



Lamotrijin ve valproik asidin birlikte kullanımı sonucunda gelişen toksik epidermal nekroliz olgusu

Toxic epidermal necrolysis due to concomitant use of valproic acid and lamotrigine

Hamdi Özcan, Hülya Cenk, Birgül Cumurcu*

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, *Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Toksik epidermal nekroliz (TEN) nadir görülen, genellikle ilaç kullanımına bağlı gelişen, ani başlangıçlı, yaşamı tehdit eden, deri ve mukozaları etkileyen aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Lamotrijin ve valproik asidin birlikte kullanılması bu ciddi reaksiyona neden olabilir. Otuz altı yaşındaki erkek hasta acil servis kliniğine yüksek ateş, gözlerde yanma hissi, oral ve genital mukozada erezyonlar, yaygın döküntü ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Hasta duyu durumu bozukluğu nedeni ile valproik asid, olanzapin, ve sertralin kullanılmakta idi. Döküntüleri başlamadan 15 gün önce tedavi protokolüne 25 mg/gün lamotrijin ilave edildiği ve lamotrijin dozunun 10 gün sonra 50 mg/gün dozuna artırıldığı öğrenildi. Hasta TEN tanısı ile yanık ünitesine yatırılarak intravenöz immunoglobulin, kortikosteroid ve antibiyotik uygulanarak tedavi ve takibi yapıldı. Valproik asid ve lamotrijinin birlikte kullanılması yan etki sıklığını arttırmaktadır. Toksik epidermal nekroliz ciddi komplikasyonlar ve ölüme neden olabilir. Hastalar tıbbi bir ekip tarafından takip edilmelidir. Komplikasyonların erkenden belirlenmesi ve uygun şekilde tedavi edilmeleri hastaların yaşam şansını arttıracaktır. (Türkderm 2015; 49: 169-72)

Anahtar Kelimeler: Toksik epidermal nekroliz, lamotrijin, valproik asid

Summary

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare but life-threatening acute mucocutaneous hypersensitivity reaction, usually related to medications. Concomitant use of lamotrigine and valproic acid can cause this serious reaction. A 36-year-old male was admitted to the emergency department with the complaints of high fever, burning sensation at eyes, oral and genital mucous erosions, generalized rash and weakness. He had been taking valproic acid, olanzapine, and sertraline for bipolar affective disorder. Lamotrigine 25 mg/day treatment was added to his treatment protocol 15 days before the rash and lamotrigine dose was increased 50 mg/day 10 days later. The patient was diagnosed with TEN caused by concomitant use of valproic acid and lamotrigine. The patient was followed up and treated at the burn unit with intravenous immunoglobulin, corticosteroid and antibiotics. Concomitant use of valproic acid and lamotrigine increases the frequency of adverse reaction. TEN may cause serious complications and death. Patients with TEN should be followed by a multi-disciplinary team. Early determination of complications and suitable management can increase the odds for survival. (Türkderm 2015; 49: 169-72)

Key Words: Toxic epidermal necrolysis, lamotrigine, valproic acid

Giriş

Toksik epidermal nekroliz (TEN); nadir görülen, ancak şiddetli seyir gösterip, yaşamı tehdit eden, deri ve mukozaları etkileyen bir hastalıktır. Yüksek ateş, halsizlik, deride büller, kurutlar ve yaygın epidermal ayrışma ile karakterizedir. Olgularda vücut yüzey alanının %30 veya daha fazlasını kaplayan epidermal nekroliz ve en az iki mukozal tutulum TEN'in karakteristik

özellidir. Etiyolojide %80-95 oranında ilaçların ve düşük bir oranda da enfeksiyonların yer aldığı tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonudur¹. Hastalık sadece deride sınırlı olmayıp birçok organı etkileyebilir.

