

TEN'de Tedavi Yaklaşımımız: Rotasyonel ve Kombine Tedavilerin Retrospektif İncelenmesi

Emel Bülbül Başkan*, Şükran Tunalı*, Serap Köran Karadoğan*, Hayriye Sarıcaoğlu*, Emel Yılmaz**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Toksik epidermal nekrolizis (TEN) sıklıkla ilaçlarla tetiklenen ve deride ani nekrozla karakterize şiddetli ve ilerleyici bir hastalıktır. Sıklıkla sistemik tutulum görülür ve yüksek mortaliteye sahiptir. TEN'in medikal tedavisinde standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Kliniğimizde 2000 yılından beri takip edilmiş olan toplam 8 TEN olgusunu retrospektif olarak değerlendirdik ve olguların demografik özelliklerini, klinik görünümünü ve pulse steroid, İntravenöz immunoglobulinler (IVIg) ve plazmaferez ile kombine ve rotasyonel tedavilere cevaplarını sunduk.

En sık saptanan sorumlu ilaç fenitoin olup takiben siprofloksasin ve salisilik asit bulundu. Olguların üçüne "Overlap SJS-TEN", üçüne "Spotlu TEN" ve ikisine "Spotsuz TEN" tanısı konuldu. Hastalığın şiddetli seyirinden dolayı yüksek doz kortikosteroid ile tedavi gören 8 olgunun beşinde tedaviye IVIg (0.6-0.7 g/kg/g 5 gün boyunca) eklendi. IVIg alan beş olgunun üçüne plazmaferez de uygulandı. Kombine tedavi gören beş olgunun hepsinde antibiyotiklerle kontrol altına alınabilen sepsis tablosu gelişti. Sonuç olarak, uyguladığımız tedavi rejimleri ile dekompanse renal yetmezliği olan bir olgu dışındaki tüm TEN olgularının iyileşmesi, kortikosteroid, IVIg ve plazmaferezle kombine ve rotasyonel tedavilerin etkinliğini göstermektedir. Bu tedavilerin deneyimli bir ekip tarafından multidisipliner bir yaklaşımla uygulanmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: TEN, IVIg, plazmaferez, tedavi

Başkan EB, Tunalı Ş, Karadoğan SK, Sarıcaoğlu H, Yılmaz E. TEN'de tedavi yaklaşımımız: rotasyonel ve kombine tedavilerin retrospektif incelenmesi. TÜRKDERM 2005; 39: 115-120

Summary

Background and design: Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a severe, progressive disease most commonly induced by drugs and characterized by the sudden onset of skin necrolysis. It is frequently associated with systemic involvement and has a high mortality. No standard therapeutic regimen exists for the medical therapy of TEN.

Material and Methods: We retrospectively evaluated a total of 8 TEN cases followed up by our department since 2000 and documented the demographic features, clinical presentation of these cases and their response to combination and rotational therapies with pulse steroids, IVIGs and plasmapheresis.

Results: The most frequently culprit drug was found to be phenytoin followed by ciprofloxacin and salicylic acid. Three of the cases were diagnosed as "Overlap SJS-TEN", three as "TEN with spots" and two as "TEN without spots". The therapy of five of 8 patients treated with high doses of corticosteroids were combined with IVIGs (0.6-0.7 g/kg/d for 5 days) due to the aggressive course of disease. Plasmapheresis was also performed to three of five cases who received IVIGs. All five cases who received the combined immunosuppressive drugs developed sepsis that was effectively controlled with antibiotics.

Conclusion: In conclusion, the survival of all TEN patients except one with decompensated renal failure with these therapeutic regimens provides evidence for the efficacy of combined and rotational therapies of corticosteroids, IVIGs and plasmapheresis. We recommend that these therapies should be administered by an experienced team with a multidisciplinary approach.

