

## Olgu Sunumu

# Stevens-Johnson Sendromu/Toksik Epidermal Nekroliz ve İlaç Ateşi Birlikteliği olan Bir Olgu Sunumu

Mehmet KILIÇ<sup>1,a</sup>, Ömer GÜNBEY<sup>2</sup>, Fatma Betül GÜNBEY<sup>2</sup>, Erdal TASKIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

## ÖZ

Steven-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN), nadir görülen, ancak yüksek ölüm hızına sahip, genellikle ilaçlara karşı gelişen ve yaygın epidermal nekrozla giden, birbiri ile yakın ilişkili bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılır. Yaygın epidermis hasarının nedeni keratinositlerin apoptozisidir. Etiyolojisi genellikle ilaçlara bağlıdır. İlaçlar ya da metabolitlerinin hapten görevi görerek keratinositlerin yüzeyine bağlanması ve onları antijenik hale getirmesinin olayı başlattığı düşünülmektedir. Bu makalede, SJS tanısı konulan ve izleminde deri lezyonlarının özellikleri ile SJS/TEN overlap tablosuna dönüşen, tedavi ile şikâyetleri düzelen, daha sonra ilaca bağlı ateş şikâyeti gelişen 16 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur. Erken tanı ve şüpheli ilaç ya da ilaçların hemen kesilmesi tedavinin en önemli basamaklarından birisidir. Ayırıcı tanıya giren diğer tabloların ekarte edilmesi gerekir. Son yıllarda yerel ve sistemik tedavide kullanılan çok çeşitli seçeneklere rağmen destekleyici bakım halen en önemli ve etkili tedavi yaklaşımıdır. Bu yazıda SJS/TEN ve ilaç ateşi güncel literatur bilgileri ışığında klinik özellikleri, etiyopatogenez ve tedavisindeki gelişmelerle birlikte gözden geçirilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** İlaç Alerjileri, Stevens-Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz, İlaç Ateşi, Adolesan Dönem.

## ABSTRACT

### With Combination of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis and Drug Fever: A Case Report

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare, life-threatening conditions with a high mortality rate. SJS and TEN denote a group of disorders closely related to each other, characterized by extensive epidermal necrolysis and usually induced by drugs. Keratinocyte apoptosis is the main reason for widespread epidermal detachment. Its etiology usually depends on drugs. Drugs or their metabolites can act as a hapten after binding to the keratinocyte surface and initiate a cytotoxic immunological attack. In this article, a 16-year-old male patient diagnosed with SJS and turned into SJS/TEN overlap with the characteristics of skin lesions during the follow-up, whose complaints improved with treatment and later developed drug-related fever, is presented. Early diagnosis and withdrawal of suspected drugs are some of the most important steps in the treatment. SJS/TEN should be excluded from other diseases similar to SJS/TEN. Although various topical and systemic treatments have recently been used, supportive care is still the most important and effective therapeutic approach. This paper aimed to review clinical findings, with advances in etiopathogenesis and treatment of SJS/TEN and drug fever in light of current literature.

**Keywords:** Drug Allergies, Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, Drug Fever, Adolescent Period.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Kılıç M, Günbey Ö, Günbey FB, Taskin E. Stevens-Johnson Sendromu/Toksik Epidermal Nekroliz ve İlaç Ateşi Birlikteliği olan Bir Olgu Sunumu. Fırat Tıp Dergisi 20xx: xx (x): xxx.

**How to cite this article:** Kılıç M, Günbey Ö, Günbey FB, Taskin E. With Combination of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis and Drug Fever: A Case Report. Fırat Med J 20xx: xx (x): xxx.