Lamotrijin iki uçlu duyu durumu bozukluğunda tedavi amacı ile tercih edilen bir antiepileptik ajandır. Diğer antikonvülanlar gibi lamotrijin de hayatı tehdit eden Steven Johnson sendromu (SJS) ve TEN gibi yan etkilere neden olabilir². Lamotrijinle

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hamdi Özcan, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Tel.: +90 422 341 06 60-3509 E-posta: hamdi.ozcan@inonu.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 16.08.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.11.2014

oluşan SJS ve TEN görülme sıklığı erişkinlerde %0,1, çocuklarda %0,3 civarındadır³. Lamotrijinle birlikte valproik asid kullanımı ilaçların tek başına kullanımına göre daha fazla oranda TEN gelişimine neden olmaktadır³.

Burada iki uçlu duyu durum bozukluğu nedeni ile lamotrijin ve valproik asidin kombine kullanımına bağlı gelişen TEN olgusu sunularak hastalığın seyri esnasında görülen komplikasyonlar ve tedavileri tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Acil servise başvuran 36 yaşında erkek hastanın; gözlerde yanma, ateş ve vücutta döküntü şikayetleri olduğu öğrenildi.

Öyküsünde; hastanın iki uçlu duyu durum bozukluğunun olduğu ve içinde bulunduğu depresif atak tedavisi için 1000 mg/gün valproik asit, 5 mg/gün olanzapin, 50 mg/gün sertraline tedavisine ek olarak 15 gün önce 25 mg/gün lamotrijin tedavisinin başlandığı öğrenildi. Lamotrijin dozunun 50 mg/gün dozuna çıkılması sonrasında hastanın gözlerinde ağrı, kaşıntı ve yanma olması üzerine hasta ilaçlarını kullanmayı keserek göz hastalıkları polikliniğine başvurmuştu. Burada alerjik reaksiyon olarak değerlendirilmiş, verilen antihistaminik tedavisine yanıt alınamamıştı. Şikayetlerinin üçüncü gününde hastanın gözkapakları şişerek kapanmış ve 40 derece ateşin de eşlik ettiği vücut döküntüsü başlamıştı. Hasta ilacı kullanmıyor olmasına rağmen deri lezyonları ilerleyerek gövdeye, alt ve üst ekstremitelere, yüzüne ve en son dudak ve ağız mukozasına yayılmıştı.

Hastanın fizik muayenesinde lenfadenopati, organomegali veya deri ve göz dışında başka bir sistem bozukluğuna rastlanmadı.

Dermatolojik muayenesinde; gözlerde hiperemi, sırtta, göğüs ön yüzde birleşme eğilimi gösteren ve vücudun yarısından fazlasını kaplayan alanda büllöz, palmoplantar bölgede kollara doğru uzanan canlı

eritemli 5 mm çaplarında dağınık hedef şeklinde lezyonlar ve makülo-papüler döküntüleri mevcuttu. Ayrıca oral mukoza ve peniste epidermal ayrışma ve erezyon izlendi (Resim 1).

Hastanın genel durumu orta, arterial kan basıncı 116/82 mm/hg ve solunum sayısı 24/dk, vücut ısısı 37,4 °C olarak belirlendi. Hastanın yatışında ve daha sonra aralıklarla yapılan laboratuvar değerlendirme sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

Klinik tablo ve ilaç öyküsü nedeni ile hasta TEN tanısı ile yanık ünitesinde yatırılarak takip edildi. Lamotrijin tedavisini 3 gündür kesmiş olan hasta ve yakınları ilacın tekrar alınmaması konusunda uyarıldı. Hastanın başvurusunda SKORTEN değeri 3 (Mortalite riski: %35,3) idi. İntravenöz metilprednizolon 100 mg/gün, esomeprazol ampul 1x1 IV, sultamisilin 4x1,5 gr IV ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) (3 gr/kg total doz 5 güne bölünerek) tedavileri başlandı. Topikal olarak erezyonlu bölgelere triticum vulgare sulu ekstresi sürülüp sırasıyla parafinli steril gazlı bez ve sonrasında kuru steril gazlı bezle sarılarak kapatıldı. Oral lezyonlar için nistatin gargara, bikarbonatlı ağız bakımı, klorheksidinli gargara tedavileri başlandı. Metilprednizolon tedavisi 7 gün içinde azaltılarak kesildi. Hastanın takibi sırasında gelişen sistemik komplikasyonlar ve uygulanan tedavi yaklaşımları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Yatışının 34. gününde dermatolojik olarak lezyonları büyük oranda epitelize olarak iyileşen hasta mevcut psikiyatrik durumunun kontrol altına alınamaması nedeni ile psikiyatri servisine devredildi. Psikiyatri servisinde yatırılarak stabilizasyonu sağlandıktan sonra blefarofimozis tedavisi için göz hastalıkları servisine yatırıldı. Toksik epidermal nekrolize bağlı gözde gelişen keratokonjonktivit için suni göz yaşı, steroidli ve antibiyotikli damlalar kullanılarak takip edilen hasta 55 gün sonunda Resim 2'de görüldüğü gibi dermatolojik açıdan postinflamatuar hiperpigmentasyon ve sekonder anonişi komplikasyonları ile taburcu edildi.

