

## Toksik Epidermal Nekrolizde İntravenöz Immunglobulin Tedavisi: İki Olgu Sunumu

Gülşen Tükenmez, A. Tülin Mansur, Derya Tütüncü, Zehra Aşiran Serdar, İkbal Esen Aydıngöz

SB Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri Hastalıkları Kliniği

### Özet

Toksik epidermal nekroliz (TEN), akut başlayan ve hızla ilerleyerek yaygın epidermis nekrozuna yol açan, sıklıkla ilaca bağlı olarak gelişen bir deri ve mukoza hastalığıdır. Nadir görülen bir hastalık olmasına karşın mortalitesinin %30-60'a kadar varabilmesi nedeniyle önem taşır. Tedavide ilacın kesilmesi ve konservatif yaklaşım çoğu kez yeterli olmadığından, çeşitli ilaçlarla mortaliteyi azaltmaya yönelik çalışmalar sürmektedir. Son zamanlarda intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmesi dikkat çekmektedir.

Burada, İVİG'in kullanıldığı 2 TEN olgusu bildirilmektedir. Birinci olgu bilateral temporal arterit nedeniyle yüksek doz kortikosteroid tedavisi gören ve alprazolam aldıktan sonra deri döküntüleriyle kliniğimize başvuran 68 yaşında bir erkek hastadır. Eritema multiforme şeklinde başlayan lezyonlar kısa süre içinde TEN'e ilerlemiş, yanık ünitesi koşulları olmaksızın, steril pansumanlar, sistemik antibiyoterapi ve İVİG tedavisi ile başarılı bir yanıt alınmıştır. Diğer olgu ise sefuroksim aksetil ve metamizol tedavisi sonrasında TEN gelişen 31 yaşında bir kadın hastadır. Hasta yine aynı koşullarda antibiyotik ve İVİG tedavisine alınmış, epitelizasyonun hızla gelişmesine karşın, solunum yetmezliği ve Klebsiella pneumoniae sepsisi nedeniyle kaybedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Toksik epidermal nekroliz, intravenöz immünglobulin, İVİG, tedavi

Tükenmez G, Mansur AT, Tütüncü D, Serdar ZA, Aydıngöz Eİ. Toksik epidermal nekrolizde İVİG tedavisi: iki olgu sunumu. TÜRKDERM 2005; 39: 136-141

### Summary

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is an acute, rapidly progressive skin and mucous membrane disease, which is characterized by epidermal necrosis and is often induced by drugs. Although it is a rare disease, it has a great importance because of its high mortality rate of 30%-60%. In the treatment of the disease, removing the causative agents and making a conservative approach usually fail, so the studies with various drugs to reduce the mortality rate are continuing. Recently, intravenous immunoglobulins (IVIG) have been used in the treatment of TEN with successful outcomes.

Here is reported two cases of TEN treated with IVIG. The first case was a 68-year-old man with a widespread skin eruption which developed after taking alprazolam while he had been under high dose corticosteroid therapy for bilateral temporal arteritis. The eruption started as erythema multiforme lesions and soon after, progressed to TEN. He was treated successfully with IVIG, systemic antibiotics and sterile dressings without providing burn unit conditions. The second case was a 31-year-old woman who developed TEN after taking cefuroxime axetil and metamizole. She was also treated with antibiotics and IVIG, but unfortunately was lost because of respiratory failure and Klebsiella pneumoniae sepsis, although the epithelialization had begun rapidly.

**Key Words:** Toxic epidermal necrolysis, intravenous immunoglobulin, IVIG, therapy

Tükenmez G, Mansur AT, Tütüncü D, Serdar ZA, Aydıngöz Eİ. IVIG therapy in TEN: two case reports. TÜRKDERM 2005; 39: 136-141