**ORCID IDs:** M.K. 0000-0002-1089-1316, Ö.G. 0000-0002-8888-2954, F.B.G. 0000-0001-7057-8623, E.T. 0000-0001-6387-1741.

Steven Johnson sendromunun insidansı 2-6/1000.000, TEN'in insidansı ise 1-2/1000.000'dur. SJS ve TEN her yaşta görülmekle beraber dördüncü on yıldan sonra görülme sıklığı artmakta, kadınlarda erkeklere (kadın/erkek: 1,5/1) göre daha sık gözlenmektedir (1, 2). SJS ilk olarak 1922 yılında Stevens ve Johnson tarafından tanımlanmıştır (3). SJS, atipik hedef lezyon, eritemli makülopapüller ve vezikülobüllöz deri lezyonlarının yanı sıra epidermal ayrışma ve en az iki mukozal tutulumunun olduğu, sistemik semptomların eşlik ettiği, nadir görülen bir reaksiyonudur (4). Bugün için SJS ve TEN aynı aşırı duyarlılık reaksiyonunun farklı şid-

detteki birbirinin devamı olan tabloları olarak kabul edilir. Klinik ve histopatolojik bulgular açısından önemli oranda örtüşmeler olmakla birlikte, bu iki tablo arasında ana ayırım noktası hastalığa katılan vücut yüzeyi oranıdır (epidermisin ayrışması veya potansiyel ayrışma yüzdesi). Eğer tutulum %10'un altındaysa SJS, %30'un üzerindeyse TEN olarak kabul edilir. %10-30 oranında tutulum ise SJS/TEN geçiş olguları (SJS/TEN overlap) olarak değerlendirilir (5-8). Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olsa da ilaçlara bağlı Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunun rol oynadığı düşünülmektedir (6, 9). Büyük olasılıkla ilaçlar ya da

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Mehmet KILIÇ, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatri Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Tel: 0424 233 3555  
e-mail: drmkilic@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 29.09.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 02.02.2022

onların metabolitleri haptan rolü görerek keratinositlerin yüzeyine bağlanmakta ve onların antijenik hale getirmektedir. Hücre yüzeyine bağlanan ilaç veya metabolitleri MHC I molekülleri ve T hücreleri vasıtasıyla immün sistemi uyarması sonucunda, T hücreleri klonal olarak çoğalmakta ve keratinositlerde doğrudan ya da dolaylı apoptozu tetiklemektedir (6, 9). Keratinosit apoptozu epidermal ve subepidermal dokuyu etkileyerek bül oluşumuna neden olabilmektedir. Apoptozun tetiklenmesine Fas-Fas Ligand, granzim ve perforin ve TNF-alfa'nın önemli rol oynadığı düşünülmektedir (6, 9, 10).

İlaça bağlı ateş, ateşten sorumlu olabilecek altta yatan koşulların yokluğunda bir ilacın uygulanmasıyla ortaya çıkan alerjik bir reaksiyondur (11). Genellikle ateş, ilaç başladıktan 7-10 gün sonra ortaya çıkar, tedavi kesilinceye kadar devam eder ve sorumlu ilaç kesildikten sonra 24-72 saat içinde kendiliğinden normal sınırlara iner (12). Klinisyenlerin, ateşin nedenin saptanamadığı durumlarda ilaç ateşinden şüphelenmeleri önemlidir (11). İlaç ateşinin, eksik bildirim ve sık sık yanlış tanı nedeniyle gerçek insidans bilinmemektedir. Bununla birlikte, ateş ataklarının yaklaşık % 3-7'nin ve hastanede yatan ve ateş nedeni açıklanamayan vakaların da %10-15' nin ilaç ateşine bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Kadınların ve yaşlı bireylerin ilaca bağlı ateş geliştirmeye daha yatkın oldukları rapor edilmiştir (11, 13, 14). İlaç ateşinin oluş mekanizması için birkaç hipotez önerilmiştir. Bu hipotezlere örnek olarak, termoregülasyon üzerine ilaç etkisi, parenteral uygulamayı takiben bir komplikasyon, ilacın farmakolojik yanıtı, idiyosenkrazik yanıtlar veya ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu verilebilir. En muhtemel mekanizmanın ilaca bağlı antikorların aracılık ettiği bir immünolojik reaksiyon olduğu düşünülüyor (11, 14-17).