Tablo 1. Hastanın klinik takibi sırasında yapılan laboratuvar değerlendirmeleri ve sonuçları

Laboratuvar parametreleri	1. gün değerler-(Referans aralığı)	17. gün	34. gün
Beyaz küre	13600/ml (4300-10300)	5000/ml	8700/ml
Hemoglobin	15,5 g/dl (13,6-17,2)	7,1 gr/dl	11,38 gr/dl
Trombosit	188000/ml (150-400)	345000/ml	381000/ml
Glukoz	167 mg/dl (70-105)	142 mg/dl	73 mg/dl
AST	36 U/L (5-34)	96 U/L	23 U/L
ALT	49 U/L (0-55)	82 U/L	25 U/L
ALP	49 U/L (40-150)	156 U/L	96 U/L
LDH	424 U/L (125-243)	252 U/L	178 U/L
Bikarbonat	17,6 mmol/L (22-26)	18,1 mmol/L	-
Kan üre azotu	13 mg/dl (8,9-20,6)	8 mg/dl	9 mg/dl
Albumin	4,4 g/dl (3,5-5)	2 g/dl	2,8 g/dl
Tam idrar tetkiki	18 eritrosit, 7 lökosit	Eritrosit yok, 1 lökosit	-
Sedimentasyon hızı	32 mm (1-20)	26 mm	55 mm
CRP	5,14 mg/dl (0-0,35)	12,8 mg/dl	3,04 mg/dl
Na+	128 mmol/L	128 mmol/L	137 mmol/L
Yara Kültürü	Üreme yok	Koagülaz negatif stafilokok	Asinetobakter
Anti-HIV antikor	Negatif		
Tümör belirteçleri	Negatif		
Hepatit paneli	HBV için geçirilmiş bağışıklık mevcut, HCV antikor negatif		

Tartışma

SJS ve TEN deri ve mukozaların birlikte tutulduğu klinik olarak şiddetli seyreden hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Hızlı yayılım gösteren eritematöz ya da morumsu maküler döküntüye sıklıkla eşlik eden hedef şeklinde lezyonlar ve en az iki mukozal alan tutulumu mevcuttur. Lezyonlar birleşme eğilimi gösterip Nikolsky belirtisinin pozitif olduğu epidermal ayrışma ile sonuçlanır. İç organ tutulumu da sıklıkla eşlik eder. Bu tarz döküntülere ateş, eozinofili ve iç organ tutulumu eşlik ettiğinde bazı yazarlar bu durumu ilaç hipersensitivite sendromu ya da aynı anlamda kullanılan eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç erupsiyonu (DRESS sendromu) kategorisinde değerlendirmektedirler. Fakat hala bu konuda kesin bir sınıflama söz konusu değildir⁴. Ülkemizden yapılan bir çalışmada antikonvülzan hipersensitivite sendromu değerlendirilmiş ve karbamazepinin %48,38, fenitoinin %35,48, lamotrijinin %9,6 ve lamotrijin ve valproik asidin birlikte kullanımının %6,45 olguda aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olduğu belirlenmiştir⁵. Lezyonlar oluşmadan önce hastamızda da olduğu gibi 1-3 gün öncesinden başlayan ateş ve açıklanamayan grip benzeri bulgular görülebilmektedir. Başlangıçta çoğu TEN olgusu SJS gibi başlar. Her iki hastalık aynı klinik tablonun iki farklı ucunda yer alırlar ve biyopsi ile ayırım mümkün