Toksik epidermal nekroliz (TEN), akut başlangıçlı, hızlı ilerleyen, epidermis nekrozu ile karakterize, sıklıkla ilaca bağlı olarak gelişen bir deri ve mukoza hastalığıdır. Nadir görülen bir hastalık olmasına karşın mortalitesinin %30-60'a kadar varabilmesi nedeniyle önem taşır<sup>1</sup>. TEN'li hastaların sep-

sis riski nedeniyle yanık ünitelerinde, steril şartlar altında tedavi edilmeleri gerektiği vurgulanmaktadır<sup>2,3</sup>. Tedavide ilk yaklaşım, neden olan ilacın kesilmesidir<sup>3,4</sup>. Ancak çoğu kez konservatif tedavi yeterli olmadığından, yeni ilaçlar ile mortaliteyi azaltmaya yönelik çalışmalar sürmektedir. Önceleri

**Alındığı Tarih:** 25.06.2003 **Kabul Tarihi:** 21.07.2003

**Yazışma Adresi:** Dr. A.Tülin Mansur, Selamiçeşme, Güzel sok., Özberk apt., 16/15, 34730 Kadıköy/İstanbul  
Tel: 0216 356 60 50, Fax: 0216 41138 93, e-mail: tmansur@isbank.net.tr

kortikosteroidler ile prognozun iyileştiği gözlenmiştir, ancak sekonder bakteriyel infeksiyon riskinin bu tedavi ile artması üzerine alternatif ilaç ve yöntemler tercih edilmeye başlanmıştır<sup>3,5</sup>. Bu amaçla plazmaferéz, siklosporin, talidomid, pentoksifilin, siklofosfamid ve granulosit koloni stimüle edici faktör kullanımı denenmiştir<sup>3,6,7</sup>. Son zamanlarda intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmesi dikkat çekmektedir<sup>7,8,9,10</sup>.

Burada, tedavide İVİG'in kullanıldığı iki TEN olgusu bildirilmektedir.

### Olgu Sunumu

**Olgu 1:** 68 yaşında erkek hasta, ekstremitelerden başlayıp 3 gün içerisinde tüm vücuda yayılma gösteren deri lezyonları ile kliniğimize başvurdu. Hasta 1,5 ay önce çift taraflı temporal arterit nedeniyle, iki gözünde de tama yakın görme kaybı geliştiğini ve nöroloji polikliniğince izlenerek tedavi edildiğini ifade etti. Bu amaçla hastanın tedavisine, 2 gün süreyle metilprednisolon 1000 mg/gün intravenöz (İV) verilerek başlanmış ve oral deflazokort 150 mg/gün ile devam edilmişti. Hastada depresyon belirtilerinin gelişmesi nedeniyle, alprazolam 0.5 mg/gün başlanmıştı. Ancak 15 gün sonra deri döküntülerinin oluşması üzerine ilaç kesilerek, hasta kliniğimize yönlendirilmişti.

Hastanın dermatolojik muayenesinde, tüm vücutta yaygın, gruplaşma gösteren, eritematöz ve lividi renkte, üzerlerinde yer yer gevşek, Nikolsky belirtisi pozitif büller gözlenen, hedef benzeri maküler lezyonlar saptandı. Sert damakta eritematöz lezyonlar, dudak etrafında ve burun mukozasında kuruma ve kalın skuamlar, genital mukoza ve skrotumda erode alanlar mevcuttu. Rutin laboratuvar tetkiklerinde, sedimentasyon: 80mm/saat, total kolesterol: 233mg/dl, ALT:66U/L, GGT:104U/L, LDH:813, ASO:621U/ml, CRP:159 olarak saptandı. Deri biyopsisinde, epidermiste hiperkeratoz, yaygın nekroz odakları, intersellüler ödem, lenfositlerden baskın intraepidermal kronik iltihabi infiltrasyon mevcut olup, değişikliklerin kıl folikülü epitelini de tuttuğu gözlemlendi. Papiller dermiste yoğun ödem, fokal subepidermal vezikül oluşumu ve çok seyrek perivasküler lenfosit infiltrasyonu vardı. Bu bulgularla hastaya eritema multiforme tanısı kondu.

