

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizisli çocuk hastalarda intravenöz immünglobulin tedavisi ve literatürün gözden geçirilmesi

Intravenous immunoglobulin treatment of pediatric patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and review of the literature

Ayşegül AKAN¹, Mustafa ERKOÇOĞLU¹, Ayşenur KAYA¹, Müge TOYRAN¹, Ersoy CİVELEK¹, Zeynep SAVAŞ¹, Dilek AZKUR¹, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU¹, Can Naci KOCABAŞ¹

¹ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Clinic of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara Pediatric and Pediatric Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

ÖZ

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizis (TEN) en ağır seyirli cilt reaksiyonlarıdır. Her ikisi de en sık olarak ilaçlar tarafından tetiklenmekte, ateş, boğaz ağrısı ve halsizlik gibi prodromal semptomları takiben ciltte yaygın epidermal nekroz sonucu purpurik atipik hedef lezyonlar, büller, yaygın soyulma ve deskuamasyon gelişmektedir. İntravenöz immünglobulin (IVIG) SJS/TEN’de kullanılan immünomodülatör tedavilerdendir. Bu yazıda IVIG ile başarıyla tedavi edilen SJS, TEN ve “SJS/TEN overlap” sendromlu üç çocuk olgu sunulmuştur.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:197-203*)

Anahtar kelimeler: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, çocuk, intravenöz immünglobulin

Geliş Tarihi: 18/03/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 25/06/2013

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), frequently triggered by medications, are the most severe cutaneous reactions. The prodromal symptoms like fever, sore throat and malaise are followed by purpuric atypical target lesions, vesicular lesions, extensive exfoliation and desquamation in the skin as a consequence of generalized epidermal necrosis. Intravenous immunoglobulin (IVIG) is the potential immunomodulator therapy used for SJS/TEN. In this study, three children with SJS, TEN and SJS/TEN overlap who were treated successfully with IVIG were reported.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:197-203*)

Key words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, child, intravenous immunoglobulin

Received: 18/03/2013 • Accepted: 25/06/2013

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Can Naci KOCABAŞ
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
e-posta: aysegul.akan@hotmail.com

GİRİŞ

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizis (TEN) en ağır seyirli cilt reaksiyonlarıdır^[1]. Cildi ve muköz membranları tutan ağır kütanöz ters reaksiyonlar [severe cutaneous adverse reactions (SCAR)] grubunda değerlendirilmektedirler^[2]. İlk olarak 1922 yılında iki erkek çocukta görülen akut mukokütanöz sendrom, SJS olarak tanımlanmıştır^[3]. TEN ise daha sonra 1956 yılında Alan Lyell tarafından cildin haşlanması benzer bir erüpsiyon olarak dört hastada rapor edilmiştir^[4]. Günümüzde aynı patofizyolojik mekanizmayla gerçekleştikleri kabul edilmekte ve ağır epidermolitik kütanöz ters ilaç reaksiyon spektrumunun iki uç noktası olarak değerlendirilmektedirler. Her ikisi de en sık olarak ilaçlar tarafından tetiklenmekte, ateş, boğaz ağrısı ve halsizlik gibi prodromal semptomları takiben ani olarak bülleler oluşmaktadır^[1]. Bu iki hastalığı birbirinden ayıran tek fark; tutulan vücut yüzey alanına göre belirlenen hastalık şiddetidir. Epidermal ayrılmalar total vücut yüzeyinin %10'undan azsa SJS, %30'dan fazlaysa TEN olarak sınıflandırılmakta; %10 ile %30 arasında kalan olgular ise "SJS-TEN overlap" olarak adlandırılmaktadır^[5,6]. Her iki hastalıkta da epidermal ayrılmalar immün aracılı keratinosit ölümüyle gerçekleşmektedir^[7]. Patogeneizde immün mekanizmaların olması nedeniyle intravenöz immün-

