişimi ile HLA-B*5701 doku grupları arasında ilişki bulunması belirli HLA genotiplerinin TEN gelişimine yatkınlık yarattığını düşündürmektedir (14,15). TEN gelişiminden sorumlu tutulan birçok ilaç bulunmaktadır, en sık olarak trimetoprim-sulfametoksazol ve diğer sulfonamid grubu antibiyotikler, çeşitli antikonvülzanlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, valproik asit, lamotrigin), beta laktam antibiyotikler, sefalosporinler, kinolonlar, allopurinol ve non-steroid anti-inflamatuvarlar ilaçlar etken olarak saptanır (4). TEN tablosunun ayrıca bazı enfeksiyon ajanları ("human immunodeficiency virus", mycoplasma, herpes simplex virus) ile birlikte gelişebileceği bildirilmektedir (4).

Lamotrigin, ciddi advers deri reaksiyonlarına yol açabilen yeni bir antiepileptik ilaçtır. Lamotrigine bağlı en sık yan etki olarak, hastaların yaklaşık



Resim 1a, 1b, 1c. Yüz ve boyunda geniş büllöz lezyonlar, büllöz lezyonların soyulması sonrası yüz, gövde ve kollarda lezyonlar

%10'unda ve genellikle ilk 6 hafta içinde görülen makülopapüler ve eritematöz deri döküntüleri bildirilmektedir (16). Makülopapüler ve eritematöz deri döküntüleri genellikle ilaç kesimini sonrası düzelirler. Lamotrigin düşük dozda başlanarak kademeli doz arttırımı ile uygulandığında makülopapüler ve eritematöz deri döküntüleri daha az oranda görülebilirler. Lamotrigine bağlı ciddi advers deri reaksiyonları (TEN, SJS ve DRESS sendromu) ise genellikle ilaç başlanmasını takiben ilk 8 haftada özellikle de 2-8 hafta arasında görülmektedir (17). Lamotrigin ve valproik asitin birlikte kullanımının lamotrigine bağlı ciddi advers deri reaksiyonları riskini arttırdığı bildirilmektedir (18). Sunulan hastada da benzer olarak 3 yıldır kullanılan valproik asit tedavisine lamotrigin eklenmiş ve 4 hafta sonra TEN tablosu gelişmeye başlamıştır.

TEN klinik tablosunda hastalığın başlangıcında, ateş, gözlerde batma, yutma güçlüğü ve halsizlik gibi nonspesifik belirtiler görülebilmektedir. Bu belirtileri genellikle birkaç gün sonra deri belirtileri izlemektedir. Deri belirtileri erken dönemde sıklıkla presternal bölge, avuç içi, ayak tabanı ve yüz bölgelerinde oluşmaktadır. Bukkal, genital ve/veya oküler mukozalarda eritem ve erozyonlar hastaların %90'ından daha fazlasında görülür, ayrıca bazı hastalarda solunum ve gastrointestinal sistemde etkilenebilmektedir (19,20). Solunum sistemi tutulumunda; dispne, artmış bronşiyal sekresyon, inatçı öksürük, respiratuvar



Resim 2. Hastanın tedavi sonrası görünümü

distres sendromu, trakeit, bronkopnömoni ve pnömotoraks ortaya çıkabilmektedir (21,22). Gastrointestinal tutulumunun ise karın ağrısı, diyare, gastrointestinal kanama, kolon perforasyonu ve hepatit şeklinde ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (21,23). TEN tablosuna sekonder olarak gelişebilen sepsis, dehidratasyon, sıvı ve elektrolit dengesizliği; böbrek yetmezliği, hemodinamik şok, akciğer ödemi, bilinç durumu değişiklikleri, koma ve konvülsiyonlar diğer önemli klinik durumlardır (21,23). Hastalığın başlangıcında göz tutulumu sıktır, gözlerde tutulum; akut konjonktivit, göz kapağında ödem, eritem ve çapaklanmadan, konjunktival membran, psödomembran oluşumu ya da kornea erozyonuna kadar değişebilmektedir (24). Sunulan hastada da; ilk gün olan ateş, halsizlik, ağız içinde yaralar, gözlerde kızarıklık, gövde ve baş boyun bölgesinde döküntü yakınmalarına, bir gün sonra tüm vücutta döküntü, hedef benzeri lezyonlar, boyunda ve gövdede birleşme eğiliminde en büyüğü 6-10 cm çaplarında bullöz lezyonlar eklenmiştir.

SCORTEN indeksi TEN olgularında hastalığın şiddetini ve mortalite riskini tahmin için geliştirilmiş ve yedi parametreden oluşan bir indekstir (Tablo 1) (4,25). SCORTEN toplam skoru 3 (mortalite riski %35,3) ve üzeri olan hastaların yanık ünitesi veya yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesi önemli bir gerekliliktir. SCORTEN ölçeğine göre hastaların ilk 24 saatte ve 3. gün değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak pediatrik yaş grubundaki tahmin değeri henüz tam olarak bilinmemektedir (4,25).