Hasta, servisimize yatırıldığında 120 mg/gün deflazokort almaktaydı. Fusidik asit ve steroidli kremler ile topikal tedaviye başlandı. Ateşinin 39°C'a çıkması ve tam idrar tetkikinde bol lökosit tespit edilmesi üzerine ampisilin-sulbaktam 3 gr/gün başlandı. Deri lezyonlarının 2 gün sonra hızlı bir yayılma göstermesiyle klinik tablo TEN'e doğru ilerledi (Şekil 1) Hastanın uygun bir yanık ünitesine nakli gerçekleştirilemediği için steril ortam koşulları sağlanmaya çalışıldı. Ampisilin-sulbaktam 5 gün kullanıldıktan sonra kesildi, profilaktik olarak imipenem 2 gr/gün İV başlandı, deflazokort 90 mg/gün'e düşüldü. Uygun şekilde sıvı - elektrolit replasmanı yapıldı. İVİG, 20 gr/gün dozda 3 gün ve 35 gr/gün dozda 2 gün olmak üzere, ardışık 5 gün içinde toplam 130 gram verildi. TEN gelişiminden sorumlu olmuş



Şekil 1: Birinci olguda yaygın hedef lezyonları ve bülartıklar izlenmektedir.

olabileceği düşünülerek, hastanın kullanmakta olduğu deflazokort kesilerek, prednisolon 75 mg/gün İV'e geçildi. Kötü kokulu ve yeşil renkli erode deri lezyonlarından yapılan kültürde *Pseudomonas* üremsi üzerine amikasin 1 gr/gün İV başlandı. Yerel olarak %2.5'lük asetik asit solüsyonu ve tobramisin pomad kullanıldı. İVİG tedavisinin 5. gününde, ayırışmanın ilk başladığı alanlarda, epitel adacıkları oluşmaya başladı (Şekil-2). Tedavinin 20. gününde epitelizasyonun, yaklaşık %80 oranında tamamlandığı gözlemlendi. (Şekil 3). İmipenem 24 gün, amikasin 18 gün verildikten sonra kesildi ve prednisolon dozu 25 mg/gün'e düşüldü. Deri lezyonlarının tümüyle iyileşmesinin ardından, hasta temporal arterit açısından nöroloji kliniğince izlenmek üzere taburcu edildi.



Şekil 2: Birinci olgunun lezyonlarındaki *Psödomonas* enfeksiyonuna ait belirgin yeşil renk ve yer yer epitelize olan alanlar görülmektedir.

**Olgu 2:** 31 yaşında kadın hasta, vücutta kırmızı döküntüler, göz kapaklarında şişme ve ağızda yaralarla polikliniğimize başvurdu. On gün önce üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle metamizol, 3 gün önce de sefuroksim aksetil kullanan hastada 2 gün önce ellerden başlayan eritemin, hızla tüm vücutta yayıldığı öğrenildi. Her iki göz kapağında, gözü kapatacak derecede şiddetli ödem, tüm vücutta yaygın morbiliform bir erüpsiyon zemininde Nikolsky bulgusu pozitif gevşek büller, dudaklarda hemorajik krutlar, dil ve damakta membranlar görüldü (Şekil 4). Rutin laboratuvar incelemelerinde, sedimentasyon: 58mm/saat, açlık kan şekeri: 138 mg/dl, albumin: 2,7 gr/dl, CRP: 270 Ü, gaitada gizli kan: ++, tam idrar tetkikinde bol lökosit saptandı. Deri lezyonlarından yapılan biyopsi TEN ile uyumluydu.



Şekil 3: Birinci olgudaki belirgin epitelizasyon.

Hastaya 60 mg/gün metilprednisolon başlanılarak, doz 17 gün sonra 20 mg/gün'e düşüldü. İVİG 0,5 gr/kg/gün, 5 gün süreyle, toplam 120 gram verildi. Yara kültürlerinde Klebsiella ve Asinetobakter üremesi üzerine İV amikasin ve sulbaktam-sefaperazon başlandı. Yerel olarak %0.1'lik gümüş nitrat solüsyonu ve fusidik asit ile pansuman uygulandı. Epitelizasyonun tedavinin 8. gününde başladığı ve 15. günde %50 oranında tamamlandığı gözlemlendi (Şekil 5). Ancak hastanın genel durumu hızla kötüleşti ve ateşi 42°C'nin altına indirilemedi. Kan kültürlerinde Klebsiella pneumoniae üredi. Solunum sıkıntısı nedeniyle anestezi ve reanimasyon kliniğinin yoğun bakım ünitesine nakledilen hasta yatışının 20. gününde kaybedildi.