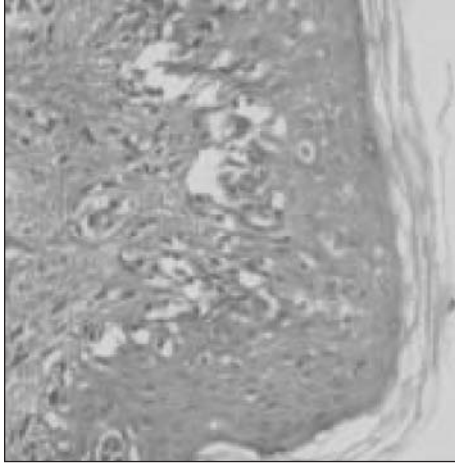
globulin (IVIG) tedavide kullanılabilir. Bu yazıda IVIG ile başarıyla tedavi edilen SJS, TEN ve "SJS/TEN overlap" sendromu olan üç çocuk olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Daha önce herhangi bir tıbbi yakınması olmayan altı yaşındaki erkek olgu üst solunum yolu infeksiyonu için almakta olduğu klaritromisin tedavisinin ikinci gününde; sekiz yaşındaki kız olgu alt solunum yolu infeksiyonu ve üriner sistem infeksiyonu için aldığı klaritromisin, sefiksim ve parenteral penisilin tedavisinin ikinci gününde; 12 yaşındaki kız olgu ise lamotrijin kullanımının 12. gününde ateş ve yaygın makülopapüler döküntü şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Tüm hastalarda birleşme eğilimi gösteren eritemli purpurik makülopapüler döküntüler, atipik hedef benzeri lezyonlar ve büllöz lezyonlar gövdeden başlayarak hızla tüm vücuda yayıldı. Tüm olgularda konjunktiva ve oral mukoza tutulumu vardı. Konjunktivadaki ödem ve eritem ilerleyerek pürülan konjunktivite, perioral ve ağız içi ek südasyon nekrotizan mukozite ilerledi. Ayrıca, ilk olguda penil üretra, ikinci olguda ise perianal ve genital bölge mukozasında da tutulum vardı (Resim 1). Tüm hastalarda Nikolsky fenomeni pozitif. Her üç hastanın lezyonlu ve lezyonsuz cilt kesişim noktasından alınan cilt



Resim 1. Olguların cilt ve mukoza lezyonları (Hastalardan ve ebeveynlerinden izin alınmıştır).



Resim 2. Cilt biyopsisi, lezyonlu ve lezyonsuz bölge birleşim noktasından alınmıştır, dermoepidermal bileşkede yaygın vakuoler dejenerasyonla yaygın keratinositik hücre nekrozu görülmektedir (hematoksilen eozin boyama ve x100'lük büyütmede).

biyopsilerinde dermoepidermal bileşkede yaygın vakuoler dejenerasyonla yaygın keratinositik hücre nekrozu görüldü (Resim 2). İlk olguda toplam vücut yüzey alanının %20'si, ikinci olguda %40'ı, üçüncü olguda ise %8'i tutulmuştu. Klinik ve biyopsi bulgularıyla ilk olgu SJS-TEN overlap sendromu, ikinci olgu TEN, üçüncü olgu ise SJS tanısı aldı. Her üç olgu da şüpheli ilaç tedavisi sonlandırıldıktan

sonra uygun hidrasyon, beslenme desteği ve yara bakımıyla birlikte beş gün süreyle 400 mg/kg/gün IVIG tedavisi aldı. Tüm olguların böbrek fonksiyon testleri normaldi. Kan, yara sürüntü ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Viral panel, otoantikolar ve mikoplazma serolojileri negatifti. İkinci olguda karaciğer enzimlerinde yükselme, koagülasyon parametrelerinde uzama, platelet sayımında azalma, periferik yaymada şistositler görülmesi nedeniyle dissemine intravasküler koagülasyon tedavisi için taze donmuş plazma infüzyonu başlandı. Akciğerde dinlemekle yaygın orta ve kaballeri ve akciğer grafisinde sol parakardiyak infiltrasyon gelişmesi nedeniyle amikasin ve teikoplanin tedavisi eklendi. Diğer hastalarda sistemik tutulum ve eşlik eden infeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Birinci ve üçüncü olgu sekselsiz iyileşirken, TEN olarak değerlendirilmiş olan ikinci olgunun üst göz kapaklarındaki subepitelyal büller nedbe dokusuyla iyileşti ve sonuç olarak hafif lagoftalmus gelişti. Tamamen iyileşen olgular sırasıyla yatışlarının 13, 23 ve 15. günlerinde taburcu edildiler (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Yaş	6 y	8 y	12 y
Cinsiyet	Erkek	Kız	Kız
Ateş	+	+	+
Tutulan mukozal alanlar	Oral, bulbar konjunktiva, üretra	Oral, bulbar ve palpebral konjunktiva, anal mukoza	Oral, bulbar konjunktiva
Tutulan vücut yüzey alanı	%20	%40	%8
Nikolsky fenomeni	+	+	+
Hedef benzeri lezyonlar	+	+	+
Tanı	SJS-TEN	TEN	SJS
IVIG tedavisi	+	+	+
Cilt biyopsisi	Suprabazal dermoepidermal ayrılmalar, bazal epidermis seviyesinde yaygın vakuolizasyon ve keratinosit hücre nekrozu		
Yatış süreleri	13 gün	23 gün	15 gün

SJS: Stevens-Johnson sendromu, TEN: Toksik epidermal nekrolizis, IVIG: İntravenöz immünglobulin.

