

Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz: Retrospektif Bir Değerlendirme

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Retrospective Evaluation

Özlem Dicle, Ertan Yılmaz, Erkan Alpsoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) deri ve mukozaları tutan, yaygın bül oluşumu ve erozyonlarla karakterize ciddi seyirli ilaç reaksiyonlarıdır. Bu çalışmada, hastanemizde SJS ve TEN tanısıyla izlenen hastaların demografik, klinik özellikleri ve seyirlerinin sunulması ve uyguladığımız tedavi yönteminin tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2000-2008 yılları arasında hastanemizde tanısı konan ve tedavi edilen ardışık 20 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %15'i SJS, %25'i SJS/TEN (geçiş olguları), %60'ı TEN tanısı almıştı. İki olguda oral, oküler, genital, nazal ve anal mukozaların hepsinde tutulum saptanırken ortalama 3 mukozal yüzeyin tutulduğu gözlemlendi. Konjunktivalar (%85), oral mukozadan (%95) sonra en sık etkilenen mukozal yüzeylerdi. Döküntüden sorumlu olduğu düşünülen ilaçlar 18 olguda saptanabildi, bunlar; sulfasalazin ve non-steroid antiinflatuar ilaçlar (6 olgu), antikonvülzan ilaçlar (5 olgu), kanser tedavi ilaçları (3 olgu), allopurinol (2 olgu), amifostin (1 olgu) ve ampisilin'di (1 olgu). Yirmi hastanın 5'i sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilmişti. Hastalarımızda 60 yaş üzerinde olmanın, vücut yüzey alanının %70'inden fazlasında tutulumun ve eşlik eden malinitenin istatistiksel olarak seyri olumsuz etkilediği saptandı (sırasıyla; p=0,035, p=0,005, p=0,015). On dört hasta kısa süreli orta doz kortikosteroid ile tedavi edildi. Bu tedaviye hastaların tümünde olumlu yanıt alındı ve fatal seyir gözlenmedi. Hastalarda döküntü başlaması ile sorumlu olduğu düşünülen ilacın kesilmesi arasında geçen süre 2,2 gün ve tedaviye başlanması arasındaki süre ortalama 3,4 gündü.

Sonuç: Hastalarımızda döküntüden sorumlu olduğunu düşündüğümüz ilaçlar SJS ve TEN gelişmesinde yüksek risk taşıdığı bilinen ilaçlardır ve ileri yaş, yaygın tutulum ve eşlik eden malinite seyri olumsuz etkilemiştir. Sonuçlarımız kısa süreli orta doz kortikosteroid uygulanmasının sorumlu ilacın erken dönemde kesilmesi yanında tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmektedir. (*Turkderm 2009; 43: 15-20*)

Anahtar Kelimeler: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ilaç reaksiyonları

Summary

Background and Design: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe drug reactions characterized by an extensive skin rash with blisters and exfoliation, accompanied by mucositis. The aim of this paper was to evaluate demographic and clinical features, prognosis and treatment in our patient group.

Material and Method: A total of 20 consecutive patients with SJS and TEN diagnosed between 2000 and 2008 in our hospital were retrospectively analyzed.

Results: Among the 20 cases, 3 had SJS (15%), 5 had SJS-TEN overlap (25%) and 12 had TEN (60%). Oral mucosae was the most commonly affected site (%95) which was followed by conjunctivae (85%) while all mucosal surfaces were affected in 2 patients. Causative drugs, anticonvulsive drugs (5 cases), sulfasalazine and non-steroidal anti-inflammatory drugs (6 cases), allopurinol (2 cases), anti-cancer therapy drugs (3 cases), amifostine (1 case) and ampicillin (1 case), were identified in 18 patients. Five of 20 patients died of severe sepsis and irreversible multiple organ failure. The age above 60 years, percentage of epidermal detachment above 70% of body surface area and associated malignancy were found to be statistically correlated with poor prognosis (p=0.035, p=0.005, p=0.015; respectively). Fourteen patients were treated with short courses of medium-dose corticosteroids. An objective response to corticosteroids therapy was observed in all patients and the survival rate was 100%. The mean delay between occurrence of eruption and the withdrawal of suspected drug was 2.2 days and the first dose of corticosteroids was 3.4 days.