### Tartışma

Toksik epidermal nekroliz, deri alanının %30'undan fazlasında ayrışmaların gözlemlendiği, 2 veya daha fazla mukoza yüzeyinin tutulduğu, epidermis nekrozu ile



Şekil 4: İkinci olguda yüzde makülopapüler lezyonlar, dudak ve göz kapaklarında hemorajik krutlar izlenmektedir.

karakterize, hayatı tehdit eden, acil bir dermatolojik tablodur<sup>3,4,8</sup>. İnsidansı 0,5-1,89/1.000.000 olarak bildirilmiştir<sup>6</sup>. Etiyolojide %80-90 oranında ilaçlar sorumludur. Ayrıca, başta HIV olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar, graft versus host hastalığı, aşılar, radyoterapi, lenfoproliferatif hastalıklar ve bazı kimyasal ajanlara maruz kalma da etken olabilir<sup>3,4</sup>. İdiyopatik TEN olguları da bildirilmiştir. İlaçlar olayı başlatıcı ya da tetikleyici olarak rol alabilir. Sülfonamidler, anti-konvülzanlar (karbamezepin, fenitoin, fenobarbital, valproik asit), steroid olmayan antiinflamatuvarlar (bü-tazon ve oksikam türevleri), antibiyotikler (aminopenisilinler, makrolid, kinolon, sefalosporin, tetrasiklin), imidazol grubu antifungaller, asetaminofen, klormezanon, allopurinol ve kortikosteroidler başlıca sorumlulu tutulan ilaçlardır<sup>4,6,11</sup>.



Şekil 5: İkinci olguda sırtta yaygın Nikolsky (+) büller ve erode alanlar.

Birinci olgumuz, TEN gelişmeden önce yaklaşık 1 ay süreyle yüksek doz kortikosteroid ve 15 gün süreyle bir benzodiazepin türevi olan alprazolam kullanılmıştır. Benzodiazepinlerin TEN'e neden olabileceği bildirilmektedir<sup>12</sup>. Ancak literatürde tek başına alprazolam kullanımı sonrası gelişen bir TEN olgusuna rastlanmamıştır. Sadece bir olguda, TEN lezyonları gelişiminden önce siprofloksasin, parasetamol ve noramidoprinle birlikte alprazolam kullanıldığı bildirilmiştir<sup>10</sup>. Olgumuzda alprazolam dışında uzun süreli deflazokort kullanımı da söz konusu olduğundan, TEN'in nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Kortikosteroidlerin hastalığa neden olabilmeleri, bu ajanların tedavide kullanılmaları konusunda karşıt görüşlerin doğmasına neden olmuştur. Dermatoloji kliniklerinde tedavi edilen TEN'li hastalarda sistemik kortikosteroidlerin yararlı olduğu gözlenmiştir. Ancak bir yanık ünitesinde, kortikosteroidlerin tedaviden çıkarılması ile mortalite oranının %66'dan %33'e düştüğü bildirilmiştir<sup>13</sup>. Hastalığın başlangıcından sonraki 2-3 gün içinde başlanması koşuluyla, yüksek doz İV kortikosteroid tedavisinin kısa süre uygulanmasının yararlı olduğunu savunanlar da vardır<sup>5,14</sup>. Ancak, kortikosteroidler sekonder enfeksiyon gelişme riskini arttırdığından, diabetes mellituslu ve HIV'in pozitif olduğu hastalarda artık tercih edilmemektedir<sup>3,15</sup>.

Toksik epidermal nekrolize eşlik edebilen hastalıklar konusu henüz netlik kazanmamıştır. Olgumuzun TEN gelişmeden önce bilateral temporal arterit tanısı almış olması ilginçtir. Şimdiye kadar bu iki hastalığın birlikte seyredebileceği bildirilmemiştir.