Key Words: TEN; IVIG, plasmapheresis, therapy

Başkan EB, Tunalı Ş, Karadoğan SK, Sarıcaoğlu H, Yılmaz E. Our therapeutic approach to TEN: the retrospective evaluation of rotational and combination therapies. TÜRKDERM 2005; 39: 115-120

Toksik epidermal nekrolizis (TEN) başta sülfonamidler, antiepileptikler ve penisilin türevleri gibi ilaçlara bağlı olarak akut gelişen ve nadir bir klinik tablodur. %20-60

arasında mortalite gösteren bu tabloda vücut yüzeyinin %30'undan fazlasında epidermal ayrışma ve müköz membranlarda tutulum görülmektedir^{1,2}. TEN tedavi-

Alındığı Tarih: 29.07.2004 **Kabul Tarihi:** 06.12.2004

Yrd.Doç.Dr. Emel Bülbül Başkan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Görükle 16059 Bursa

Tel: 224 442 81 44, Fax: 224 442 92 29, e-mail: bbemel@uludag.edu.tr

Not: Bu çalışma V. Çukurova Dermatoloji Günlerinde poster olarak sunulmuştur.

sinde destek tedaviler dışında tek başına kabul edilen, klasik bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Literatürde siklosporin, siklofosfamid, talidomid, intravenöz immunoglobulin (IVIg), plazmaferez gibi immün baskılayıcı ajanlarla yapılan, sınırlı sayıda olgu içeren çalışmalar ve olgu sunuları bulunmaktadır³⁻⁷. Sistemik kortikosteroid kullanımı ile ilgili ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir⁸. Fatal seyreden bu klinik tabloda randomize çalışmaların bulunmayışından dolayı TEN tedavisi kliniklerin deneyimlerine dayanarak yapılmaktadır. Bu çalışmamızda kliniğimizde takip ve tedavi edilen TEN tanılı olguların demografik özelliklerini, sorumlu ilaçları, kullanılan tedavi yöntemlerini ve mortalite oranını bildirmeyi amaçladık. Bu amaçla, 2000 yılından itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğinde yatarak tedavi edilen sekiz TEN olgumuzu sunuyoruz.

Gereç ve Yöntem

Olgularımızın 7'si kadın 1'i erkek olup yaş ortalamaları 41.3 yıl (16-58) idi (Tablo I). TEN tablosu iki olguda fenitoin, bir olguda salisilik asit, iki olguda siprofloksasin, bir olguda amoksisilin, bir olguda salazoprine bağlandı. Bir olguda ise aynı dönemde fenitoin, salisilik asit ve amoksisilin anamnezi bulunduğu sorumlu ilaç belirlenemedi. Altı olguda eşlik eden sistemik bir hastalık mevcuttu. Bir olguda diabetes mellitus (DM), iki olguda hipertansiyon (HT), bir olguda romatoid artrit (RA), bir olguda epilepsi, bir olguda beyin anevrizması nedeniyle operasyon ve bir olguda kronik renal yetmezlik (KRY) eşlik ediyordu.

Olguların tanıları Bastuji-Garin ve ark.⁹ önerdiği sınıflamaya göre yapıldı. Maküller üzerinde bülleri, düz hedef lezyonları olan ve vücut yüzey alanının %10-29'u arasında ayrışma görülen olgular "Overlap Stevens-Johnson sendromu (SJS)-TEN" olarak; aynı klinik lezyonları vücut yüzeyinin %30'un üzerinde olanlar "spotlu TEN" ve geniş eritemli alanlarda epidermal ayrışması olanlar ise "spotsuz TEN" olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre olgularımızın üçü overlap SJS-TEN, üçü spotlu, ikisi spotsuz TEN idi. Epidermal ayrışma ve tutulum gösteren deri alanı yüzdesi ortalama %38 olup %25 ile %70 arasında değişmekteydi. Olguların döküntülerinin başlangıcı ile kliniğimize başvurusu arasında geçen süre ortalama 4.4 gün (2-7) idi.

Başvuruda olguların ortalama kan glukoz düzeyi 130.75 mg/dL, ortalama üre düzeyi 36 olup ortalama katılmayan dekompanse kronik renal yetmezlikli olguda 365 mg/dL idi. Olguların ortalama albumin düzeyi ise 3.7 g/dL idi.

