

Çocuklarda Steven's Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz

Steven's Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children

**Hakan Turan, Sevgül Vatansver,
Özlem Özdemir*, Yakup Canitez**,
Hayriye Sarıcaoğlu**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

*Çocuk Nöroloji Bilim Dalı,

**Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Sevgül Vatansver
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Görükle, Bursa, Türkiye
Tel: +90 0224 295 07 41
Faks: +90 0224 442 92 29
E-posta: drsevgul@gmail.com

Alındığı Tarih/Received: 09.08.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 11.11.2008

**Not: 3. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Kongresi,
4-8 Haziran 2008, Trabzon'da sunulmuştur.**

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

ÖZET

Amaç: Steven's Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) tanısı almış çocuk hastalarda klinik bulgular, sorumlu etkenler, laboratuvar sonuçları, komplikasyonlar ve tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı ve Çocuk Alerji Bilim Dalı'na 2000-2008 yılları arasında başvuran SJS ve TEN tanısı almış olan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Toplam 14 hastanın (7'si kız ve 7'si erkek) kayıtları incelendi. Hastaların 9'u SJS, 2'si SJS-TEN overlap sendrom, 3'ü TEN idi. Dokuz hastanın epilepsi tanısı ile, diğer hastaların anksiyete, diş apsesi, kriptik tonsillit, otitis media ve bronşit tanıları ile ilaç kullanım öyküleri mevcuttu. Hastaların 11'inde (%78,5) çoklu ilaç kullanımı bulunmaktaydı. SJS/TEN etyolojisinde 7 hastada (%50) Lamotrijin (7 hastanın 4'ünde ek olarak Valproik asit kullanımı vardı) diğer hastalarda Okskarbamazepin, Azitromisin, Fenitoin, İmipramin, Sefuroksim aksetil, Siprofloksasin, Seftriakson kullanımının sorumlu olduğu düşünüldü. Oniki hastaya sistemik kortikosteroid, 2 hastaya intravenöz immünglobulin tedavisi uygulanmıştı ve hastaların tümünde tam iyileşme görüldüğü saptandı.

Sonuç: İlaç reaksiyonları çocuklarda erişkinlere oranla daha az görülmele birlikte uzun süreli ve çoklu ilaç kullanımı olan çocuk hastalarda, SJS ve TEN gibi şiddetli ilaç reaksiyonlarının gelişme riski göz önünde bulundurulmalıdır. (*Güncel Pediatri* 2008; 6: 104-10)

Anahtar kelimeler: Steven's Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, çocuk

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to consider clinical features, laboratory findings, treatment alternatives, complications and responsible agents of Steven's Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) in childhood.

Materials and Method: The patients who were diagnosed with Steven's Johnson syndrome (SJS) or Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and followed by Department of Dermatology, Division of Pediatric Neurology and Division of Pediatric Allergy of Uludag University Faculty of Medicine, between 2000-2008 were evaluated retrospectively.

Results: Records of 14 patients (7 females/ 7 males) were examined. Nine of the patients had SJS, 2 had SJS-TEN overlap syndrome and the rest 3 had TEN. Nine patients had history of using drugs for epilepsy and the others for anxiety, tooth abscess, cryptic tonsillitis, otitis media and bronchiolitis. Eleven of the patients (78.5%) had multiple drug intake. In 7 patients (50%) Lamotrigine (4 of 7 patients was also taken Valproic acid) and in other patients oxcarbamazepine, azytromicine, phenytoin, imipramine, cefuroxime axetil, ciprofloxacin, ceftriaxone were

responsible for SJS and TEN. Twelve patients were treated with systemic corticosteroids and 2 with intravenous immunoglobulin. All of the patients were cured.

Conclusion: Although drug reactions were seen less frequently in children compared to adults, it must be taken into consideration that there is the risk of developing severe drug reactions like SJS and TEN in children who have been using such drugs for a long time or using multipl drugs for extended periods. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 104-10*)

Key words: Steven's Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, children

Giriş

Steven's Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN), ciddi klinik tablolara ve mortaliteye sebep olabilen, deri ve mukozaların akut seyirli ve şiddetli reaksiyonlarıdır. SJS ve TEN'de patogenez açık değildir; ancak hem hümmoral hem de hücre aracılı immüniteyle ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca apoptoz aracılı yoğun keratinosit ölümü de patogenezen sorumlu tutulmaktadır. Klinik, histopatolojik bulgular ve etyolojideki benzerliklerden dolayı bu iki hastalık aynı sürecin, sadece tutulan yüzey alan oranları açısından farklılık gösteren iki varyantı olarak kabul edilmektedir.