değildir⁶. Ayırım vücut yüzey alanı tutulumu ile yapılır. TEN'de vücut yüzey alanı tutulumu >%30 iken, SJS'de bu oran <%10'dur². Yüzde 10-30 arası tutulum mevcut olduğunda ise SJS-TEN birlikteliğinden bahsedilir^{7,8}.

Toksik epidermal nekroliz etiyojisinde %80-95 oranında ilaçlar yer almaktadır¹. Tablonun enfeksiyon, aşı, graft versus host hastalığı, malignensi ve bazen belirlenemeyen nedenlerle de ortaya çıktığı bildirilmiştir². İlaçlar içinde en başta sülfonamidler olmak üzere antibiyotikler⁹, antikonvülzanlar, allopurinol, kalsiyum kanal blokajı yapan ilaçlar⁶ ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar sorumlu tutulmaktadır¹⁰.

Antiepileptik ilaçların sorumlu olduğu durumlarda reaksiyon genelde ilk 8 hafta içinde sıklıkla 2-8. haftalar arası beklenmektedir⁷. Sunulan hastada valproik asid uzun süredir kullanılırken, lamotrijin eklenmesinden 2 hafta sonra hastanın yakınmaları başlamıştır.

Lamotrijin; yetişkinlerde, 2 yaş ve üzeri çocuklarda kısmi ve yaygın tonik klonik nöbetlerde, Lennox-Gastaut sendromunda, epilepsili hamile kadınlarda¹¹ ya da bipolar bozuklukların idame tedavisinde, nöropatik ağrı tedavisinde ve depresyonda da kullanılabilen antiepileptik ajandır¹². Geçici ya da hafif olabilen sersemlik hissi, baş ağrısı, bulanık görme, diplopi, ataksi, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, huzursuzluk ve



Resim 1. Hastanın başvuru anındaki lezyonları. A) Yüz, göz ve oral mukozada erezyonlar. B) Gövdede yaygın erezyon ve nekrotik doku



Resim 2. A) Tedavi sonrası hastanın sırtında izlenen postinflamatuvar hiperpigmentasyon, B) Anonişi

Tablo 2. Olgumuzda gelişen sistemik komplikasyonlar ve bu komplikasyonları düzeltmeye yönelik yapılanlar

Gelişen Komplikasyonlar (nedeni)	Müdahale
Dehidratasyon (epidermal kayıp, yetersiz alım)	Günlük IV sıvı replasmanı (1000 cc SF+1000 cc %5 dextroz)
Albumin düşüklüğü (epidermal kayıp, nutrisyonel yetersizlik)	Albumin replasmanı+besin desteği
Anemi (dermoepidermal kayıp, nutrisyonel yetersizlik)	Işınlanmış eritrosit süspansiyonu (Tüm takibinde toplamda 4 ünite)
Taşikardi (anemi ve dehidratasyona bağlı sinüzal taşikardi, 166/dk)	Metoprolol 1 ampül IV ve hidrasyonun devamı
Elektrolit dengesizliği (Na+:128 mmol/L)	Aldığı=Çıkardığı+1000 cc olacak şekilde SF ile IV mayi replasmanı
Koagülaz negatif stafillokok üremesi (yara enfeksiyonu)	Piperasilin-tazobaktam 3x400 mg IV ve Linezolid 2x600 mg (sultamisilin stoplanarak başlanmak üzere) 7 gün
Asinetobakter üremesi (yara enfeksiyonu)	Sultamisilin 3x2 gr, netilmisin 2x150 mg 10 gün
Blefarofimozis (konjonktiva tutulumu)	Simblefaron halkası, topikal steroid içeren damla ve antibiyotik içeren göz pomadları, cerrahi rekonstrüksiyon
İmmobilizasyon ve tromboz/emboli riski	Enoxaparin sodyum 2x1 subkütan
Halusinasyon (psikiyatrik ilaçların kesilmesine bağlı deliryum nedeniyle)	Risperidon süspansiyon 2 mg/gün ve ketiyapin tablet 50 mg 1x1+sonrasında haloperidol ve biperiden

yerinde duramama gibi yan etkilerinin yanında⁹ en sık yan etkisi genelde makülopapüler ya da eritematöz olarak karşımıza çıkan döküntüdür¹³ ve yaklaşık %5-10 oranlarında görülmektedir⁷.