Conclusion: In our patients, the suspected causative agents were the most frequently implicated high-risk drugs for the disease. Old age, extensive skin lesions and associated malignancy were found to be correlated with poor prognosis. Our treatment results indicate that beside rapid withdrawal of suspected drug short courses of medium-dose corticosteroids may be an effective approach in the management of SJS and TEN patients. (*Turkderm 2009; 43: 15-20*)

Key Words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug eruptions

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem Dicle, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
E-posta: odicle@akdeniz.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 27.11.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.12.2008

*Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



Giriş

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) deri ve mukozaların akut seyirli ve şiddetli bir reaksiyonudur. Her iki durum da tek bir hastalığın uzantıları olarak kabul edilmektedir^{1,2}. Bugüne kadar oluşturulan sınıflandırmalardan en çok kabul göreni Bastuji-Garin ve ark³. tarafından önerilen sistemdir. Bu sınıflandırmada aralarındaki en temel farkı, vücut yüzey alanı (VYA) yüzdesi olarak belirtilen derideki ayrışmanın oranı oluşturmaktadır ki bu aynı zamanda döküntünün şiddetini de belirlemektedir. İki veya daha fazla mukozal alanın etkilenmesine ek olarak, epidermal ayrışma, VYA'nın %10'undan daha azında ise SJS, %10-30 oranında ise SJS/TEN (geçiş olguları) ve %30'un üzerinde ise TEN olarak kabul edilmektedir.

Hastalığın patogenezi tam anlaşılacak kadarıyla birlikte keratinosit apoptozunun kontrol mekanizmasındaki bozulma ile birlikte keratinositlerdeki Fas ligand ekspresyonundaki artışın nekrozu tetiklemede temel rol oynadığı düşünülmektedir⁴. Etiyolojide rol alan en önemli faktör ilaçlar olup, sıklıkla antibakteriyel sulfonamidler, antikonvülzanlar, non-steroid antiinflamatuar (NSAİ)'ler sorumlu tutulmaktadır⁵⁻⁸.

SJS ve TEN olguları seyrek görülmesine rağmen yüksek ölüm hızı nedeniyle önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Genel olarak bu grup hastalık için ölüm hızı %20 olarak bildirilmektedir². Hastalığın seyirini etkilediği bilinen faktörler arasında hastanın yaşı ve epidermal ayrışmanın şiddeti, eşlik eden malinite ve biokimyasal bazı değerlerdeki bozukluklar kötü seyre işaret eden bulgulardır⁹. SJS ve TEN hastalarının tedavisi ve bakımları ile ilgili ortak bir yaklaşım yoktur. Tedavi alanında halen standart bir protokol bulunmamakta ve uygulanan tedavi alternatiflerinin etkinliği tam olarak bilinmemektedir. Ülkeimizde bildiğimiz kadarıyla bu grup hastalarla ilgili gerek etyolojik faktörler gerekse klinik seyirleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, çoğunluğu Dermatoloji Kliniği'nde yatırılarak takip edilen bir grup SJS ve TEN hastası, hastalığın bölgemizdeki demografik ve klinik özelliklerini varsa etyoloji ve seyirdeki farklılıkları araştırmak ve tedavi deneyimlerimizi sunmak amacıyla derlenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, 2000-2008 yılları arasında Üniversitemizin Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran veya Dermatoloji Kliniği'nden istenen konsültasyonlar sonucunda SJS, SJS/TEN ve TEN tanısı alan 20 hasta dosya bilgileri esas alınarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tanı, 2 veya daha fazla mukozal alan tutulumu ile birlikte tipik klinik bulguların gözlenmesiyle konmuştur. Çalışmaya alınan olguların 15'i Dermatoloji Kliniği'nde yatılarak takip edilmiş, 1 çocuk hasta (hasta no 6) Pediatri Kliniği'nde, 4 erişkin hasta ise (hasta no; 2,7,8,17) Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde konsültasyonlarla izlenmiştir. Hastaların demografik verileri yanında, eşlik eden hastalıkları ve hastanın kullandığı, döküntüden sorumlu olabilecek ilaçları kaydedilmiştir. Klinik değerlendirmede; VYA'nındaki ayrışma yüzdesi, hangi mukozaların tutulduğu ve tutulan mukozaya sayısı belirlenmiş ve hastalarda gelişen komplikasyonlar ve hastalığın seyri kayda alınmıştır. Ayrıca bölümümüzde çalışmayı kapsayan yıllar içerisinde, bu grup hastalara uygulanan, kısa süreli (5 gün), 1-2,5 mg/kg arasında değişen dozlardaki sistemik kortikosteroid tedavisine hasta yanıtlarını değerlendirmek ama-

ciyla, döküntü başlangıcı ile sorumlu olabilecek ilacın kesilmesi arasında geçen süre ve sistemik kortikosteroid tedavisine başlanması arasında geçen süre, tedaviye yanıt süresi ve hastanede kalış süreleri not edilmiştir. Tedaviye yanıt süresi ayrışmanın durması temel alınarak belirlenmiştir. Kullanılan tüm sistemik kortikosteroid dozları mg ve metil prednizolon eşdeğeri olarak belirtilmiştir.