Bu konuda Bastuji-Garin ve ark.'nın önerdiği (1) klinik sınıflandırmaya göre (Tablo 1); deri ayrışması vücut yüzey alanının %10'undan az ise, tipik target ya da kabarık atipik target lezyonlar var ise Eritema multiforme (EM) olarak tanımlanır. Deri ayrışması vücut yüzey alanının %10'undan az ise, yaygın maküller (eritematöz ya da purpurik) ya da düz atipik target lezyonlar varsa, Steven's Johnson sendromu olarak adlandırılır. Deri ayrışması vücut yüzey alanının %10-30'u arasında ise, yaygın maküller (eritematöz ya da purpurik) ya da düz atipik target lezyonlar varsa, SJS/TEN overlap sendromu olarak tanımlanır. Deri ayrışması vücut yüzey alanının %30'unun üzerinde ise, yaygın purpurik maküller ya da düz atipik target lezyonlar varsa ve büllü veya bülsüz spotlar var ise Spotlu TEN olarak adlandırılır. Deri ayrışması vücut yüzey alanının %10'unun

üzerinde ise Spotsuz TEN olarak tanımlanır. Bu tipte, target lezyonlar ya da maküller hiç yoktur, geniş epidermal kayıplar vardır (Tablo 1).

Tipik target lezyonlar; hedef benzeri, en az 3 tane iç içe geçmiş halka (merkezinde koyu renkli makül ya da vezikül, büll, periferinde açık renkli ödematöz halka ve en dışta eritemli halo) bulunur. Kabarık atipik target lezyonlar; halkasal, kenarları belirgin olmayan, ödemli, 2 halkalı, EM lezyonlarını anımsatan palpabl lezyonlardır. Düz atipik target lezyonlar; merkezindeki büll haricinde non-palpabl, 2 halkalı, EM lezyonlarını anımsatan lezyonlardır (2).

SJS'nin yıllık insidansının milyonda 0,4-1,2; TEN'in ise milyonda 1,2-6 olduğu tahmin edilmektedir (3). Etiyolojide en sık suçlanan ajanlar, başta antikonvulsanlar (fenobarbital, fenitoin), antibiyotikler (penisilin, amoksisilin, ampicilin), antiinflamatuvar ajanlar (NSAIDs), sulfonamidler olmak üzere ilaçlar ve nadiren enfeksiyonlardır (4,5). Enfeksiyon ajanlarından en sık herpes simpleks virüs ve *Mycoplasma pneumoniae* ile birlikteliği bildirilmiştir (3). SJS ve TEN için önerilen en uygun tedavi yaklaşımı; erken tanı, etyolojide saptanan ilacın hemen kesilmesi veya varsa enfeksiyonun tedavisi, destek tedavisi ve kortikosteroid, intravenöz immünglobulin, plazmaferez, siklosporin, siklofosfamid gibi değişen etkinlikte olduğu bildirilen tedavi seçeneklerinden oluşmaktadır.

Bu çalışmada SJS ve TEN tanısı almış çocuk hastalarda, klinik bulgularının, laboratuvar sonuçlarının, tedavi seçeneklerinin, komplikasyonların ve sorumlu etkenlerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Tablo 1. Bastuji-Garin ve ark. nın önerdiği klinik sınıflandırma (1)

	Eritema multiforme	SJS	SJS/TEN overlap sendrom	Spotlu TEN	Spotsuz TEN
Deri ayrışması (vücut yüzey alanının yüzdesi)	<%10	<%10	%10-30	>%30	>%10
Tipik target lezyon	+	-	-	-	-
Atipik target lezyon	Kabarık	Düz	Düz	Düz	-
Spot	-	+	+	+	-