Bulgular

Olgulara uygulanan tedaviler ve dozları Tablo II'de özetlenmiştir. Tüm olguların tedavisine hastalığın şiddeti ve yaygınlığına göre 250 mg-1 g/gün arasında değişen dozlarda 3-5 gün süreyle pulse steroid ile başlandı. Tercih edilen kortikosteroid formu olguların 7'sinde metil prednizolon, birinde prednizolon idi. Klinik tablonun şiddetinden dolayı 5 olguya pulse steroid tedavisini takiben 0.6-0.7 g/kg/gün doz aralığında toplam 5 gün olacak şe-

Tablo I: Olguların TEN ile ilgili genel bilgileri.

Olgu	Yaş	Cins	Özgeçmiş	TEN kategorisi	Sorumlu ilaç	%VYA*	Hastalık süresi
1	52	K	D.M.	Overlap SJS-TEN	Salisilik asit	%25	5 gün
2	41	K	RA	spotsuz TEN	sulfasalazin	%70	6 gün
3	19	K	-	spotlu TEN	amoksisilin	%50	7 gün
4	56	K	HT, epilepsi	overlap SJS-TEN	enitoin	%25	3 gün
5	58	E	KRY	spotlu TEN	siprofloksasin	%35	2 gün
6	16	K	-	overlap SJS-TEN	siprofloksasin	%25	7 gün
7	54	K	HT	spotlu TEN	amoksisilin	%30	2 gün
8	42	K	Beyin anevrizması	spotsuz TEN	salisilik asit fenitoin fenitoin	%45	3 gün

*VYA, vücut yüzey alanı

kilde IVlg tedavisi eklendi. Bu tedavi, olguların dördünde bir kür, birinde ise 2 hafta ara ile 3 kür uygulandı. IVlg alan olguların üçünde IVlg ile dönüşümlü olarak gūnaşırı plazmaferez yapıldı. Lezyon çıkışının durması için geçen süre ortalama 15.4 gün (7-27 gün) idi. Tam klinik iyileşme için geçen süre ortalama 35 gün (21-56 gün) idi. Dekompanse kronik renal yetmezlikten dolayı exitus olan olgunun verileri bu ortalamalara katılmadı.

Beş olguda tedavi sırasında sepsis tablosu gelişti ancak kontrol altına alındı (Tablo III). Sepsis etyolojisinde iki olguda Candida albicans eşlik etmek-

te idi. Bakteriyel etkenler, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Staphylococcus hemolyticus, Staphylococcus aureus ve Klebsiella pneumoniae olarak saptandı. Sepsis tedavisinde kullanılan ajanlar meropenem, targocid, amikasin, flukonazol ve amfoterisin B idi. Dekompanse kronik renal yetmezliği olan olgu dışındaki tüm olgularda tedavi ile tam klinik iyileşme sağlandı.

Tartışma

TEN patogenezi hakkındaki henüz yeterli bilgi olmayışı ve klinik spektrumundaki çeşitlilik tedavisin-

Tablo II: Olguların tedavi yöntemleri ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi.

Olgu no	Başlangıç/ortalama steroid dozları (mg/gün)	IVlg dozu/kür sayısı (mg/kg/gün)	Plazmaferez sayısı	Lezyon çıkışının durması için geçen süre (gün)	İyileşme süresi gün
1	250/385.5 MP*	0.6/ 5/1	gün aşırı 5	26	45
2	250/142.7 P**	0.7/ 5/1	-	7	21
3	250/572 MP*	0.6/ 5/3	gün aşırı 3	27	56
4	1000/236 MP*	0.7/1	gün aşırı 2	11	38
5	200/340 MP*	uygulanamadı	uygulanamadı	Ex.	4
6	240/168.7MP*	-	-	10	33
7	80/110 MP*	-	-	17	26
8	1000/31.7 MP*	0.7/ 5/1	1	10	27

MP*: metil prednizolon, P**: prednizolon

Tablo III: TEN seyri sırasında görülen enfeksiyonlar ve tedavisi.