Hastalardaki seyre etki eden faktörleri belirlemek amacıyla elde edilen veriler SPSS programı kullanılarak ki-kare testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve p=0,05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 20 hastanın 9'u kadın 11'i erkek olup ortalama yaşları 52,75 yıl idi. En küçük olgu Pediatri Kliniğinde izlenen 5 yaşında bir kız çocuk (hasta no:6) olup en ileri yaşta ki olgumuz 80 yaşında akciğer kanseri nedeniyle onkoloji tarafından takip edilen bir kadın hastaydı (hasta no:7). VYA ayrışma yüzdesi değerlendirildiğinde bu oranın ortalama %43,75 olduğu görüldü. Hastaların %15'i SJS, %25'i SJS/TEN ve %60'ı TEN tanısı almıştı. Resim 1'de TEN tanısı alan 17-,16,13,19 ve 12 no'lu olgular yer almaktadır. İki olguda oral, oküler, genital, burun ve anal mukozaların hepsinde tutulum saptanırken ortalama 3 mukozal yüzeyin tutulduğu gözlemlendi. Konjunktivalar (%85), oral mukozadan (%95) sonra en sık etkilenen mukozal yüzeylerdi. Seyir açısından bakıldığında ise TEN tanısı alan olguların %33,3'ünün ölümle sonlandığı görüldü (Tablo 1). Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, önceki hastalıkları ve tedavileri ve seyirleri ayrıntılı olarak Tablo 2'de verilmiştir. Eşlik eden hastalıklar arasında 7 olguda çeşitli maliniteler (%35), 7 olguda ise artralji yakınımı ve artrit tanılarının (%35) olduğu görüldü. Bir olguda HIV pozitifliği saptanmıştı. Olguların ikisinde (hasta no 4 ve 18) sorumlu ilaç öyküsü belirlenememişti. Diğerlerinde ise, sıklık sırasıyla 6 olguda sulfasalazin ve NSAİ ilaçlar, 5 olguda antikonvülzan ilaçlar, 3 olguda kanser tedavi ilaçları, 2 olguda allopurinol, birer olguda



Resim 1. TEN tanısı alan hastalarımızdaki birleşme eğilimi gösteren eritemli maküler lezyonlar, yaygın epidermal ayrışmalar ve mukozal tutulumlar; a) olgu no 17, b) olgu no 16, c) olgu no 13, d) olgu no 19, e) olgu no 12

amifostin ve ampisilin sorumlu ilaç olarak yer almaktaydı. Malinitesi nedeniyle 4 hasta aynı zamanda radyoterapi de görmekteydi. Hastalık seyri ve komplikasyonlar yönünden bakıldığında konjunktival tutulumun oküler hastalık geliştirme yönünden risk oluşturduğu gözlemlendi. Ölüm nedeni olarak hastalarda gelişen sepsis ve çoklu organ yetmezliği ön plandaydı. Hastalarımızda yaş, cinsiyet, vücut tutulum oranı ve eşlik eden malinitenin ölüm hızını etkileyip etkilemediğini değerlendirdiğimizde, ölüm hızının; 60 yaş ve üstünde (8/4; %50), 60 yaş altında olanlara göre (12/1; %8,3) ($\chi^2=4,44$; $p=0,035$), vücut tutulum oranı %70 ve üzeri olanlarda (6/4; %66,7) %70'in altında olanlara göre (14/1; %7,1) ($\chi^2=7,93$; $p=0,0048$) ve malinitesi olanlarda (7/4; %57,1) olmayanlara göre (13/1; %7,7) ($\chi^2=5,93$; $p=0,0148$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptadık. Cinsiyetin ise seyre etkisi olmadığı gözlemlendi (K: 9/2; %22,2), (E: 11/3; %27,3).