TEN: Toksik Epidermal Nekroliz, SJS: Steven's Johnson Sendromu

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı ve Çocuk Alerji Bilim Dalı'na 2000-2008 yılları arasında başvuran ve SJS ve TEN tanısı almış olan çocuk hastaların bilgileri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, ilaç kullanımını gerektiren primer hastalık, ilaç reaksiyonunun tipi, sorumlu olduğu düşünülen etken, ilaç kullanımı ile cilt reaksiyonunun ortaya çıkışı arasındaki süre, laboratuvar sonuçları, mukozal tutulum ve oftalmik tutulum olup olmadığı, uygulanan tedaviler gibi çalışma verileri hasta dosyalarından elde edildi. Hastalar Bastuji-Garin ve ark. (1) tarafından önerilen sınıflama sistemine göre sınıflandı (Tablo 1).

Bulgular

Yaşları 1-16 arasında değişen (ortalama 7,9) 7 kız, 7 erkek toplam 14 hastanın kayıtları incelendi. Bastuji-Garin ve ark. (1,2) tarafından önerilen sınıflama sistemine göre hastaların 9'u SJS, 2'si SJS-TEN overlap sendrom, 3'ü TEN idi. Olguların özellikleri ve uygulanan tedaviler Tablo 2'de verilmiştir. Dört hastadaki karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk dışında hemogram ve biyokimyasal test değerleri normal sınırlardaydı. Hastaların 13'ünde (%92,8) mukoza tutulumu tespit edildi. Bunların 9'unda (%69,2) sadece oral mukoza, 1'inde (%7,6) sadece genital mukoza, 3'ünde (%23) ise hem oral hem genital mukoza tutulumu vardı. Yedi hastada pürülan konjonktivit, 1 hastada korneal epitel defekti olmak üzere 8 hastada (%57,1) oküler tutulum saptandı. Takipler sırasında 1 hastada sepsis gelişmişti. Dokuz hastanın epilepsi tanısı ile diğer hastaların anksiyete, diş apsisi, kriptik tonsillit, otitis media ve bronşiolit tanıları ile ilaç kullanım öyküleri mevcuttu. Hastaların 11'inde (%78,5) çoklu ilaç kullanımı bulunmaktaydı. Etiyolojide 7 hastada (%50) Lamotrijin, diğer hastalarda Okskarbamazepin, Azitromisin, Fenitoin, İmipramin, Sefuroksim aksetil, Siprofloksasin, Seftriakson'un sorumlu olduğu düşünülmüştür. Ayrıca Lamotrijin kullanan hastaların 4'ünün kombinasyon tedavisi olarak Valproik asit kullanımı vardı. İlaç kullanımı ile cilt reaksiyonunun ortaya çıkışı arasındaki süre 1-30 gün (ortalama 13 gün) olarak saptandı. Bir vakada ilaca maruziyetten 1 gün sonra gelişen reaksiyon ise, 15 gün önce bronşiolit ve üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile hastanın 3 gün süreyle Azitromisin kullanmış olmasına bağlandı. Diğer hastalarda ise cilt reaksiyonu ilacın ilk kullanımı sırasında gelişmiştir. Onbir hasta-

ya 1,5-4mg/kg/gün dozunda sistemik kortikosteroid; 1 hastaya sistemik depo steroid; 1 hastaya sepsis geliştiği için ve 1 hastaya steroidle kontrol altına alınmadığı için intravenöz immünglobulin (0,5gr/kg/gün, 4 gün) tedavisi uygulandı (Tablo 2). Tedavi sonrasında hastaların tümünde sekelsiz olarak iyileşme olduğu gözlemlendi.

Tartışma

Birbirleriyle yakın ilişkili olan SJS ve TEN sıklıkla ilaç kullanımını ve bazen de enfeksiyonu takiben ortaya çıkan, akut, hayatı tehdit eden, yaygın nekroz ve epidermin ayrışması ile karakterize mukokutanöz reaksiyonlardır.