TARTIŞMA

SJS ve TEN en ağır seyirli cilt reaksiyonlarıdır^[1]. En sık neden olduğu düşünülen etkenler -başta antikonvülzanlar ve antibiyotikler olmak üzere- ilaçlardır. Diğer sık neden ise infeksiyonlardır. Hastalarda genellikle viral üst solunum yolu infeksiyonu bulunmakla birlikte, herpes simpleks virüs ve mikoplazma infeksiyonları da neden olabilmektedir. Ancak infeksiyon hastalığı nedeniyle tedavi almakta olan hastalarda etyolojik ajanın infeksiyon etkeni mi yoksa kullanmakta olduğu tedavi mi olduğunu ayırt etmek zordur^[8]. Birinci ve ikinci hastada ateş ve döküntü nedeniyle hastanemize başvurmadan önce antibiyotik tedavisi başlanmıştı. Hastanemizde yapılan tetkikler sonucunda infeksiyon ajanı saptanamamış olmasına karşın ilaçlarla birlikte, geçirmekte oldukları infeksiyonların da SJS/TEN gelişiminde etken olabileceği düşünüldü. Üçüncü hastada ise epilepsi için kullanılan lamotrijin tedavisinin etken olduğu düşünüldü.

Bu hastalıkların patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak SJS ve TEN olgularında immünolojik mekanizmaların rol oynadığını gösteren birçok ipucu bulunmaktadır. Bazı çalışmalar da bu hipotezi desteklemektedir. Her iki hastalıkta da epidermis, dermisten ayrılmakta ve cilt bütünlüğü bozulmaktadır. Bu ayrışmanın nedeni, ilaçlar veya diğer etkenlerle tetiklenen inflamasyona bağlı olarak keratinositik hücrelerin hızla apoptozise uğramasıdır. Apoptozis, sağlıklı dokuda istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayan normal bir mekanizmadır ancak apoptozisin düzenlenmesinde ortaya çıkan bozukluklar, sağlıklı hücrelerin zarar görmesine neden olmaktadır^[10]. Toksik epidermal nekroliziste keratinositlerde artmış CD95 (fas) ve fas ligand ekspresyonu hızlanmış hücre ölümünün nedenidir. Toksik epidermal nekrolizisli hastaların hem serumlarında hem de cilt biyopsilerinde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde fas ligand ekspresyonu gösterilmiştir^[9,10]. Tümör nekroz faktörü-alfa ve interferon-gama gibi mediyatörlerin bu hastalıkta rolü olduğunu düşündüren çalışmalar da

bulunmaktadır^[11,12]. Ayrıca, hastalığa neden olan ilaçla yeniden karşılaşılması durumunda hızla yeniden SJS/TEN gelişmesi de bu hastalıkların patogenezinde immün mekanizmaların önemli rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir^[13,14].

Cilt bütünlüğünün kaybedilmesi nedeniyle yanık hastalarında olduğu gibi yakın sıvı elektrolit takibi, beslenme desteği, yara bakımı, infeksiyon ve ağrı kontrolünden oluşan destek tedavisi SJS/TEN tedavisinin en önemli kısmını oluşturmakta ve standart tedavi olarak kabul edilmektedir^[15].

Günümüze kadar destek tedaviye ek olarak sistemik steroid, yüksek doz IVIG, talidomid, siklosporin, tümör nekroz faktörü antagonistleri, plazmaferez, siklofosamid, hiperbarik oksijen gibi çeşitli immünmodülatör tedaviler denenmiştir^[2,6]. Ancak denenmiş olan bu tedavilerin epidermal ayrılmanın ilerleyişini durdurduğunu gösteren kontrollü klinik çalışma mevcut değildir. Literatürdeki bilgiler olgu sunumları veya olgu serilerine dayanmaktadır. Bu nedenle literatürde SJS/TEN hastaları için herhangi bir tedavinin öncelikli kullanımı konusunda fikir birliği yoktur^[2,6,9]. Günümüze kadar en çok denenilen ve yayınlanan tedaviler sistemik steroid ve IVIG tedavileridir.