TEN tedavisinde; erken tanı, nedenin ortaya konulması, şüpheli ilacın kesilmesi, gerekli merkeze erken transferi, iyi hemşirelik hizmetleri ve destekleyici bakım, multidisipliner yaklaşım, yeterli beslenme, deri bakımı, ağrı yönetimi, monitörizasyon, gerekli lezyonlara debridman uygulanması, vücut ısısı kontrolü, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, enfeksiyonlardan korunma, profilaktik antibiyotik kullanımı, göz bakımı, genital bakım, gastrointestinal ve solunum sistemi destek tedavileri, genel olarak kabul edilen tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır (4,5,12). İlaç tedavisi ise başlıca sistemik kortikosteroidler, intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavisi başlıklarından oluşmaktadır, ancak bu ilaçların tedavideki yeri hakkında tam bir görüş birliği yoktur. Ek olarak siklosporin, plazmaferez ve hemodiyaliz tedavi seçenekleri arasında yer

almaktadır (12). Kortikosteroidler SJS ve TEN tedavisinde kullanılmakla birlikte etkileri tartışmalıdır (26,27). Kardaun ve ark. 12 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmaları sonucunda kısa süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımının faydalı olduğunu bildirmişlerdir (28). Son olarak Roongpisuthipong ve ark. retrospektif çalışmalarında kısa süreli kortikosteroid kullanımının mortalitenin azaltılmasına katkı sağlayabileceğini bildirmişlerdir (29). Bununla birlikte kortikosteroid tedavisinin, sadece destek tedavisine üstünlüğünün olmadığını bildiren literatür verileri de bulunmaktadır (12,30).

TEN olgularında İVİG tedavisinin, Fas/Fas ligand etkileşimini bloke ederek keratinosit apoptozunun ilerlemesinin önlenmesine katkı sağladığı düşünülmektedir (26). TEN ve SJS olgularında erken dönemde İVİG verilmesi ile hastalığın progresyonunun durdurulabildiği bildirilmiştir (12). İVİG tedavisinin 2 gr/kg dozda kullanımının güvenli olduğu ve İVİG tedavisinin 2 gr/kg'dan yüksek doz verilenlerde, 2 gr/kg'dan düşük dozda verilenlere göre daha faydalı olduğu da bildirilmiştir (4,31-33). İVİG tedavisinin faydalı olduğuna dair birçok literatür verisi olmasına rağmen Huang ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde çocukluk çağı TEN olgularında mortalitenin azaltılmasında katkısının olmadığı bildirilmiştir (34). Erken dönemde yüksek doz immünoglobülin uygulanmasının (3-4 gün boyunca verilen, 3 gr/kg toplam doz), toksik epidermal nekroliz tedavisinde destekleyici bakım ile birlikte düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir (4). Hastaların İVİG alımı sırasında gelişebilecek olası yan etkiler açısından dikkatli bir şekilde izlenmeleri gerektiği unutulmamalıdır (4).

TEN tedavisinde siklosporin son yıllarda kullanılmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. TEN patogenezinde uyarılmış CD8+ sitotoksik T hücreleri hızla artar ve perforinler, granzim B, granülizin ve TNF- α yardımı ile keratinosit

apoptozisine neden olur (35). Siklosporinin TEN'deki olumlu etkilerinden biri, IL-2 yoluyla T lenfosit aktivasyonunun inhibisyonu iken diğer mekanizmalar; makrofaj faaliyetinin inhibisyonu ve Fas/Fas ligand sisteminin aktivasyonunun inhibisyonu şeklindedir (33,36,37). Kirchhof ve ark. çalışmalarında İVİG ve/veya siklosporin A kullanan TEN ve SJS tanılı 71 hastayı retrospektif olarak incelemişler ve siklosporin kullanımının mortaliteyi azaltmada İVİG'e göre daha etkin olduğunu bildirmişlerdir (38). Arevalo ve ark. yaptıkları çalışmada, TEN tanılı hastalarda siklosporin A tedavisi verilen hastalar ile kortikosteroid ve siklofosfamid tedavileri verilen hastaları karşılaştırmışlar ve siklosporin A kullanan hastalarda daha kısa iyileşme süresi, daha az çoklu organ yetmezliği gelişimi ve mortalite saptamışlardır (39). Rai ve ark. ise TEN tanılı üç hastada yüksek doz deksametazon (100 mg/gün) tedavisini takiben siklosporin kullanmışlar ve hastalığın progresyonunun durduğunu bildirmişlerdir (40). TEN tedavisinde siklosporin kullanımı ile başarılı sonuç alındığını bildiren çeşitli olgu bildirimleri de bulunmaktadır (40,41). Valeyrie-Allanore ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise siklosporin kullanımının mortalite oranlarında anlamlı değişiklik yapmamakla birlikte SJS ve TEN olgularında klinik faydaları olduğu bildirilmiştir (42).