Lamotrijine bağlı TEN gelişimi, genellikle tedavinin ilk 8 haftası içinde, lamotrijinin yüksek dozda başlanması durumunda, dozun hızlı arttırılmasında, valproik asid ile kombine kullanılmasında ve çocuklarda daha sık olarak görülmektedir². Sunulan olguda lamotrijin dozu önerilenden daha hızlı şekilde arttırılmıştır. Dozun hızlı arttırılması ve valproik asid ile kombine kullanılması TEN gelişimini kolaylaştırmış olabilir. Toksik epidermal nekrolize bağlı mortalite oranı %30 civarındadır. Mortalite olasılığını değerlendirmek amacı ile TEN hastalık şiddet skoru (SCORTEN) 2000 yılında geliştirilmiş ve hala kullanılmaktadır. SCORTEN yedi farklı değişken içermektedir; yaşın 40 yaşından büyük olması, malinite bulunması, vücut yüzeyinin %10'dan fazla tutulması, 120/dk üzerinde nabız, >10 mmol/l serum üre, >14 mmol/l serum glikoz ve <20 mmol/l serum bikarbonat düzeyi kriter olarak alınmakta ve her parametreye bulunması durumunda 1 puan verilmektedir. Buna göre elde edilen puana göre mortalite oranı SCORTEN 1 ise %3,2, 2 ise %12,1, 3 ise %35,3, 4 ise %58,3 ve 5 ise %90 olarak bildirilmektedir¹⁴. Ayrıca bu skorlamanın yapılması için en uygun zamanın 3. gün olduğu belirlenmiştir¹⁵. Olgumuzda 3. gün SCORTEN değerlendirmesi yapılmış ve mortalite olasılığı %35,3 olarak belirlenmiştir.

Toksik epidermal nekroliz tedavisinde kullanılan ajanların etkinliğini gösteren kontrollü çalışma yoktur. Tedavide IVIG, plazmaferez, siklosporin, siklofosamid ve kortikosteroid kullanılabilir. Kısa süreli sistemik steroidler erken dönemde faydalı olabilir¹³. Ancak enfeksiyona eğilim ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olması nedeni ile steroidlerin kısa süreli kullanılması önerilmektedir⁹.

Intravenöz immünoglobulin, keratinositlerde bulunan ve hastalık patogenezinde rol oynayan Fas, Fas ligand bağlanmasını engelleyerek apoptozisi inhibe eder. IVIG tedavisinin olgularda mortalite ve morbiditeyi azalttığı ve tedavide ilk seçenek olması gerektiği ileri sürülmektedir¹⁰. Olgumuzun tedavisinde de kısa süreli sistemik kortikosteroid ve IVIG (3 gr/kg dozunda 5 güne bölünerek) tedavisi yapılmıştır. Ayrıca hastalığın seyri sırasında gelişen komplikasyonlar ve bunlara yönelik uygulanan tedaviler Tablo 2'de özetlenmiştir. Özellikle hastalık seyri sonrası uzun dönemde sorun oluşturacak göz komplikasyonları ve yapışikliklar için yakın takip ve bakım yararlı olacaktır.