Bölümümüzde yatarak tedavi edilen hastalarda, döküntü gelişmesi sonrasında şüpheli ilacın hangi sürede kesildiği, sistemik kortikosteroid tedavisine başlama süreleri ve dozları, hastaların tedaviye yanıt ve hastanede kalış süreleri Tablo 3'de yer almaktadır. Sistemik kortikosteroid tedavisi bölümümüzde yatarak tedavi edilen toplam 14 hastaya uygulanmıştır. Bu hastalardan 12 no'lu olguda oküler hastalık nedeniyle, Göz Hastalıkları Kliniği tarafından daha düşük dozlarda fluokortolon tedavisi 1 ay daha devam edilmiş, 18 no'lu olguda ise hastaneden çıkarılması sonrası lezyonlarında nöks gelişmesi üzerine hasta tekrar yatırılmış ve daha düşük doz kortikosteroid tedavisi 3 haftalık sürede basamaklanarak düşülmüştür. Bölümümüzde takip ettiğimiz 9 no'lu hastaya ise kortikosteroid tedavisi yanında yüksek doz intravenöz immünooglobülin (IVIg) tedavisi (0,6 mg/kg/gün- 4 gün) verilmiştir, ancak bu olgu IVIg tedavisinin bitmesi sonrasında 2. gün gelişen nötropeni ve izleyen sepsis şok nedeniyle kaybedilmiştir.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Hasta sayısı	20
Yaş (yıl)	
Ortalama±SD (en küçük-en büyük)	52,75±17,07 (5-80)
Cinsiyet (Kadın/erkek)	9/11
VYA ayrışması (%)	
Ortalama±SD (en küçük-en büyük)	43,75±28,31 (5-85)
Tutulan mukoza ve sayısı (ortalama) (en küçük-en büyük)	3,05 (2-5)
Oral mukoza tutulumu n (%)	19 (95)
Oküler mukoza tutulumu n (%)	17 (85)
Genital mukoza tutulumu n (%)	13 (65)
Burun mukozası tutulumu n (%)	9 (45)
Anal mukoza tutulumu n (%)	3 (15)
Tanı	
SJS-SJS/TEN-TEN n (%)	3 (15)-5 (25)-12 (60)
Ölüm oranı n (%)	
SJS, SJS/TEN, TEN	0 (0)-1 (20)-4 (33,3)
VYA; Vücut yüzey alanı	

Tartışma

SJS ve TEN her yaşta görülmekle beraber dördüncü on yıldan sonra görülme sıklığı artmakta, kadınlarda erkeklere göre daha sık gözlenmektedir (kadın/erkek: 1,5/1)¹⁰. SJS'nin yıllık insidansı milyonda 6 iken TEN'in milyonda 2 olgu olarak verilmektedir¹¹. Çalışmamızda tüm olgular için ortalama yaşı 53 yıl olarak bulduk ve erkekler kadınlara göre fazla sayıdaydı. Hastalarımızın büyük çoğunluğunu TEN olguları oluşturmaktaydı (%60). Serimizde TEN olgularının sayısal baskınlığı, bölgedeki 3. basamak merkez olması nedeniyle hastanemize, genellikle yaygın tutulumlu daha ciddi seyirli olguların yönlendirildiğini düşündürmektedir. Nispeten daha iyi seyirli ve sınırlı döküntüsü olan hastaların olasılıkla ilk başvuru merkezlerinde tedavileri sağlanmaktadır. Sınırlı olgu sayımızla erkek olgularımızda SJS-TEN sıklığının daha yüksek olmasını açıklamak zor olmakla beraber, hastalarımızın kullanmış olduğu ve döküntüden sorumlu olduğunu düşündüğümüz ilaçlar ve genetik yakınlıktaki çeşitlilikler ve bunların etkileşimleri bu farklılığın nedeni olabilir.

Çalışma grubumuzda klinik özelliklere baktığımızda VYA'nındaki ayrışmanın genel olarak %50'lere ulaştığı ve ortalama 3 mukoza tutulumunun döküntüye eşlik ettiği saptandı. Bu grup hastalıkta mukozal tutulum, eritemi izleyen ağrılı erozyonlar şeklinde gelişmektedir. Oral mukoza ve dudakların vermilyon sınırı hemen daima tutulur. Daha az oranda bulber konjunktiva ve anogenital mukoza hastalığa katılır. Olguların yaklaşık %40'ında her üç mukozal alanın da tutulduğu görülür. Tutulan mukozal alana göre beslenme bozukluk, fotofobi, sineşiler gibi çeşitli komplikasyonlara yol açarlar^{2,12-14}. Bizim serimizde de 1 olgu dışında tümünde oral mukoza tutulumu vardı. İkinci sıklıkla konjunktival tutulum yer almaktaydı (%85) Mukozal tutulumla bağlı en ciddi komplikasyonlar oküler tutulumda gelişmektedir. Sineşi, korneal ülser, kseroftalmi, simblefaron, panoftalmi ve körlük potansiyel komplikasyonlardır¹³. Konjunktival tutulumun olduğu 17 hastamızdan 2'sinde takipte oküler hastalık geliştiği saptanmıştır.