Sonuç

TEN hayatı tehdit edebilen ciddi bir advers deri reaksiyonudur. Genellikle ilaçlara bağlı olarak gelişmekle birlikte, enfeksiyon ajanları ile birliktelikleri de bildirilmiştir. Yeni nesil bir anti epileptik olan lamotriginin tek başına veya valproik asit ile birlikte kullanımları ile gelişen TEN olguları bildirilmiştir. TEN tedavisinin esasını şüpheli ilacın kesilmesi, destek tedavisi ve yeterli hasta bakımı oluşturmaktadır.

Tablo 1. SCORTEN ölçeği ve tahmini mortalite oranları (4,25)

Hasta Özellikleri	Bireysel Skorlar	Bireysel skorların toplamı	Öngörülen Mortalite (%)
Yaş \geq 40	1	0-1	3,2
Eşlik eden malignite varlığı	1	2	12,1
BUN $>$ 28 mg/dL (üre $>$ 10 mmol/L)	1	3	35,8
Glukoz $>$ 252 mg/dL ($>$ 14 mmol/L)	1	4	58,3
Taşikardi (nabız \geq 120/dk)	1	5 veya üzeri	90
Serum bikarbonat düzeyi $<$ 20 mmol/L	1		
Başlangıçta tutulan vücut yüzey alanı $>$ %10	1		

Tedavide kortikosteroidlerin faydaları tartışmalı olmakla birlikte halen kullanılmaktadır. İVİG tedavisi ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Tedaviye dirençli veya ciddi TEN olgularında siklosporin kullanımı tedaviye olumlu katkı sağlayabilir. Siklosporinin TEN tedavisindeki yeri ve etkilerini araştırmaya yönelik daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: Results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019-24.
- Harr T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:1-11.
- Abood GJ, Nickloff BJ, Gamelli RL. Treatment strategies in toxic epidermal necrolysis syndrome: Where are we at? *J Burn Care Res* 2008;29:269-76.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
- Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-5.
- Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991;127:839-42.
- Widgerow AD. Toxic epidermal necrolysis management issues and treatment options. *Int J Burn Trauma* 2011;1:42-50.
- Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:992-1000.
- Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review. *J Transplant* 2012;2012:230386. doi: 10.1155/2012/230386. Epub 2012 Jan 4.
- Lehloeny R. Management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Current Allergy Clinical Immunology* 2007;20:124-8.
- Verma R, Vasudevan B, Pragasam V. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Med J Armed Forces India* 2013;69:375-83.
- Chan HL. Observations on drug-induced toxic epidermal necrolysis in Singapore. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:973-8.
- Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617-22.
- Pellock JM. The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. *Neurology* 1994;44:29-35.
- Mixkonhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64:1134-8.
- Li LM, Russo M, O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JW. Allergic skin rash with lamotrigine and concomitant valproic acid therapy: evidence for an increased risk. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:47-9.
- Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-5.
- Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007;26:123-9.
- Alpsoy E, Dicle Ö, Karakaş AA. Steven-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal necrolysis. *Türkderm* 2010;44:180-6.
- Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23:1237-44.
- Akman A, Alpsoy E. Eritema Multiforme, Steven-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu). *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2:6-15.
- Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, et al. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 2009;116:685-90.
- 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.
- Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241-53.
- Hynes AY, Kafkala C, Daoud YJ, Foster CS. Controversy in the use of high-dose systemic steroids in the acute care of patients with Stevens-Johnson syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45:25-48.
- Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
- Roongpisuthipong W, Prompongsa S, Klangjareonchai T. Retrospective analysis of corticosteroid treatment in Stevens-Johnson syndrome and/or toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years in Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok. *Dermatol Res Pract* 2014;2014:237821. doi: 10.1155/2014/237821. Epub 2014 Jun 15.
- Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33-40.
- French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16.
- Mittman N, Chan BC, Knowles S, Shear NH. IVIG for the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Skin Therapy Letter* 2007;12:7-9.

33. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Cosentino L, Shear N. Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:359-68.
34. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2012;167:424-32.
35. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343-50.
36. Paquet P, Jacob E, Damas P, Pirson J, Piérard G. Analytical quantification of the inflammatory cell infiltrate and CD95R expression during treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol Res* 2005;297:266-73.
37. Reese D, Henning JS, Rockers K, Ladd D, Gilson R. Cyclosporine for SJS/TEN: a case series and review of the literature. *Cutis* 2011;87:24-9.
38. Kirchof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014;30:0190-9622(14)01679-X. doi:10.1016/j.jaad.2014.07.016. [Epub ahead of print]
39. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000;48:473-8.
40. Rai R, Srinivas CR. Suprapharmacologic doses of intravenous dexamethasone followed by cyclosporine in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:263-5.
41. Hashim N, Bandara D, Tan E, Ilchyshyn A. Early cyclosporine treatment of incipient toxic epidermal necrolysis induced by concomitant use of lamotrigine and sodium valproate. *Acta Derm Venereol* 2004;84:90-1.
42. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010;163:847-53.