Komplikasyonların tedavisinde sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, nutrisyonel destek, profilaktik ya da lüzum halinde spesifik antibakteriyel tedavi, mukozal alanlarda gelişebilecek sineşilere açısından dikkatli olunması, gereken önlemlerin alınması (gözlerde sineşiyi önleyen simblefaron halkalarının kullanılması gibi), sistemik komplikasyonlar için laboratuvar tetkiklerinin yakın takibi sonucunda oluşan anemi, hipotalbuminemi gibi durumların tedavileri ve ağrı kontrolü gerekmektedir¹³. Olgumuzda, elektrolit düzensizliği, hipotalbuminemi, anemi, kardiyak bozukluk, böbrek fonksiyonlarında geçici bozulma, sekonder enfeksiyon ve blefarofimozis gelişmiş ve tüm bu komplikasyonların tedavileri yapılarak hasta yaklaşık 2 ay sonunda sağlığına kavuşmuştur.

Olgumuzda lamotrijin ve valproik asidin birlikte kullanımına bağlı TEN geliştiği sonucuna varılmıştır. Hastalığın tedavisi sırasında birçok komplikasyon gelişmiştir. Bu komplikasyonlar ilgili bölümlerin eşgüdümünde çalışması sonucunda tedavi edilmiştir. Toksik epidermal nekrolizi bulunan hastalar multidisipliner yaklaşımla yanık ünitesinde dermatoloji,

nefroloji, enfeksiyon hastalıkları, göz hastalıkları ve kardiyoloji uzmanlarından oluşan bir ekip tarafında takip edilmeli ve gerektiğinde diğer bölümlerden de destek alınmalıdır. Komplikasyonların erken saptanması ve müdahale edilmesi gelişebilecek sekellerin önlenmesinin yanısıra hastaların sağkalım ihtimalini arttıracaktır.

Hasta Onayı: Olgudan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır

Konsept: Hamdi Özcan, Hülya Cenk, Birgül Cumurcu

Dizayn: Hamdi Özcan, Hülya Cenk

Veri Toplama veya İşleme: Hamdi Özcan, Hülya Cenk

Analiz veya Yorumlama: Hamdi Özcan, Hülya Cenk

Literatür Arama: Hamdi Özcan, Hülya Cenk

Yazan: Hamdi Özcan, Hülya Cenk, Birgül Cumurcu

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır

Kaynaklar

1. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW: Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:173.e1-13; quiz 185-6.
2. Tseng HW, Chang CH: Toxic epidermal necrolysis due to lamotrigine monotherapy for bipolar disorder. *Tzu Chi Medical Journal* 2009;21:165-8.
3. Bhushan M, Brooke R, Hewitt-Symonds M, Craven NM, August PJ: Prolonged toxic epidermal necrolysis due to Lamotrigine. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:349-51.
4. Serdar ZA, Yaşar Ş, Döner N, Doruk T, Engin DÖ, Güneş P: Lamotrijin kullanımı ile ilişkili antikonvülan hipersensitivite sendromu: Olgu Sunumu. *Türk Aile Hek Der* 2010;14:192-195.
5. Mansur AT, Pekcan Yaşar S, Göktay F: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features. *Int J Dermatol* 2008;47:1184-9.
6. Varghese SP, Haith LR, Patton ML, Guilday RE, Ackerman BH: Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis in three patients treated for bipolar disorder. *Pharmacotherapy* 2006;26:699-704.
7. Oflaz S, Kalkan HS, Gokce E, Karşıdag C, Gurel MS: Stevens Johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis induced by combination of lamotrigine and valproic acid: A case report. *Bull Clin Psychopharmacol* 2011;21:150-3.
8. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al: Medications as risk factors of Steven-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in children: A pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123:297-304.
9. Fogh K, Mai J: Toxic epidermal necrolysis after treatment with lamotrigine (Lamictal). *Seizure* 1997;6:63-5.
10. 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.
11. Sladden M, Mortimer N, Chave T: Toxic epidermal caused by lamotrigine. *Aust Fam Physician* 2004;33:829-30.
12. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M: Predictors of lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 2006;47:318-22.
13. Page RL 2nd, O'Neil MG, Yarbrough DR 3rd, Conradi S: Fatal toxic epidermal necrolysis related to lamotrigine administration. *Pharmacotherapy* 1998;18:392-8.
14. Bastuji-Garin S1, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
15. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J: Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-6.