SJS/TEN olgularında sistemik steroid tedavisiyle ilgili az sayıdaki olgu sunumları ve olgu serilerinde tedavinin yararlarının yanında, yüksek infeksiyon oranları, sepsis bulgularının maskelenmesi, hastanede kalma süresinin uzaması, ağır gastrointestinal kanamalar ve daha yüksek mortalite oranı gibi olumsuz sonuçlar da bildirilmiştir^[16]. Bu olası yan etkiler ve komplikasyonlar göz önünde bulundurularak kliniğimizde izlenen hastalara sistemik steroid tedavisi uygulanmadı.

IVIG tedavisi ilk olarak 1992 yılında beş yaşında bir kız hastada SJS tedavisi için kullanılmış ve faydalı olduğu görülmüştür^[17]. Viard ve arkadaşları tarafından TEN'li hastaların cilt biyopsilerinden elde edilen keratinositlere in vitro ortamda IVIG eklendiğinde fas aracılı kerati-

nosit apopitozunun tamamıyla inhibe olduğu gözlenmiştir^[11]. IVIG içerisinde bulunan anti-Fas immünglobulini keratinosit yüzeyinde bulunan fas reseptörünü bloke ederek apopitozu durdurmaktadır. Aynı çalışmada ilaçla tetiklenen TEN tanısı almış olan 10 erişkin hastaya 0.4-0.75 g/kg/gün dozunda dört gün boyunca IVIG tedavisi uygulanarak 24-48 saat içerisinde yeni bül oluşumunun durdurulduğu ve yara iyileşmesinin başladığı gösterilmiştir^[10]. Bu ilk çalışmadan sonra yapılan çalışmalarda özellikle erişkinlerde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Prins ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif çalışmasında epidermal ayrılması vücut yüzey alanının %10'undan fazla olan 48 hastaya standart bakıma ek olarak ortalama dört gün boyunca ortalama 2.7 g/kg dozunda IVIG verilmiş, hastaların %90'ında epidermal ayrılmanın ilerleyişinin durması şeklinde tarif edilen objektif cevabın ortalama 15 gün içerisinde alındığı ve kaybedilen hasta olmadığı bildirilmiştir^[18]. Yine aynı grubun çok merkezli retrospektif başka bir çalışmasında SJS tanısı alan hastalara IVIG tedavisi verilmiş, tedavinin ortalama olarak ikinci gününde objektif cevabın başladığı, 8.3 günde ise tüm vücutta cilt iyileşmesinin gerçekleştiği rapor edilmiştir^[19]. Sonuçlar SJS'de IVIG tedavisi lezyonların başlangıcından hemen sonra verilirse hastalığın ilerleyişini durdurduğu ve cildin tamamen iyileşmesi için geçen süreyi kısalttığı yönünde yorumlanmıştır^[19]. Günümüze kadar erişkin hastalarda bildirilen en geniş grupta yapılan prospektif ve çok merkezli bir çalışma olan EuroSCAR (European Severe Cutaneous Adverse Reactions) çalışmasında farklı tedaviler tek başına destek tedavisiyle karşılaştırılmış ve erişkinlerde IVIG tedavisinin önerilmesini destekleyen yeterli veri olmadığına karar verilmiştir^[20]. Huang ve arkadaşları bugüne kadar TEN hastalarının IVIG tedavisiyle ilgili 136 çalışmayı incelemiş ve yayınladıkları meta-analizde, IVIG tedavisinin erişkinlerde mortaliteyi azaltıyor gibi görünmesine rağmen etkinliğini kesin olarak gösteren yeterli veri olmadığı sonucuna varmışlardır^[21]. Çocukluk çağında SJS ve TEN

olgularının IVIG ile tedavisiyle ilgili sonuçlar erişkin olgularına göre daha olumludur. SJS/TEN tanısı alan ve IVIG ile tedavi edilen yedi çocuk hastanın değerlendirildiği ve 28 çalışmanın gözden geçirildiği bir derlemede IVIG tedavisi başlandıktan sonra 24-48 saat içerisinde yeni cilt lezyonunun gelişmediği ve eski lezyonlarda da hızla iyileşmenin görüldüğü rapor edilmiştir^[1]. Üç günden uzun süreyle 0.5-1.0 g/kg/gün dozun en etkili doz olduğu, ancak yarı ömrü uzun olan ilaçlarla tedavi alırken SJS/TEN gelişen hastalarda klinik iyileşmeye rağmen IVIG tedavisi sonlandırıldıktan sonra hafif relapsların görülebileceği belirtilmiştir^[1]. SJS ve TEN tanısı alan çocuk hastalarda kullanılan tedavileri karşılaştıran bir meta-analiz çalışmasında çocuklarla ilgili rapor edilen olgu sayısının kısıtlı ve sonuçların değişken olduğu, bununla birlikte steroid ve IVIG tedavilerinin sonuçlarının iyi olduğu, sadece destek tedavisi alan hastalarda mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğu saptanmıştır^[22]. Huang ve arkadaşları meta-analizlerinde IVIG ile tedavi edilen çocuk hastaların prognozunun iyi olduğunu belirtmişlerdir^[21]. Ülkemizden de SJS/TEN tanısı alarak IVIG ile başarıyla tedavi edilmiş çocuk hastalar bildirilmiştir^[23-25].