SJS ve TEN'in etyolojisinde özellikle ilaçların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu ilişki TEN'de daha belirgindir. Çok uluslu, retrospektif bir çalışmada diğer epidemiyolojik yardımcı faktörlerin yanısıra spesifik ilaç ilişkisi araştırılmış ve döküntünün oluşmasında yüksek risk oluşturan çok sayıda ilaç belirlenmiştir⁶. Bu döküntüye en sık neden olan ilaçlar arasında öncelikle antibakteriyel sulfonamidler, aromatik antikonvülanlar, oksikam NSAİ'ler, allopurinol, antibiyotikler, lamotrijin ve nevirapin yer almaktadır^{2,6,10,12,15,16}. Ultraviyole ve X ışınlarının SJS ve TEN gelişmesinde uyarıcı bir faktör olduğu bilinmektedir. Özellikle intrakranial tümörü olanlarda, epilepsi profilaksi ve tedavi amacıyla fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi anti-epileptik ilaçların radyoterapi ile birlikte uygulanması TEN gelişme riski açısından sinerjistik etki göstermektedir¹⁷⁻¹⁹. Sadece radyoterapi ile eritema multiforme benzeri reaksiyonlar bildirilen olgular da mevcuttur. Bu olgularda patogenetik mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. İmmünojenik mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir²⁰. Serimizde 4 olguda kraniyal tümör nedeniyle radyoterapi uygulanmaktaydı ve olguların 3'ünde radyoterapiye ek olarak antikonvülan kullanımına bağlı TEN gelişmişti. Bir olguda ise sorumlu ilaç amifostin olarak değerlendirildi. Radyoterapi sırasında radyoterapinin toksik etkilerine karşı selektif olarak normal dokularda hücre koruması sağlaması nedeniyle kullanılan amifostin ile bu

güne kadar hastamız da dahil az sayıda olgu bildirisi mevcuttur²¹⁻²³. Serimizde, döküntüden sorumlu olabilecek ilaç listesine bakıldığında antiepileptikler ve NSAİ'ler yanında sulfasalazin'in de (%20) ön planda olduğu görüldü.

Çalışmamızda saptadığımız ölüm hızları (SJS: %0; SJS/TEN: %20; TEN: %33,3) önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumludur. SJS ve TEN hastalarında ölüm hızı SJS için %5'in altında SJS/TEN ve TEN için ise %30'un üzerinde verilmektedir^{1,2}. TEN hastalarında %70 gibi yüksek oranlarda ölüm hızı da bildirilmiştir¹⁰. SJS ve TEN hastalarında birçok faktörün prognozu etkilediği gösterilmiştir. Epidermal ayrışmaya ek olarak yaş; çocuklarda düşük, yaşlılarda yüksek ölüm hızıyla önemli bir faktördür. Kötü seyrile ilişkili diğer faktörler; hastanın kanser tanısı almış olması ve hiperglisemi, hiperürisemi ve azalmış bikarbonat düzeyi gibi birtakım biyokimyasal değişikliklerdir. Bu değişiklikler daha önceden var olan bir hastalığa bağlı ya da doğrudan döküntünün gelişmesiyle bağlantılı ortaya çıkmış olabilir. Hasta kalp hızının 120/dakikanın üzerinde olması ile

beraber bu 7 faktör SJS-TEN hastalarında hastalık ciddiyetini ve prognozunu belirleyen skorlama sistemini oluşturmaktadır (SCORTEN)⁹. Çalışmamızda 2000 yılından itibaren retrospektif değerlendirme yaptığımız için özellikle eski hasta dosyalarındaki kısmi eksik veriler nedeniyle hastalarımızın tümünde SCORTEN belirlenememiştir. Ancak değerlendirmemizde, ileri yaşın, VYA'ndaki yaygın ayrışmanın ve eşlik eden malinite-nin seyri kötü etkilediği ve ölüm hızını istatistiksel olarak arttırdığı saptanmıştır. Diğer yandan cinsiyet ile seyir arasında da herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastalığın tanısının hızlı konması ve sorumlu olduğu düşünülen ilacın mümkün olduğunca çabuk kesilmesi mortaliteyi azaltmaktadır. Bu durum özellikle yarılama ömrü kısa olan ilaçlarda daha belirgindir²⁴. Kliniğimizde takip ettiğimiz hastalarda biz bu süreyi ortalama 2,2 gün olarak bulduk. Döküntünün gelişmesindeki immünolojik ve sitotoksik mekanizma nedeniyle bugüne kadar çok sayıda antiinflamatuvar ve immünsüpresif ilaç hastalığı erken dönemde durdurabilmek amacıyla kullanılmış-