Olgu no.	Etken	Enfeksiyon odağı	Tedavi
1	E.coli E.faecalis Staph.hemolyticus Candida albicans	Kan Kan Kan Kan	Meropenem 3x1 gr Targosid 2x400 mg Flukonazol 2x400 mg*, Amfoterisin B 50 mg
2	Staph.aureus	yara	Targocid 400 mg
3	Staph.aureus Candida albicans	kateter idrar	Meropenem 3x1 g Flukonazol 150 mg
4	Staph.aureus	kan	Targosid 2x400 mg
5	K.pneumonia	idrar	Meropenem 3x1 g, Targosid 2x400 mg, Amikasin 1x500
6	-	-	-
7	-	-	-
8	Staph.epidermidis E.faecalis	kan	Meropenem 3x1 g, Targosid 2x400 mg

*TEN lezyonlarında aktivasyon olması üzerine lipozomal amfoterisin B tedavisine geçildi.

de genel olarak kabul edilebilecek bir stratejinin oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca nadir ve hayatı tehdit eden bir klinik tablo oluşu, plasebo kontrollü ilaç çalışmalarının yapılmasını engellemektedir. TEN tedavisinde genel yaklaşım; hastaların özel bakım ünitelerinde ve ısı kontrollü izole ortamlarda yatırılarak göz bakımı, sıvı-elektrolit dengesi, enfeksiyon ve stres ülseri gelişimi açısından yakın takibi ve ağrı kontrolünün sağlanmasıdır. Ayrıca yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla gümüş nitrat (%0.5) emdirilmiş örtüler veya tülgrer uygulanmaktadır^{10,11}.

TEN'in immunolojik bir reaksiyon olmasından yola çıkarak bazı hekimler destek tedavisinin yanında immun düzenleyici tedaviler ve sistemik steroidler tercih ederken diğerleri bu tedavilere karşı çıkmaktadır.

Literatürde TEN olgularında yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yüksek dozlarda (240-1000 mg hidrokortizon eşdeğeri) kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımının sepsis, gastrointestinal kanama riskini arttırdığı ve yara iyileşmesini geciktirerek mortaliteyi arttırdığı yönünde sonuçlar bildiren araştırmacılara karşılık¹¹⁻¹⁵, TEN'de %35'e varan oranlarda oküler hasar görülmesi ve spontan iyileşmenin 3-6 haftayı bulması nedeniyle erken dönemde kullanılan ve 7-10 güne azaltılan kortikosteroid tedavisinin etkili olduğunu bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır.¹⁶⁻¹⁹ Öztaş ve ark.nın²⁰ bildirdikleri TEN olgusunda erken dönemde 80 mg/gün flukortolon p.o. tedavisine cevap olmaması üzerine 16 mg/gün parenteral deksametazon tedavisine geçilmiş ve yaklaşık 9 günde remisyon sağlanmıştır. Biz de kliniğimizde TEN'in şiddetine göre 250-1000 mg arasında değişen dozlarda, pulse şeklinde ve 3-5 gün süreyle metilprednizolon veya prednizolon uygulamaktayız. Bu süre içinde hastada iyileşme görülmezse adjuvan tedavi olarak plazmaferez ve IVIg tedavisi gündeme gelmektedir.

Literatürde plazmaferez ile tedavi edilen toplam 57 TEN olgusundan sadece 8'i (%14 mortalite) exitus olmuştur²¹⁻²³. Plazmaferez tedavisi ile yeni bül çıkışının durduğu, eşlik eden ağrının azaldığı ve iyileşmenin hızlandığına yönelik bu gözlemler plazmaferezin adjuvan tedavide kullanımını cesa-

retlendirmektedir. Plazmaferezin sorumlu ilaç ve metabolitlerini veya mekanizma ile ilgili olabilecek ve bilinmeyen bazı mediatör veya nekrolitik faktörleri temizlediği düşünülmektedir¹³. Biz de kliniğimizde adjuvan olarak plazmaferezi, literatürde belirtildiği üzere 3-5 gün boyunca her gün veya gün aşırı olarak yeni bül çıkışı durana kadar uygulamaktayız. Plazmaferez yapılan olgularımızda bariz bir iyileşme gözlemlenirken birlikte kateter yerinden kaynaklanan enfeksiyon tablosuna sıklıkla rastladık. (Tablo IV). Plazmaferezin pahalı ve girişimsel bir tedavi yöntemi olması, sadece şiddetli ve kontrol altına alınamayan TEN olgularında kullanımını sınırlandırmaktadır.