Hastalığın patogenezi kısmen anlaşılabilmiştir. SJS ve TEN gibi kutanöz ilaç reaksiyonlarının ilaca karşı tip IV hipersensitivite reaksiyonları oldukları düşünülmektedir (6). Sitotoksik T lenfositler ve mononükleer hücrelerin epidermiste ilaç antijenlerini yüzeylerinde ekspres eden keratinositlere saldırdığı ve bu hücreleri apoptoziye indüklediği düşünülmektedir (6,7). Epidermal hasarın temel nedeni apoptozisin tetiklenmesidir (8). Fas-FasL ilişkisi apoptoziye neden olmaktadır. Perforin, tümör nekroz faktörü (TNF)- α apoptozisin diğer mediatörleridir (9). TNF- α , SJS-TEN'de epidermiste aşırı oranda saptanır. Bu sitokin epidermal hasarın oluşumunda apoptoziye direkt tetikleyerek ve/veya sitotoksik efektör hücreleri ortama çekerek önemli rol oynadığı düşünülmektedir (10). İmmun reaksiyonun yanı sıra ilaç metabolizmasındaki defektler, ilacın yavaş asetilasyonu ve hatalı detoksifikasyon sonucunda, ilaçların keratinositlerde direkt toksik etkiye ya da keratinositlerin antijenik yapıları düzenlenmesinde değişikliğe neden olabileceği de ileri sürülmüştür (11).

SJS ve TEN'in etiolojisinde özellikle ilaçların rol oynadığı düşünülür. TEN'li hastaların yaklaşık olarak %95'inde, SJS'li hastaların ise %50'sinde etiolojide ilaçların sorumlu olduğu bildirilmiştir. SJS/TEN'e en sık neden olan ilaçlar antikonvülzanlar, nonsteroid antiinflamatuarlar ve antibiyotiklerdir. Çocuklarda antikonvülzan ilaçlar içerisinde özellikle hidantoin en sık bildirilen TEN nedeni olabilen ilaçtır (12). Bu ilaç yerine kullanılabilen valproik asit de neredeyse eşit oranda riskli bulunmuştur (13). İlaçla ilk karşılaşma ile reaksiyonun ortaya çıkışı arasındaki süre ortalama 7-21 gündür. Bu sürenin daha önce ilaca duyarlanıldıysa kısalabileceği, aromatik antikonvülzanlarla 2 aya kadar uzayabileceği bildirilmiştir (14). Olgularımızda ilaç kullanımı ile cilt reaksiyonunun ortaya çıkışı arasındaki süre 1-30 gün (ortalama 13 gün) olup, bu süre literatür verileriyle uyumlu bulundu (15).

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri ve tedavi özetleri									
Vaka no	Yaş/Cins	Primer hastalık	Reaksiyon tipi	Sorumlu ilaç	İlaç-reaksiyon süresi (gün)	Mukoza tutulum	Oftalmik tutulum	Tedavi	
1	4/K	Otitis media	TEN	Seftriakson	8	Oral, genital	+	MPS 2mg/kg/gün IVIĞ 0,5 gr/kg/gün	
2	16/K	Diş absesi	TEN	Siprofloksasin	7	Oral, genital	+	MPS 4 mg/kg/gün	
3	12/E	Tonsillit	SJS	Sefuroksim aksetil	25	Oral	-	Intramusküler depo steroid (2 gün ara ile 2 kez)	
4	11/E	Anksiyete	SJS	İmipramin	7	Oral	-	PS 1,5 mg/kg/gün	
5	9/K	Myoklonik astatik nöbet	SJS	Lamotrijin/Valproik asit	9	Oral	+	MPS 3 mg/kg/gün	
6	9/K	Epilepsi	TEN	Lamotrijin/Valproik asit	10	Oral	+	MPS 4 mg/kg/gün IVIĞ 0,5 gr/kg/gün	
7	5/E	Sol fokal konvülsiyon	SJS/TEN	Lamotrijin/Valproik asit	19	Oral	-	MPS 2mg/kg/gün	
8	9/K	Epilepsi	SJS	Fenitoin	15	-	+	MPS 2mg/kg/gün	
9	1/E	Bronşiolit	SJS	Azitromisin	1	Oral	-	PS 2mg/kg/gün	
10	12/E	Sağ fokal konvülsiyon	SJS/TEN	Lamotrijin/Valproik asit	30	Oral	+	PS 2mg/kg/gün	
11	8/K	Parsiyel kompleks epilepsi	SJS	Okskarbamazepin	19	Oral	-	MPS 2mg/kg/gün	
12	7/E	Multifokal myoklonik nöbet	SJS	Lamotrijin	16	Oral, genital	+	MPS 2mg/kg/gün	
13	4/K	Konvülsiyon	SJS	Lamotrijin	8	Genital	-	MPS 2mg/kg/gün	
14	4/E	Epilepsi	SJS	Lamotrijin	14	Oral	+	PS 1,5mg/kg/gün	