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, önceki hastalık tedavileri ve hastalık seyri

Hasta no	Yaş/Cins	Etkilenen mukoza sayısı	Ayrışma yüzdesi*	Tanı	Önceki hastalık	Önceki tedaviler	Komplikasyon	Sonuç
1	53/E	2	70	TEN	Akciğer kanseri, beyin metastazi	Radyoterapi, fenitoin, prednizolon	-	İyileşti
2	61/E	4	85	TEN	Glioblastoma multiforme	Radyoterapi, fenitoin, prednizolon	Kardiak arrest	Exitus
3	56/E	2	60	TEN	Nazofarenks karsinomu	Radyoterapi, amifostin	-	İyileşti
4	44/K	3	85	TEN	Behçet hastalığı	İlaç öyküsü yok	Oküler hastalık	İyileşti
5	28/E	5	7	SJS	Üst solunum yolu infeksiyonu	Naprosken	Oral kandidiazis	İyileşti
6	5/K	3	26	SJS/TEN	Epilepsi	Lamotrijin, valproik asid	-	İyileşti
7	80/K	2	27	SJS/TEN	Akciğer kanseri	Vinorelbin	Febril nötropeni	Exitus
8	53/K	4	72	TEN	Hodgkin lenfoma	Lökoverin, sitarabin, metotreksat	Çoklu organ yetmezliği	Exitus
9	62/E	2	80	TEN	Lomber herni operasyonu	Ampisilin	Sepsis	Exitus
10	55/K	3	23	SJS/TEN	Gut artriti	Allopurinol	-	İyileşti
11	78/K	2	20	SJS/TEN	Romatoid artrit	Sulfasalazin	-	İyileşti
12	35/E	5	40	TEN	Romatoid artrit	Sulfasalazin, diklofenak	Oküler hastalık	İyileşti
13	70/E	3	30	TEN	Travma sonrası beyin operasyonu	Fenitoin	-	İyileşti
14	53/E	4	50	TEN	Gut artriti	Allopurinol	Oral kandidiazis	İyileşti
15	61/K	2	10	SJS/TEN	Akciğer kanseri	Lökoverin, sitarabin, metotreksat	-	İyileşti
16	42/K	4	35	TEN	Romatoid artrit	Sulfasalazin, indometazin	-	İyileşti
17	62/E	3	81	TEN	Kolon kanseri, beyin metastazi	Radyoterapi, karbamazepin	Çoklu organ yetmezliği	Exitus
18	47/E	2	5	SJS	HIV pozitif	Tanımlanamadı	-	İyileşti
19	62/E	2	60	TEN	Artralji	Meloksikam	-	İyileşti
20	48/K	4	9	SJS	Romatoid artrit	Sulfasalazin, indometazin, ibuprofen, metotreksat	-	İyileşti

* Vücut yüzey alanının yüzdesi

tır. Bunlar arasında sistemik kortikosteroidler, IVIG, siklosporin, anti-tümör nekroz faktörü ajanlar ve plazmaferez ile hemodializ gibi yöntemler sayılabilir. Ancak, hastalığın ciddiyeti, akut seyri ve komplikasyonları nedeniyle bu alanda randomize kontrollü çalışma yapılamamaktadır²⁵. Spesifik medikal tedavide sistemik kortikosteroid kullanımı ise tartışmalıdır. Bir yandan ilacın kullanımıyla sekonder infeksiyon riskinin artabileceği ve yara iyileşmesinin gecikebileceği belirtilmekte, diğer yandan özellikle ilaca bağlı SJS ve TEN olgularının erken dönemlerinde bu ilacın etkili olabileceği düşünülerek kullanımı önerilmektedir²⁵⁻²⁸. Son yıllarda oldukça iyi sonuçlar bildirilen bir diğer uygulama ise yüksek doz IVIG (0,2-0,75 g/kg, ardışık 4 gün) kullanımıdır²⁹. Bu tedavinin Fas-Fas ligandı aracılı apoptozisi baskılayarak etkili olduğu düşünülmektedir⁴. Ülkemizde TEN hastalarında yüksek doz IVIG kullanımıyla ilgili Tükenmez ve ark.'nın 2 olgusu bildirilmiştir. Bu olgulardan birinde tedaviyle olumlu yanıt alınırken diğer olgu tıpkı bizim 9 no'lu olgumuzda olduğu gibi sepsis gelişimiyle kaybedilmiştir³⁰.