TEN tedavisinde son yıllarda gündeme gelen bir başka tedavi IVIg'lerin kullanımınıdır. Bu tedavinin amacı TEN'de ortaya çıkan Fas aracılı apoptozisi baskılamaktır²⁴. Literatürde TEN'de IVIg kullanımı ile ilgili başlıca ikisi retrospektif, biri prospektif olmak üzere üç çalışma bulunmaktadır²⁵⁻²⁷. Bu çalışmaların birinde ortalama 0.7 g/kg/gün dozunda üç gün boyunca IVIg tedavisi alan olgularda 1-6 gün içinde objektif cevabın geliştiği, 15 gün içinde epitelizasyonun sağlandığı ve %88 iyileşme oranı gösterdiği bildirilmiştir. İleri yaş (>60) ve geniş epidermal ayrışmanın (%65) negatif prognostik faktörler olarak saptandığı bu çalışmada IVIg paketlerindeki Fas ligand bağlayıcı kapasitenin markalara göre ve hatta aynı marka içinde farklılıklar gösterdiği de bildirilmiştir²⁵. Trent ve ark.nın²⁶ benzer bir çalışmalarında IVIg tedavisi alan olgularda TEN'e özgü hastalık skalası olan SCORTEN kullanılmış ve bu skaladaki sonuçlara göre IVIg tedavisinin mortaliteyi %83 azalttığı bildirilmiştir. Bachot ve ark.²⁷ çalışması ise IVIg tedavisinin etkili olmadığı yönünde sonuçlanmıştır. Bu çalışmada tüm olgulara aynı marka IVIg kullanılmış olması çalışmalar arası sonuç farklılıklarına sebep olmuş olabilir. Biz de kliniğimizde, pahalı bir tedavi yöntemi olmakla beraber pulse steroid tedavisi ile objektif cevap gelişmeyen 5 olguda IVIg'leri 0-6-0.7 g/kg/gün dozunda 3-5 gün boyunca plazmaferezle dönüşümlü veya ardışık olarak uyguladık. Olgularımızda IVIg tedavisine bağlı olarak herhangi bir komplikasyon gelişmedi. IVIg tedavisini takiben daha önce kontrol altına alınamayan olgularda yeni bül çıkışının ve epidermal ayrışmanın durduğu gözlemledik.

TEN komplikasyonu olarak iki olguda sadece hiperemi ile beraber hafif konjunktivit gözlenirken, 6 olguda orta-şiddetli krutlu, pürulan keratit ve konjunktivit tablosu mevcuttu. Günlük oftalmolojik takip ile sineşileri temizlenen ve bakım yapılan olguların takibinde kalıcı bir sekele rastlanmadı.

Literatürde de belirtildiği gibi⁹ olgularımızda karşılaşılan en ciddi komplikasyon sepsis olup 8 olgunun 6'sında saptanmıştır. Bu olgulardan ikisinde (Kronik renal yetmezlikli diyaliz tedavisinde olan olgu, n:5; beyin anevrizması nedeniyle operasyon geçiren olgu, n:8) sepsis önceden yapılan invazif girişimlerden kaynaklanıyordu ve olgulardan ikisinde yatış esnasında lökositoz ve bunlardan birinde yara kültürü üremesi mevcuttu (n.2 ve no.5). Sepsis gelişen diğer 4 olgu ise plazmaferez tedavisi uygulanan olgulardı. Gözlemlerimiz olguların enfeksiyon kaynağı olarak, deri bütünlüğünün kaybı veya invazif girişimlerin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. TEN seyri sırasında gelişen sepsis tedavisinde antibiyotik seçimi yaparken literatürde daha önce TEN etyolojisinde yer aldığı bildirilmemiş olan ve antibiyogramda duyarlılık saptanan ajanlar tercih edilmeye çalışılmıştır.