Bu olgu sunumunda, SJS'u tanısı konulan ve izleminde deri lezyonlarının özellikleri ile SJS/TEN overlap tablosuna dönüşen, tedavi ile şikâyetleri düzelen, daha sonra ilaca bağlı ateş şikâyeti gelişen 16 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Onaltı yaşında erkek olgu, üç gün önce gövdesinde başlayan yüz ve kollarına yayılan kaşıntılı, ağrılı, hassas deri döküntüleri ile başvurdu. Ek olarak, son iki gündür katı gıdalarla beslenme güçlüğü şikâyeti vardı. Öyküsünde bir ay önce çocuk romatoloji polikliniğine eklemelerde şişlik ve ağrı nedeniyle başvurduğu ve juvenil romatoid artrit tanısı konulup oral prednisolon ve azatiopurin tedavisi başlanıldığı öğrenildi. Yaklaşık iki ay önce iki haftalık oral ibuprofen ve indometazin kullanım öyküsü de mevcuttu. Ayrıca hasta döküntüleri başlamadan önce 2-3 gündür kiraz sapı ve ısırgan otu kaynatıp üç bardak içtiğini söyledi.

Fizik muayenede ateş: 36.8°C, nabız: 92/dakika, solunum sayısı: 15/dakika, TA: 110/70 mmHg. Genel durum orta, bilinci açık, Glasgow koma skoru:15 idi. Dermatolojik muayenede vücutta yaygın yer yer bir-

leşme eğiliminde, basmakla solmayan, kırmızı renkli, kaşıntılı, ağrılı, eritemli, makülopapüler döküntüler, ağız içinde ve dudakta eksudatif, kurutlu lezyonlar, dilde beyaz plakları mevcut idi (Resim 1a, b).



Resim 1a. Hastanın gövdesinde daha fazla yaygın olan birleşme eğiliminde eritemli, makülopapüler döküntüler.



Resim 1b. Dudakta eksudatif, kurutlu lezyonlar.

Laboratuvar testlerinde; lökosit sayısı: 12080 /mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 15 g/dl, hematokrit: % 48.3, ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume; MCV): 89.6

femtolitre (fL), eritrosit dağılım genişliği (*red cell distribution width*; RDW): %13.4, trombosit sayısı: 131000 /mm<sup>3</sup>, absolü nötrofil sayısı: 11410 /mm<sup>3</sup>, absolü lenfosit sayısı: 330/mm<sup>3</sup>, glukoz: 133 mg/dl, aspartat aminotransferaz (AST): 25 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 150 U/L, total protein: 6.7 g/dL, albümin: 4.6 g/dL, laktat dehidrogenaz (LDH): 210 u/L, gamma glutamil transferaz (GGT): 32 U/L, total bilirübin: 0.6 mg/dL, direkt bilirübin: 0.2mg/dL, üre: 26 mg/dL, kreatinin: 0.92 mg/dL, protrombin zamanı (PTZ): 13.8 sn, uluslararası normalleştirilmiş oran (international normalised ratio; INR): 1.16, sodyum: 134 mEq/L, potasyum: 4.7 mEq/L, kalsiyum: 8.65 mg/dL, magnezyum: 2.39 mg/dL, C-reaktif protein (CRP): 130 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR): 18 mm/h olarak ölçüldü. Anti Rubella IgM: negatif, CMV IgM: negatif, anti HIV: negatif, EBV-VCA IgM: negatif, EBV-EBNA IgM: negatif, EBV EBNA IgG: negatif, EBV-VCA IgG: negatif, HSV-1 IgM: negatif, HSV-2 IgM: negatif, mumps IgM: negatif, measles IgM: negatif, parvovirüs IgM: negatif, HBs Ag: negatif, mikoplazma IgM: negatif ve klamidyia pneumoniae IgM: negatif olarak ölçüldü.