MPS: Methylprednisolone, PS: Prednisolone, IVİG: İntravenöz Immunglobulin, SJS: Steven's Johnson Sendromu, TEN: Toksik Epidermal Nekroliz
Intramusküler depo steroid: Betamethasone disodium phosphate 3 mg ve Betamethasone acetate 3 mg

Çalışmamızda toplam 14 olgunun tamamında etyolojide ilaçların sorumlu olduğu görülmüştür. En sık (%28,5) Lamotrijin-Valproik asit kombine kullanımıyla reaksiyon geliştiği gözlemlendi. Literatürde her iki ilacın kombine kullanımının tek başlarına kullanımlarına kıyasla daha sık deri döküntülerine neden olduğu bildirilmiştir (16).

Çocuklarda görülen SJS'nun erişkinlerden farklı olarak enfeksiyöz orijinli olduğunu ve sıklıkla *Mycoplasma pneumoniae*'nin etyolojik faktör olarak izole edildiği bildirilmektedir (3,17). Bunun dışındaki diğer enfeksiyöz tablolar; herpes simpleks virus enfeksiyonları, histoplasmosis, adenovirus enfeksiyonları, hepatit A, enfeksiyöz mononükleoz, coxsackievirus B5'dir (3,18).

Genetik yatkınlığın ve bazı HLA antijenlerinin bu grup hastalarda sık saptanmasının etyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür. HLA-A29 ve HLA-B12 ile HLA-B12 ve HLA-DR7 haplotiplerine bu hastalarda sık rastlanıldığı bildirilmiştir (19).

Hem SJS, hem de TEN deri ve muköz membran tutulumu ile karakterizedir. Özellikle gövdede ya da yaygın olarak tüm vücutta gözlenen düz ve atipik görünümde, yuvarlak-düzensiz şekilli, ortası koyu renkte, hedef benzeri lezyonlar, eritemli veya soluk livid renkte purpurik maküllerle karakterizedir. Bu maküller yavaş yavaş birleşirler ve epidermal ayrışma ile sonlanan gevşek büller oluştururlar (20). Büller, küçük bir travmayla bile açılırlar ve eritemli, akıntılı, erode alanlar meydana gelir. Konjonktival, oral, genital, gastrointestinal ve trakeobronşial mukozalar etkilenebilir (21).

SJS ve TEN çocukluk yaş grubunda sık karşılaşılmayan bir hastalık grubudur. Ancak ciddi bir klinik tabloya ve mortaliteye sebep olabilmesi açısından önem arz etmektedirler. Literatürde ölümlerle sonuçlanan olgu oranı SJS'de yaklaşık olarak %5, TEN'de %30 olarak bildirilmiştir (22). Ancak bizim toplam 14 olgudan oluşan serimizde muhtemelen erken teşhis, sorumlu ilacın hemen kesilebilmesi ve uygun tedavi nedeniyle ölümlerle sonuçlanan olgu görülmedi. En sık karşılaşılan ölümcül seyretmeyen sekel ise oküler komplikasyonlardır (23). Gözde yapışıklıklar, trikiasis, korneal opasiteler ya da skatrisler, entropion, ektropion ve pannus oluşumu sonrası körlük gelişebilir. Bu nedenle hastalarda erken oftalmik değerlendirmenin standart olması gerekmektedir. Hastalarımızın hiç birinde oküler sekel kalmaması bu standarda uyuma bağlanmıştır.