Olgularımızda tedavide sistemik kortikosteroid (metilprednizolon) uygulanmıştır. Pediatri Kliniği'ndeki bir hastaya ve kliniğimizdeki bir hastaya sistemik kortikosteroid tedavisine ek olarak yüksek doz IVIG tedavisi uygulanmıştır. Bu tedavi çocuk hastada oldukça etkin bulunurken diğer olgu sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Hastalarımızda yüksek doz IVIG kullanımı, bu ilacın ülkemizde oldukça yüksek maliyetli olması ve "endikasyon dışı ilaç kullanım prosedürü" gerektirmesinden ve ayrıca etkinliğe dair yeterli kanıt bulunmayışından dolayı tercih edilmemiştir. Kliniğimizde yatarak takip edilen 14 olguya destek tedavisi yanında tek başına sistemik kortikosteroid tedavi uygulanmıştır. Hastalarda kullanılan kortikosteroid dozları ağırlıklı olarak hastalığın şiddetine göre 1-2,5 mg/kg/gün dozları arasında değişmekteydi. Tedavi süresi 5 günlük kullanım-

la sınırlandırılmıştır, sadece 2 olguda izleyen dönemde komplikasyonlar nedeniyle düşük dozlarda sistemik kortikosteroid tedavisine devam edilmiştir. Tedaviye döküntünün başlamasından sonra ortalama 3,5 gün sonra başlanmıştır. Bu hastalarda hastanede yatış süresi yaklaşık bir ay bulunmuştur. Behçet hastası olan 4 no'lu olguda yara iyileşmesinde gecikme ve oküler komplikasyonlar gelişmiş ve en uzun yatış süresi saptanmıştır (240 gün). Hastalarda bu tedaviyle ortalama 5 günlük bir sürede yeni lezyon oluşumu durmuş, stabilizasyon sağlanmış ve fatal seyir gözlenmemiştir. SJS ve TEN'de kortikosteroidlerin kullanımı ile ilgili de yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yeni olarak, Kardaun ve Jonkman²⁸ 12 hastaya 1,5 mg/kg dozunda 3 günlük dexamethasone pulse tedavisi uygulamışlar ve bu tedavinin hasta sayıları az da olsa mortalite hızını azalttığını belirtmişlerdir. SJS ve TEN hastalarında kortikosteroid tedavisiyle sağlanan etkinliği değerlendirirken, prognoza etki eden faktörler yanında döküntünün başlaması ile tedaviye başlanması arasında geçen süre, döküntüye neden olan ilacın yarılanma ömrü gibi etkenlerin de göz önünde tutulması gerekmektedir. Hastalarımızda uyguladığımız kısa süreli orta doz sistemik kortikosteroid tedavisi oldukça etkin görünmektedir. Ancak, bu tedaviyi alan olgularda seyrek olumsuz etkili faktörlerden olan malinite bulunmadığından, çalışma grubumuzda döküntüyü izleyen dönemde sorumlu olduğu düşünülen ilacın erken kesilmiş olması ve tedaviye erken dönemde başlanmış olması sonuçlarımızın iyi olmasını ve fatal seyrin görülmemesini sağlamış olabilir. Bu nedenle, sistemik kortikosteroidlerin etkisini göstermek için daha fazla sayıda standardize edilmiş klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Bu grup hastaların bölgemizdeki özelliklerinin tanımlandığı çalışmamız, aynı zamanda hastalara erken tanı konulmasının, sorumlu olabilecek ilaçların erken kesilmesinin ve tedaviye hızla başlanmasının mortaliteyi azaltmadaki önemini de desteklemektedir.