Stevens-Johnson sendromu tanısı konulan hastanın kullandığı tüm ilaçları kesilerek 1mg/kg/gün metilprednisolon ve 1mg/kg/gün feniramin maleat infüzyonu başlandı. Ağız içindeki lezyonları için gliserin-novokain ağız bakımı ve burun lezyonları için nazal steroid başlandı. Ateşi olması üzerine kültürleri alındı. Disfaji ve odinofaji semptomu olan ve oral alımı iyi olmayan hastada mukozal tutulum olduğu düşünüldü ve total parenteral nütrisyon tedavisi verildi. Hastanın SJS'a bağlı deri ve mukozal semptomların ilerlemesi üzerine yatışının ikinci günü 1gr/kg/doz intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi başlandı. Cilt ve dudak lezyonları için vazelin ve serum fizyolojik emdirilmiş gazlı bez ile pansuman yapıldı. Hastanın ALT düzeyinin yaklaşık normalin üç katı kadar artması üzerine SJS'ye bağlı karaciğer tutulumu olabileceği düşünüldü. Hasta çocuk gastroenteroloji kliniği tarafından değerlendirildi ve izlem önerildi. Yatışının 6. gününde cilt ve mukozal bulgular ile birlikte ateşi olan hastanın kan, boğaz ve idrar kültürü gönderildi ve üreme olmadı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde CRP: 130 mg/L, ESR: 77 mm/sa, ferritin düzeyi: 485 ng/ml, fibrinojen düzeyi: 672 mg/dl olarak ölçüldü. Hasta çocuk hematoloji ve onkoloji bölümüne hemofagositik sendrom açısından konsülte edildi ve patoloji saptanmadı. Vakanın skrotal ve genital bölgesindeki seropürülan akıntılı lezyonları olması nedeniyle lokal mupirosin ve sistemik sultamisilin tedavisi başlandı. Hasta göz tutulumu açısından göz hastalıkları bölümü tarafından değerlendirildi ve suni gözyaşı damlası, antibiyotikli göz damlası ve pomadı önerildi.

Hastanın yatışının 8. gününde cilt lezyonlarında artış ve yer yer büller ve deride deskuamasyon başladı. Başlangıçta epidermal ayrışma oranı vücutunun %10'dan az olan ve SJS tanısı konulan hastada, daha sonra epidermal ayrışma oranı yaklaşık %10-30 arasın-

da olması nedeniyle SJS/TEN overlap tablosu düşünüldü. Vakaya tek doz 25 mg oral siklosporin verildi. Sistemik steroid tedavisine devam edildi ve 1gr/kg/dozdan toplam beş gün IVIG tedavisi verildi. Bu arada, hastada hiponatremi ve hipoalbuminemi komplikasyonları gelişti, iki kez sodyum defisit tedavisi, bir kez albümin tedavisi uygulandı.

Hastanın yatışının 15. gününde hastalık aktivitesi basıldı, yeni lezyon oluşmadı, vücuttaki lezyonlar solmaya ve soyulmaya başladı. Sistemik steroid (tedricen azaltılarak) ve nazal steroid tedavisi kesildi. Ancak hastanın yeniden ateş şikâyetinin başlaması üzerine tam kan sayımı, rutin biyokimya, CRP, Gruber-Widal, Rose Bengal, viral serolojik testleri yapıldı. Kan, boğaz, kan kültürleri alındı. Hastanın akciğer grafisi ve ekokardiyografik incelemesi normal idi. Nötropeni saptanan hastaya çocuk hematoloji ve onkoloji bölümünün önerisiyle iki gün granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisi verildi. Sultamisilin tedavisi kesilerek ampirik olarak meropenem tedavisi başlandı. Daha sonra kan kültüründe *Staphylococcus haemolyticus* üremesi üzerine vankomisin eklendi. Tedavisinin 22. gününde antibiyotik tedavisine rağmen hastanın yaklaşık beş gündür devam eden ateş şikâyetinin olması, karakteristik bir ateş eğrisinin olmaması, ancak hastanın genel durumu infeksiyon kökenli ateş tablosuna göre daha iyi olması, ateş yükselmesine rağmen nabızının normal sınırlarda olması nedeniyle ilaç ateşi tanısı düşünüldü. Hastanın tüm tedavileri kesildi ve ilaçların kesilmesinden sonraki 48-72. saatte hastanın ateşi normale döndü. Hasta yatışının 27. gününde hasta taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Steven Johnson Sendromu/Toksik Epidermal Nekroliz etyolojisinde çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Birinci sırada ilaçlar yer alır (%64), %5'inde alta yatan bir neden saptanamamıştır (1, 18). TEN etiyolojisinde ilaçlar daha fazla yer alır (%80-95). Yaklaşık 200 ilacın SJS/TEN gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1, 5, 19-21). İlaçlar dışında infeksiyonlar, aşılarda, kimyasallar, graft versus host hastalığı ve malign hastalıklar da (lenfoma, lösemi vb) SJS/TEN etyolojide rol alabilir (5, 10). SJS/TEN'in ikinci en sık sebebinin infeksiyonlar olduğu rapor edilmiştir. Viral infeksiyonların (herpes simplex virüs, kabakulak virüsü, varicella zoster virüs, coxsackie virus, influenza virus, Epstein Barr virus) ve daha az oranda bakteriyel infeksiyonlar da (*Mycoplasma pneumoniae*, A grubu beta hemolitik streptokok, rickettsia) SJS ve TEN gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (18, 20). Enfeksiyon etkenleri arasında en sık saptanan patojen *Mycoplasma pneumoniae*'dir (1, 6, 10, 18-21). Olgumuz başvurduğunda oral azatioprin ve prednisolon kullanıyordu. Ayrıca başvurdan iki ay önce, iki hafta süresince indometazin ve ibuprofen kullanım öyküsü de vardı. Viral ve bakteriyel serolojik testler negatif idi. Hastanın etiyolojisinde ilaçların sorumlu olduğunu düşündük. Ancak, predni-