Özellikle mukozal tutulum olan alanlarda (özefagus, bronş, vajina, üretra ve anüste) iyileşme skatrisle sonlanabilir ve striktürler gelişebilir. Bazen eklemler üzerinde gelişen skatrisler kontraktürlere yol açabilir. Genital böl-

gede ağrılı hemorajik büller ve erode alanlar üriner re-tansiyona ve fimozise yol açabilir (24). İç organ tutulumu sıklıkla TEN'de gözlenir ve en sık solunum sistem ve gastrointestinal sistem mukozası tutulur. Solunum güçlüğü, solunum mukozasındaki ayrışma sonucu inatçı öksürük, respiratuar distres sendromu, trakeit, bronkopnömoni, diyare, özefagus ve gastrointestinal sistemden kanama gelişebilir (25). Tüm vücut yüzeyinin %10-90'ı oranında epidermis kaybı olduğu için de ciddi derecede sıvı- elektrolit ve protein kaybı, dehidratasyon görülebilmektedir. Bu da hemodinamik şoka, konfüzyon ve komaya yol açabilmektedir. Septisemi, gastrointestinal kanama, pnömoni ve sıvı elektrolit düzensizliği sonucu gelişen böbrek yetmezliği temel ölüm nedenleridir (26).

SJS ve TEN için destek tedavisi dışında belirlenmiş spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Öncelikle etyolojik ajan saptanmalıdır. Sorumlu olabilecek ilaçlar kesilmelidir, etyolojide enfeksiyon söz konusu ise uygun bir şekilde tedavi edilmelidir. Destek tedavisi uygulanmalıdır. Sıvı, elektrolit ve protein dengesi iyi izlenmeli, hastalara genellikle yüksek kalori ve protein içeren diyetler önerilmelidir. Gerekirse hastanın beslenmesi, oral alımı kötü ise nazogastrik sonda ile sağlanmalıdır. Deri ve mukozaların topikal yara bakımı yapılmalıdır.

Tedavide kullanılan ajanlar ile ilgili çok merkezli, kontrollü, randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Yaygın kabul gören bir görüş; özellikle pediatrik hastalarda ve vücut yüzey alanının %10'undan daha fazlasının tutulduğu vakalarda uygun yara bakımı, sıvı tedavisi ve enfeksiyonun kontrolü açısından hastaların steril yanık üniterinde izlenmesi şeklindedir (27-29).

Genellikle destek tedavi dışında hastalığın ilerlemesini önlemek için sistemik kortikosteroid ya da immünsüpresan tedavilere başvurulmaktadır. SJS ve TEN'de steroid kullanımı ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır (30). TEN ve SJS için steroidlerin faydalı olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi (31,32), özellikle şiddetli ekfoliasyonlu vakalarda, enfeksiyöz komplikasyonları artırdığı ve epitelizasyonu geciktirdiği yönünde yayınlar da bulunmaktadır (33,34). Ancak bu vakaların genellikle tedavi başlamakta gecikilen ve uzun süre steroid kullanılan vakalar olduğu da bildirilmiştir (3). Uzun süreli steroid kullanımına bağlı sepsis riski ve enfeksiyöz komplikasyonlar artabilmektedir. Gastrointestinal yan etkiler ve buna bağlı kanamalar meydana gelebilmektedir. Ayrıca epitelizasyonda gecikmeye sebep olması nedeni ile de lezyonların iyileşme süresi uzamaktadır. Uzun süreli steroid kullanımına bağlı komplikasyonların sıklıkla gözlenmesinden dolayı bu vakalarda tedavi başarısız olabilmekte-

dir (33). Sonuç olarak erken dönem ve kısa süreli kortikosteroid tedavisinin hastalığın patogenezinde rol alan immünolojik olayları modifiye ettiği ve hastalığı kontrol altına almaya yardımcı olduğu düşünülmektedir (3). Bizim olgu serimizde tedavisi geç başlanan ve vücut yüzey alanlarının %50'den fazlası tutulmuş olan iki olgu haricinde, diğer tüm vakalarda sistemik steroidlerle tedaviye iyi yanıt alındığı gözlemlenmiştir. Bu iki olguda, intravenöz immunglobulin kullanılmış, oldukça iyi yanıt alınmıştır. İntravenöz immunglobulinin, Fas-Fas ligandı aracılı apoptozisi baskılayarak etkili olduğu düşünülmektedir (35). Bu tedavinin çocuk hastalarda hastalık progresyonunu hızla durdurduğu ve hızlı epitelizasyon sağladığı bildirilmektedir (23).