Tablo 3. Sistemik steroid tedavisi uygulanan hastalar ve tedavi yanıtları

Hasta no	S I (gün)	S II (gün)	Steroid dozu	S III (gün)	S IV (gün)
1	2	2	2 mg/kg/gün	3	7
3	5	5	2 mg/kg/gün	5	18
4	-	2	2,5 mg/kg/gün	3	240
5	2	2	1,5 mg/kg/gün	4	4
10	1	3	1,5 mg/kg/gün	12	17
11	2	2	1,5 mg/kg/gün	7	10
12*	3	3	1 mg/kg/gün	3	14
13	3	4	2 mg/kg/gün	3	9
14	1	2	2 mg/kg/gün	5	12
15	1	2	1mg/kg/gün	5	6
16	1	2	1,5 mg/kg/gün	7	16
18*	-	4	1,5 mg/kg/gün	4	4
19	3	4	1,5 mg/kg/gün	4	12
20	7	10	1,5 mg/kg/gün	4	4
ortalama±SD	2,2±1,9	3,4±2,2		4,9±2,4	26,6±61,6

* Standart süre sonunda azalan dozlarda steroid tedavisine devam edilmiştir
S I: Erüpsiyonun başlaması ile sorumlu ilacın kesilmesi arasında geçen süre
SII: Erüpsiyonun başlaması ile tedaviye başlanması arasında geçen süre
S III: Tedaviye yanıt süresi
S IV: Hastanede yatış süresi

Teşekkür

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Roujeau JC, Stern R: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994;331:1272-85.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L 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.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993;129:92-6.
- Viard I, Wehrli P, Bullani R et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998;282:490-3.
- Roujeau JC: Drug-induced toxic epidermal necrolysis. II. Current aspects. Clin Dermatol 1993;11:493-500.
- 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;333:1600-7.
- Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P et al: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology 2005;64:1134-8.

8. 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.
9. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2000;115:149-153.
10. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP et al: Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. Arch Dermatol 1990;126:37-42.
11. French LE: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. Allergology International 2006;55:9-16.
12. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. Arch Dermatol 1991;127:839-42.
13. De Rojas MV, Dart JKG, Saw VPJ: The natural history of Stevens-Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. Br J Ophthalmol 2007;91:1048-53.
14. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin D: Toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol 2007;56:181-200.
15. Yalcin B, Karaduman A: Stevens-Johnson syndrome associated with concomitant use of lamotrigine and valproic acid. J Am Acad Dermatol 2000;43:898-9.
16. Uğuz A, Berber Z, Haspolat Ş ve ark: Lamotrijine bağlı Stevens-Johnson sendromu-toksik epidermal nekroliz: bir olgu sunumu. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005;14:36-9.
17. Janinis J, Panagos G, Panousaki A et al: Stevens-Johnson syndrome and epidermal necrolysis after administration of sodium phenytoin with cranial irradiation. Eur J Cancer 1993;29A:478-9.
18. Duncan KO, Tigelaar RE, Bolognia JL: Stevens-Johnson syndrome limited to multiple sites of radiation therapy in a patient receiving phenobarbital. J Am Acad Dermatol 1999;40:493-6.
19. Khafaga YM, Jamshed A, Alam AAK et al: Stevens-Johnson syndrome in patients on phenytoin and cranial radiotherapy. Acta Oncologica 1999;38:111-6.
20. Fleischer AB, Rosenthal DI, Bernard SA et al: Skin reactions to radiotherapy- a spectrum resembling erythema multiforme: case report and review of the literature. Cutis 1992;49:35-9.
21. Atahan Lİ, Özyar E, Sahin S et al: Two cases of Stevens-Johnson syndrome: toxic epidermal necrolysis possibly induced by amifostine during radiotherapy. Br J Dermatol 2000;143:1072-3.
22. Demiral AN, Yerebakan O, Şimşir V ve ark: Amifostine-induced toxic epidermal necrolysis during radiotherapy: a case report. Jpn J Clin Oncol 2002;32:477-9.
23. Valeyrie-Allanore L, Poulalhon N, Fagot JP et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by amifostine during head and neck radiotherapy. Radiother Oncol 2008;87:300-3.
24. Doval-Garcia I, LeCleach L, Bocquet H et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol 2000;136:323-7.
25. Schneck J, Fagot JP, Sekula P et al: 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.
26. Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O et al: Characteristics of toxic epidermal necrolysis inpatients undergoing long-term glucocorticoid therapy. Arch Dermatol 1995;131:669-72.
27. Martinez AE, Atherton DJ: High-dose systemic corticosteroids can arrest recurrences of severe mucocutaneous erythema multiforme. Pediatr Dermatol 2000;17:87-90.
28. Kardaun SH, Jonkman MF: Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Acta Derm Venereol 2007;87:144-8.
29. Prins C, Vittorio C, Padilla RS et al: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. Dermatology 2003;207:96-9.
30. Tükenmez G, Mansur AT, Tütüncü D ve ark: Toksik epidermal nekrolizde intravenöz immnglobulin tedavisi: iki olgu sunumu. TÜRKDERM 2005;39:136-41.