zolonu şüpheli ajan olarak düşünmediğimiz için tedavide metilprednizolon infüzyonu başladık. Geriye kalan şüpheli ilaçlar olan azatioprin, ibuprofen ve indometazin idi. Literatür bilgileri ışığında en olası nedenin NSAİİ olabileceğini düşündük.

Steven Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz'e ait ilk belirtiler genellikle ilaç alımına başladıktan 4-14 gün sonra ortaya çıkmakla birlikte bu süre bazen 3-8 haftaya kadar uzayabilmektedir. Ancak daha önceden duyarlı hale gelmiş bir bireyin tekrar bu ilaçla karşılaşması durumunda döküntüler 1-2 gün içinde de çıkabilir (1, 2, 6). SJS/TEN aynı ilacın alımına bağlı olarak tekrarlayabilir. SJS/TEN genellikle grip benzeri semptomların görüldüğü prodromal dönem ile başlar. Prodromal dönem genellikle 1-14 gün arasında devam edebilir. Prodromal dönemde ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), burun akıntısı, baş ağrısı, atralji, miyalji, öksürük, halsizlik, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, gözde yanma ve kaşıntı görülebilir (1, 6). Olgumuzda şüpheli ilaçlar 3-6 hafta önce başladığı ve döküntü şikâyetlerinden 10 gün önce ateş, miyalji ve halsizlik gibi prodromal belirtilerin ortaya çıktığı öğrenildi. SJS/TEN'de prodromal belirtileri genellikle mukozal tutulum izler. Dudak, oral, farenks, göz, burun, alt solunum yolu (treka, bronşlar), gastrointestinal (ösofagus, mide- bağırsak), genitoüretal (üretra ve vajina) ve anal mukozalar tutulabilir. Mukozal lezyonlar ülsere olabilir (6, 9, 18). Orofarenks tutulumu hemen hemen tüm olgularda görülürken, göz tutulumu hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir. Dudaklar karakteristik olarak aşırı miktarda ve hemorajik özellikte krutlarla kaplıdır. Göz bulguları akut konjonktivitten korneal ülserasyon, perforasyon ve körlüğe kadar değişebilir (18). Diğer tutulan mukozal bölgelere bağlı ağrılı yutma, burun tıkanıklığı, burunda kabuklanma, nefes almada zorluk, idrar yapmada güçlük gibi semptomlar ortaya çıkabilir (1, 2, 6, 18). Olgumuzda dudakta karakteristik kurutlu lezyonlar vardı. Ayrıca, oral, nazal, göz, farenks mukozasında lezyonlar ve genital bölgede penis ve skrotal deride yoğun reaksiyon izlendi.