Bu tedavilerin dışında plazmaferez, siklofosfamid, siklosporin denebilecek diğer tedavi seçenekleridir (36-38). Plazmaferez özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve immünsüprese hastalarda TEN tedavisi için önerilmiş olsa da yapılan çalışmalarda etkinliği kesin olarak kanıtlanamamıştır (39). Aynı zamanda pahalı ve invaziv bir tedavi yöntemidir. TEN tedavisi için siklofosfamid kullanılan tedavi protokolleri mevcuttur, ancak elde edilen sonuçlar tartışmalıdır (40). Siklosporinin erken dönem TEN tedavisinde kullanıldığında hızlı reepitelizasyon sağladığı ve ek olarak mortalitede azalma sağladığına dair raporlar bulunmakla beraber tedavi etkinliği için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (41).

İlaç reaksiyonları çocuklarda erişkinlere oranla daha az görülmekle birlikte özellikle çoklu antiepileptik ve antibiyotik kullanan çocuk hastalarda SJS ve TEN gibi şiddetli ilaç reaksiyonlarının gelişme riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalı ve özellikle yeni başlanan potansiyel riskli ilaçlarda hastalar bu yönden dikkatle izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-6.
2. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Safety* 2002; 25: 965-72.
3. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 763-75.
4. Shin HT, Change MW. Drug eruptions in children. *Probl Dermatol* 2002; 14: 147-82.
5. Dore J, Salisbury RE. Morbidity and mortality of mucocutaneous diseases in the pediatric population at a tertiary care center. *J Burn Care Res* 2007; 28: 865-70.
6. Friedmann PS, Leew MS, Friedmann AC, Barnetson RSC. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 861-72.
7. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 349-60.
8. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 710-4.
9. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Yasinse JD, Ahmed AR, Foster S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 419-36.
10. Paquet P, Pierard GE. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: A comparative study. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 127-32.
11. Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, Tang BK, Kalow W. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986; 105: 179-84.
12. Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1,2 and 3: Study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 623-35.
13. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
14. French EL, Prins C. Toxic Epidermal Necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. St Louis: Mosby; 2003. p. 323-31.
15. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, Wolf SE, Herndon DN. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 1162-8.
16. Thomé-Souza S, Freitas A, Fiore LA, Valente KD. Lamotrigine and valproate: efficacy of co-administration in a pediatric population. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 360-4.
17. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 83: 347-52.
18. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 28-30.
19. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1171-3.
20. Akman A, Alpsoy E. Eritema Multiforme, Steven-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekrolizis (Lyell Sendromu). *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2: 6-15.
21. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 349-60.
22. 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.
23. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, Touraine R. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1160-5.
24. 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; 14: 333: 1600-7.

25. Wallis C, McClymont W. Toxic epidermal necrolysis with adult respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 1995;50:801-3.
26. Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: A review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 69-79.
27. Rasmussen JE. Erythema multiforme. Should anyone care about the standards of care? *Arch Dermatol* 1995; 131: 726-9.
28. Adzick NS, Kim SH, Bondoc CC, Quinby WC, Remensnyder JP. Management of toxic epidermal necrolysis in a pediatric burn center. *Am J Dis Child* 1985; 139: 499-502.
29. Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18: 417-20.
30. Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, Kattamis C. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 90-3.
31. Criton S, Devi K, Sridevi PK, Asokan PU. Toxic epidermal necrolysis-a retrospective study. *Int J Dermatol* 1997; 36: 923-5.
32. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, Greenberger PA, McGrath KG, Zeiss CR, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 101-5.
33. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finkelstein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986; 204: 503-12.
34. Jones WG, Halebian P, Madden M, Finkelstein J, Goodwin CW. Drug induced toxic epidermal necrolysis in children. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 167-70.
35. Magina S, Lisboa C, Goncalves E, Conceicao F, Leal V, Mesquita-Guimaraes J. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2000; 142: 191-2.
36. Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 218-21.
37. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 778-86.
38. Renfro L, Grant-Kels JM, Daman LA. Drug-induced toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin. *Int J Dermatol* 1989; 28: 441-4.
39. 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.
40. Trautmann A, Klein CE, Kampgen E, Brocker EB. Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1127-8.
41. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin. *A J Trauma* 2000; 48: 473-8.