Toksik epidermal nekrolizin oluşumundan apoptozun tetiklenmesi sorumlu tutulmaktadır<sup>4,16</sup>. İlaça bağlı keratinosit hasarında, deriyi infiltre eden CD4 ve CD8 pozitif T lenfositlerden salınan perforin, granzim B, interlökin (IL)-12 ve interferon gama gibi sitokinlerin sitotoksik T lenfositlerini aktive ederek apoptozu tetiklemesi rol oynamaktadır. IL-5, IL-6, IL-10 ve tümör nekroz faktör alfa gibi sitokinlerin de apoptozu başlatıcı etkileri bilinmektedir<sup>13</sup>. TEN'li hastaların dermoepidermal bileşkedeki inflamatuvar hücrelerinde, nitrik oksit sentetaz mRNA'sının tespit edilmesi, apoptozu tetikleyen diğer bir faktörün nitrik oksit olabileceğini düşündürmüştür<sup>13</sup>. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, TEN'deki keratinosit nekrozunun, keratinositlerin üzerinde yer alan hücre yüzeyi ölüm

reseptörü FAS (CD95) ve ona özgün FAS ligandının (FAS L veya CD95L) birleşmesindeki kontrol mekanizmasının değişimi sonucu oluştuğuna işaret etmektedir<sup>6,17,18</sup>.

TEN tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan İVİG'in, FAS'ı invitro olarak bloke eden antikorlar içerdiği ve FAS - FASL bileşiğinin oluşumunu engelleyerek apoptozu önlediği gösterilmiştir<sup>17,19</sup>. İVİG yüksek dozlarda antiinflamatuvar etkinliğe de sahip olduğu için, çocuk ve yaşlılarla, diabetes mellitus ve HIV enfeksiyonlu immünsüprese hastalarda kortikosteroidlere tercih edilmektedir<sup>3,15</sup>.

İntravenöz immünglobulin kullanımının bugüne kadar genel kabul gördüğü hastalıklar, primer immün yetersizlikler, sekonder immün yetersizlikler (kronik miyelositik lösemi, graft versus host hastalığı, kemik iliği transplantasyonu sonrası), idyopatik trombositopenik purpura, çocukluk çağı HIV enfeksiyonu ve Kawasaki sendromudur<sup>17,21</sup>. İVİG'in dermatolojideki kullanım alanları, otoimmün büllü hastalıklar, dermatomyozit/polimiyozit, skleroderma, TEN, atopik dermatit, kronik otoimmün ürtiker ve piyoderma gangrenosumdur<sup>17</sup>. Ancak bu hastalıklarda, geniş kapsamlı kontrollü çalışmalar yapılmadığı için, İVİG'in kullanım şekli, dozajı ve tedavi rejimleri hakkında standart bir protokol belirlenmemiştir. Bununla birlikte ilacın etkin olduğu doz aralığının, aylık toplam 0.2-2 g/kg olduğu bildirilmektedir ve bu doz ardışık 2 veya 5 gün içerisinde uygulanır<sup>21</sup>. TEN'li 8 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, İVİG, 4 gün, 0.6-0.7 gr/kg/gün şeklinde uygulanmış ve tedaviye başlandıktan ortalama 4.8 gün sonra epidermal ayrışmanın durduğu gözlenmiştir<sup>10</sup>. Başka bir çalışmada, iki HIV enfeksiyonlu TEN hastasına 0.4 gr/kg/gün İVİG uygulanmış ve tedavinin birinci gününde iyileşmenin başladığı gözlenmiştir<sup>7</sup>. İki TEN'li çocuk hastada da İVİG tedavisi kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir<sup>8</sup>. Bununla birlikte, İVİG kullanılan hastalarda nekrolizin süresi ve yaygınlığı ile ölüm oranlarının beklenenden farklı olmadığını savunan görüşler de vardır<sup>20</sup>. Birinci olgumuzda, 5 gün süreyle ortalama 0.5 gr/kg/gün dozda 130 gram İVİG verilmiştir ve tedavinin 5. gününde epidermal ayrışmanın durduğu gözlenmiştir. İkinci olgumuzda ise, yine 5 gün süreyle ortalama 0.5 gr/kg/gün dozda toplam 120 gram İVİG verilmiş ve tedavinin 8. gününde epitelizeasyonun başladığı gözlenmiştir.