SJS ve TEN nadir görülen mortalitesi yüksek hastalıklardır, özellikle TEN olgularında mortalite %30'a ulaşmaktadır^[26,27]. En önemli mortalite nedeni ise sepsistir^[28]. Son yıllarda TEN hastalarında mortalite riskini değerlendirmek için oluşturulmuş bir skorlama sistemi olan SCORTEN valide edilmiş ve klinik kullanımı da desteklenmektedir^[2]. Bu skorlama sisteminde hastaların yaşı, eşlik eden malign hastalık varlığı, vücut yüzey alanının tutulma yüzdesi, taşikardi varlığı, serum üre ve glukozunun yüksekliği ve serum bikarbonatının düşüklüğü değerlendirilmektedir. Toksik epidermal nekroliz olan olgumuzun SCORTEN skoru 2 idi, buna göre öngörülen mortalite oranı %12 idi. Bu hastalıklar, göz kapağı açıklığının azalması (lagofthalmus), körlük, pnömoni, pankreatit ve eklem kontraktürleri gibi ciddi morbiditelere de neden olabilmektedirler^[1]. Hastalarımız içinde

kaybettiğimiz hasta olmamakla birlikte TEN olan hastamızda lagoftalmus gelişmiştir.

Sonuç olarak, ağır kütanöz ilaç reaksiyonu görülen çocuklarda IVIG güvenle kullanılabilen bir tedavi gibi görünmektedir. Diğer tedavi yöntemleriyle etkinliğinin ve güvenliğinin karşılaştırılması ve SJS/TEN hastaların tedavisinde gerekli optimal dozun belirlenebilmesi için çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1430-6.
2. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:803-13; quiz 814-5.
3. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia; reports of two cases in children. *Am J Dis Children* 1922;24:526-33.
4. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.
5. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129: 92-6.
6. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
7. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994;102:28S-30S.
8. Shin HT, Chang MW. Drug eruptions in children. *Curr Probl Pediatr* 2001;31:207-34.
9. Tanaka M, Suda T, Haze K, Nakamura N, et al. Fas ligand in human serum. *Nat Med* 1996;2:317-22.
10. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
11. Paquet P, Pierard GE. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. *Am J Dermatopathol* 1997;19:127-32.
12. Charli-Joseph, Y, Lima G, Ramos-Bello D, Aguilar D, et al. Genetic association of IFN-gamma +874T/A polymorphism in Mexican patients with drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol Res* 2012.
13. Halevi A, Ben-Amitai D, Garty BZ. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. *Ann Pharmacother* 2000;4:32-4.
14. Schmidt D, Kluge W. Fatal toxic epidermal necrolysis following re-exposure to phenytoin: a case report. *Epilepsia* 1983;24:440-3.
15. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;351:1417-20.
16. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8:5.
17. Amato GM, Travia A, Ziino O. The use of intravenous high-dose immunoglobulins (IGIV) in a case of Stevens-Johnson syndrome. *Pediatr Med Chir* 1992;14:555-6.
18. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32.
19. Prins C, Vittorio C, Padilla RS, Hunziker T, Itin P, Förster J, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. *Dermatology* 2003;207:96-9.
20. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M, 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.
21. Huang YC, Li YC, Chen JJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2012;167:424-32.
22. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Lanquar A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18:e121-33.
23. Uysal Soyer O, Durmaz E, Akçören Z, Demirgüneş E, Şekerel BE. Toksik epidermal nekrolizis ve Steven-Johnson sendromunda intravenöz immünglobulin kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010;53:136-40.
24. Tezer H, Devrim İ, Kara A, Cengiz B, Seçmeer G. Adolesan kız hastada antibiyotik ilişkili toksik epidermal nekrolizis ve intravenöz immünglobulin tedavisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:254-8.

25. Turan H, Vatansever S, Özdemir Ö, Canitez Y, Sarıcaođlu H. Çocuklarda Steven's Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz. *Güncel Pediatri* 2008;6:104-10.
26. Choon SE, Lai NM. An epidemiological and clinical analysis of cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:734-9.
27. Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, Paliwal N, Shah H, Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. *J Postgrad Med* 2011;57:115-9.
28. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:763-75.