Olgu sayımız, TEN tedavisinde henüz hangi kombinasyonların daha iyi olduğunu belirlemek açısından yeterli olmamakla birlikte tedavi edilen olgulardan sadece dekompanse kronik renal yetmezliği olan olgu dışında exitus görülmemesi, bu tedavilerin mortaliteyi azalttığı yönündeki savı güçlendirmektedir. Uyguladığımız tedaviler yüksek dozlarda immun baskılayıcıları içerdiğinden olgularda sıklıkla sepsis tablosu gelişebilmektedir. Bundan dolayı, bu tedavilerin endikasyonları iyi belirlenmiş olgularda ancak deneyimli bir ekip ve multidisipliner bir yaklaşımla yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
2. Becker DS: Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417-20.
3. Trautmann A, Klein CE, Kampgen E, Bracker EB: Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1127-28.
4. Arevalo JM, Lorente JA, Gozales-Herrada C, Jimenez-Reyes J: Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000;48: 473-78.
5. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Bodeau S, Vaillant L, Maignan M, Schuhmacher MH, Milpied B, Pilorget A, Bocquet H, Brun-Buisson C, Revuz J: Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352: 1586-89.
6. Egan CA, Grant WJ, Morris ES, Daffle KR, Zone JJ: Plasmapheresis as an adjuvant treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 458-61.
7. Prins C, Kerdel FF, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, Mauri DN: Treatment of toxic epidermal necrolysis with high dose intravenous immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.
8. Patterson R, Dykewicz MS, Gonzalzes A, Grammer LC, Green D, Greenberger PA, McGrath KG, Walker CL: Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Descriptive and therapeutic controversy. *Chest* 1990; 98: 331-36.
9. 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: 92-96.
10. Avakian R, Flowers FP, Araujo AEO, Ramos-Caro FA: Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:69-79.
11. Heimbach DM, Engrav LH, Marvin JA, Harnar TJ, Grube BJ: Toxic epidermal necrolysis: a step forward in treatment. *JAMA* 1987; 257: 2171-5.
12. Halebian PH, Corder VJ, Herndon D: A burn center experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1983; 4: 176-83.
13. Revuz J, Roujeau JC, Guillaume JC ve ark: Treatment of toxic epidermal necrolysis: Creteil's experience. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1156-8.
14. 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: 503-512.
15. Kim PS, Goldfarb IW, Graisford JC, Slater H: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a pathophysiologic review with recommendations for a treatment protocol. *J Burn Care Rehabil* 1983; 4: 91-100.
16. Tegelberg-Stassen MJ, van Vloten WA, Baart de la Faille: Management of nonstaphylococcal toxic epidermal necrolysis: follow-up study of 16 case histories. *Dermatologica* 1990; 180: 124-129.
17. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgeson RB: Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18: 520-24.
18. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG: A ten-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21:199-204.

19. Pasricha JS, Khaitan BK, Shantharaman R, Mital A, Girdhar M: Toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1996; 40: 523-7.
20. Öztaş P, Önder M, Öztaş MO, Güner MA, İtler N: Kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi ile gerileyen TEN olgu sunumu. *Turkderm* 2001; 35:68.
21. Chaidemenos G, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M: Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 218-21.
22. Yamada H, Takamori K, Yaguchi H, Ogawa H: A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 1998; 2:153-6.
23. Bamichas G, Natse T, Christidou F, Stangou M, Karagianni A, Koukourikos S, Chaidemenos G, Chrysomallis F, Sombolos K: Plasma Exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2002; 6:225-28.
24. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salmom D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-93.
25. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, Mauri DN, Flynn K, Trent J, Margolis DJ, Saurat JH, French LE; TEN-IVIG Study Group: Treatment of toxic epidermal necrolysis with high dose intravenous immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.
26. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA: Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: the university of Miami experience. *Arch Dermatol* 2003; 139: 39-43.
27. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC: Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003; 139:33-26.