İntravenöz immünglobulinin yan etkileri genellikle hafiftir. İnfüzyondan 30-60 dakika sonra, kızarıklık, kas ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, kan basıncı değişiklikleri ve taşikardi gelişebilir. Bu etkiler infüzyonun kesilmesi veya yavaşlatılması ile kolayca kontrol altına alınabilir. IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi geliştiği gözlenmiştir; bu nedenle tedavi verilmeden önce IgA eksikliği olup olmadığı tespit edilmelidir. Bunların dışında, hemolitik anemi, geçici nötropeni, akut böbrek yetersizliği, infüzyondan 7-10 gün sonra çok nadiren aseptik menenjit geliştiği bildirilmiştir<sup>17,21</sup>. Hastalarımızda ise bu yan etkilerin hiç birine rastlanmamıştır.

İntravenöz immünglobulin bir çok hastalığın tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır. Dermatolojik hastalıklarda İVİG rutin tedavi seçenekleri arasında yer almasa bile, kullanıldığı bir çok alanda, büyük oranda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir.

İntravenöz immünglobulinin TEN'de kullanımı hala tartışmalıdır. İlacın, hızlı epitelizasyona olan katkısı, sunduğumuz iki olguda gözlenmekle birlikte, hastalardan birinin sepsis nedeniyle kaybedilmesi, TEN'li hastalarda enfeksiyonla mücadelenin ve yanık ünitesi koşullarının sağlanmamasının prognozu belirleyebilen en önemli faktörler olduğunu düşündürmektedir.

#### Kaynaklar

- Schultz JT, Sheridan RL, Ryan CM: A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21: 199-204.
- Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ: A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23 (2): 87-96.
- Rose LC: Stevens-Johnson Syndrome. *Griffith's 5-minute Clinical Consult*. Ed. Dambro MR. 10th.ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1024-1032.
- Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R: Stevens-Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Irwin M. Freedberg, Thomas B. Fitzpatrick. 5 th. ed New York, Mc Graw Hill, 644-654.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2 th.ed Berlin, Springer, 2000; 414-417.
- Wolkenstein P: Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin* 2000;18 (3): 485-95.
- Magiha S, Lisbos C, Gançolvas E: A case of toxic epidermal necrolysis treated with IVIG. *Br J Dermatol* 1994; 142: 191-192.
- Payam TF, Marta JP, Jeffrey RS, Stephen EM, John JZ: Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (4): 548-552.
- Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282 (5388): 490-493.
- Stella M, Cassano P, Ballero D, Clemente A, Giorigo G: Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology* 2001; 203: 45-49.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J of Med* 1995; 333: 1600-1607.
- Von der Meer JB, Schuttelaar ML, Toth GG, Kardaun SH, Beerthuiser G: Successful dexametasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 654-656.
- Revuz J: New advances in severe adverse drug reactions. *Dermatologic Clinics* 2001; 19 (4): 697-709.
- Öztaş P, Önder M, Öztaş M, Gürer MA, İtler N: Kısa sürede sistemik kortikosteroid tedavisi ile gerileyen TEN olgusu. *Türkdern* 2001;35(1):66-68.
- Sanwo M, Nwadiuko R, Beall G: Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of severe cutaneous drug reactions in patients with AIDS. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1112-1115.
- Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchan HJ: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 710-714.
- Rutter A, Luger TA: High-dose intravenous immunoglobulins: An approach to treat severe immune-mediated and autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 1010-1024.
- Simon H, Altnauer F, Spaeth P: Evidence for blocking and stimulating anti - fas autoantibodies in intravenous immunoglobulin preparations. *J Allergy Clin Immunol* 2002;104 (4): 720.
- Rakel RE, Bope ET: *Conn's Current Therapy*, 54th.ed. Philadelphia, W B Saunders Co, 2002; 768 - 781.
- Bachot N, Revuz J, Roujeau JC: Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139(1): 85-86.
- Dahl MV, Bridges AG: Intravenous immunoglobulin: Fighting antibodies with antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 775 - 783.