Steven Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekrolizde deri lezyonları önce göğüs bölgesinde başlar, daha sonra sırasıyla yüz, boyun, ekstremitelere yayılır ve genellikle dördüncü günde zirve yapar. Kol ve bacakların distal bölümü görece daha az tutulum gösterir; ancak, ayak tabanı ve avuçlar hastalığın erken dönem tutulum alanları olabilir. SJS/TEN'in karakteristik deri lezyonları; atipik hedef lezyonları ve ortası nekrotik eritemetöz maküllopapüler döküntülerdir (kızamık benzeri döküntü). Atipik hedef lezyonlar düz veya deriden kabarık, belirsiz bir sınır gösterir, genellikle ortası daha koyu ve dış tarafı daha açık iki daire şeklinde bazen merkezinde sıvı olan lezyonlardır. Maküllopapüler lezyonlar büllü veya bülsüz olabilir ve birleşme eğilimindedir. Daha sonra bülller oluşur ve bu da epidermin ayrışmasına yol açabilir. Deride hassasiyet de görülebilir. Döküntüler genellikle kaşıntılı değildir. (1, 2, 9, 10). Epidermis özellikle yüz, sırt ve omuz gibi bası alanlarında büyük tabakalar halinde ayrılır. Lezyonlar genellikle 2-8 hafta kadar sürer.

Hastalarda *Nikolsky bulgusu* pozitif saptanır. SJS/TEN hastalarında iç organ tutulumu olabilir (gastrointestinal, hepatik, pulmoner ve renal). GIS tutulumu ile karın ağrısı, diyare, kanama, melena, kolon perforasyonu ve hepatit gelişebilir. Solunum mukozasındaki ayrışma sonucu dispne, öksürük, respiratuvar distres sendrom, trakeit, bronkopnömoni ve pnömotoraks ortaya çıkabilir (1, 2, 6, 10). Olgumuzda döküntüler önce gövdesinde başladı, daha sonra yüz, boyun ve ekstremitelere yayıldı. Atipik hedef lezyonlar ve eritemli maküllopapüler döküntüler ve yer yer büllöz lezyonlar gelişti. Yüz, sırt ve omuz bölgesinde epidermiste soyulma gözlemlendi.

Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekrolizde ESR genellikle yükselmiştir ve orta derecede lökositoz saptanır. Hastaların küçük bir bölümünde ortaya nötrojeni kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir. Sıvı-elektrolit dengesizlikleri, mikroalbuminüri, hipoproteinemi, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipovolemik şok, böbrek yetmezliği, bakteriyemi, insülin direnci ve anemi gözlemlenebilir. Ancak genellikle bu laboratuvar bozukluklar ciddi boyutlarda değildir (6, 9, 18). SJS ve TEN olgularında özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* ile bakteriyel enfeksiyon, sepsis ve septik şok görülmektedir (1, 2). Uzun dönemde gelişecek komplikasyonlar arasında; tat bozukluğu, termoregülasyon bozukluğu, cilt rengindeki değişiklikleri (hipopigmentasyon, bazen de hiperpigmentasyon), cilt ve mukoz membranların kuruluşu, hiperhidroz, alopesi, mukozalarda striktürler, eklemelerde kontraktürler, el, ayak tırnaklarında ayrılma, kaş ve kirpiklerde dökülme, idrar yapma zorluğu ve genital anormallikler, fotofobi, görme bozukluğu sayılabilir (1, 2, 6, 9). Olgumuzun izlemi sırasında hiponatremi, hipotalbünemi, nötrojeni, ALT yüksekliği gelişti ve kan kültüründe *Staphylococcus haemolyticus* üredi.

Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz tanısı genellikle anamnez ve fizik muayene bulgularıyla klinik olarak konur. Deri hassasiyeti, mukozal tutulum, atipik hedef lezyonlar, gevşek ve büyük büller, *Nikolsky pozitifliği* SJS/TEN için önemli ipuçlarıdır. Bununla birlikte tanı histopatolojik olarak doğrulanabilir (7, 9, 22). Ayırıcı tanıda eritema multiforme, eritema multiforme major, akut generalize ekzantematöz püstülozis, kızamık, ilaca bağlı maküllopapüler döküntüler, ilaç hipersensitivite sendromu, jeneralize fiks büllöz ilaç erüpsiyonları, stafilakoksik haşlanmış deri sendromu, ödematöz eritrodermi, paraneoplastik pemfigus, eksofoliyatif dermatit, toksik şok sendromu, Kawasaki hastalığı, akut graft versus host hastalığı, fiziksel ve kimyasal yaralanmalar yer alır (7, 9, 22). Olgumuzda anamnez, atipik hedef lezyon, eritemli maküllopapüler döküntü varlığı, dört ayrı mukozal tutulum, *Nikolsky pozitifliği* ve dudakta karakteristik kurutlu lezyonların varlığı ile SJS tanısı düşünüldü.

Steven Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz için halen görüş birliğine varılmış kesin tedavi protokolü bulunmamaktadır. Buna karşın, hastalığın ciddiyeti, akut seyri ve komplikasyonları nedeniyle

randomize kontrollü çalışma yapılamamaktadır (6, 22). Detaylı bir hikâye alınarak şüpheli ilaçlar saptanmalı ve yüksek risk taşıyanlar hemen kesilmelidir (en şüpheli ilaç döküntüden önceki üç hafta içinde başlanandır). Destekleyici tedavide; sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, vücut ısısı kontrolü, beslenme desteği, yara bakımı, infeksiyondan korunma, gerektiğinde debridman uygulanması, göz bakımı, ağrı ve anksiyetenin kontrolü (morfin gibi analjezikler ve diazepam gibi trankilizanlar kullanılabilir) yer almaktadır (9, 18, 22, 23). SJS/TEN'in temelinde immünolojik ve sitotoksik mekanizmaların olması nedeniyle antiinflamatuvar, immünmodülatör ve immünsüpresif ilaçlar hastalığın erken dönemde kullanılmıştır. Bunların arasında; sistemik kortikosteroidler, İVİG, siklosporin (3-5 mg/kg/gün), siklofosomid (i.v/oral 300 mg/gün), anti-tümör nekroz faktörü (infliksımab) ve daha az oranda plazmaferez ile hemodiyaliz gibi yöntemler sayılabilir (4, 22-24). Kortikosteroidlerin SJS ve TEN tedavisindeki yeri hala tartışmalıdır. Ancak, erken dönemde kısa süreli olarak prednizolon (1-2 mg/kg/gün, 3-5 gün) kullanımının mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkisi yoktur (4, 6, 18, 23, 24). Benzer şekilde, SJS ve TEN hastalarında İVİG verilirken verilmemesi konusunda görüş birliği olmadığı gibi, hangi dozda ve kaç gün verilmesi gerektiği konusunda da görüş birliği yoktur. Ancak bazı çalışmalarda, İVİG kullanımının morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. İVİG çeşitli dozlarda kullanılmakla birlikte 1-3 g/kg/gün 3-5 gün en sık kullanılan dozudur (23, 24). Olgumuzda tedavide ilk basamak olarak hastaya 3-4 hafta önce başlanan ilaçlar kesildi ve destek tedavisi başlandı. Ayrıca olgumuzda tedavide metilprednisolon ve beş gün IVIG tedavisi verilmiştir. Ayrıca tek doz siklosporin tedavisi de uygulandı.

Çeşitli farmakolojik ajanlar ilaç ateşine neden olabilir. Bununla birlikte, en sık karşılaşılan ilaçlar antibiyotikler, anti epileptikler, antiaritmikler ve diğer kardiyak ajanlardır (13, 15). Ayrıca diüretikler, laksatifler, sedatifler, H2 blokerler, antihipertansifler, dopamin ve ağrı tedavisinde kullanılan narkotik ilaçların da ateş neden

olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında en sık neden olarak antibiyotikler bildirilmiştir. Antibiyotiklerden en sık beta laktamlar (monobaktamlar ve karbapenemler hariç) ve sülfonamidler (trimetoprim/sulfametoksazol) ilaç ateşine neden olsa da antiviral, antiparaziter, antifungal ilaçlarla da tetikleyebilir (13, 15). İlaç ateşi genellikle ilacın başlangıcından 7-10 gün sonra görülse de herhangi bir zamanda da (7-35 gün) ortaya çıkabilir (15-17). Ancak bu süre ilacın türüne göre değişmektedir (20). Sorumlu ilaca yeniden maruz kalma durumunda birkaç saat içinde ateş yeniden yükselir (11, 12, 14). Olgumuzda vankomisin başladıktan üç gün sonra ateş şikâyetleri başladı. Ateş yükselmeleri vankomisin infüzyonunun yapıldığı saatlere denk gelmekteydi. Hastada ilaç ateşi tanısı konulduktan sonra şüpheli ilaç olan vankomisin kesildikten 48-72 saat sonra hastanın tekrar ateşi yükselmemiştir. Ek olarak, olgumuzun karakteristik bir ateş eğrisinin olmaması, hastanın genel durumu infeksiyon kökenli ateş tablosuna göre daha iyi olması nedeniyle ilaç ateşi düşünüldü. SJS/TEN tablosunda da ateş görülebilir. Ancak SJS/TEN tablosunda ateş ya prodromal dönemde ya da makülopapüler döküntüler ile eş zamanlı görülür ve hastalığın aktivitesi bitince kaybolur. Ayrıca SJS/TEN ve DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) gibi reaksiyonlarda şüpheli ilaç kesilince ateş hemen normale gelmez. Hastamızda SJS/TEN aktivitesi bittikten yaklaşık 5-7 gün sonra hasta antibiyotik kullanırken ateş şikâyeti ortaya çıktı. Bu nedenle hastada ikinci bir ilaç reaksiyonu geliştiği düşünüldü ve ilaç ateşi tanısı konuldu.

Sonuç olarak, SJS/TEN çocukluk çağında nadir olmakla birlikte, ciddi ve ölümcül bir reaksiyonudur. Şüphelenilen ilacın hemen kesilmesi, yara bakımı, gerekli destek tedavilerinin verilmesi ve immünsüpresif tedavilerin erken başlanması mortalite ve komplikasyon oranlarının azaltılması için çok önemlidir. Ayrıca, diğer bir ilaç reaksiyonu olan ilaç ateşinin tanınması klinik açıdan önem taşır. Çünkü erken tanı konulmaz ise, hastanede yatışın uzamasına ve gereksiz tetkik ve tedavilerin yapılmasına neden olmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin Mİ, Kimyai-Asadi A. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Medicine* 2008; 40: 129-38.
2. 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.
3. Stevens AM, Johnson PC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmica: report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922; 24: 526-33.
4. Auyeung J, Lee M. Successful Treatment of Stevens-Johnson syndrome with Cyclosporine and Corticosteroid. *Can J Hosp Pharm* 2018; 71: 272-5.
5. 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: 92-6.
6. Belver MT, Michavila A, Bobolea I, Feito M, Bellón T, Quirce S. Severe delayed skin reactions related to drugs in the paediatric age group: a review of the subject by way of three cases (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and DRESS). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 83-95.
7. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 28-30.
8. Kangal H, Gülez P, Hekimoğlu Ü, Hizarcıoğlu M. Toxic epidermal necrolysis-Stevens Johnson overlap syndrome: A case report. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 2012; 2: 32-5.
9. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013; 98: 998-1003.
10. Yang SC, Hu S, Zhang SZ et al. Corrigendum to "The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in China". *J Immunol Res* 2018; 2018: 4154507.
11. Hanson MA. Drug fever. Remember to consider it in diagnosis. *Postgrad Med* 1991; 89: 167-70.
12. Johnson DJ, Cunha BA. Drug Fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 85- 91.
13. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: A critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med* 1987; 106: 728-33.
14. Lipsky BA, Hirschmann JV. Drug fever. *JAMA* 1981; 245: 851-4.
15. Patel RA, Gallagher JC. Drug Fever. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 57-69.
16. Demircioğlu F, Öztürk Y, Ünal N, Köse S, Kahraman Ö. Answer: Drug Fever. *SSK Tepecik Hast Derg* 2004; 14: 137-8.
17. Mackowiak PA. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. *Am J Med Sci* 1987; 294: 275-86.
18. Harr T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 1-11.
19. Ordoñez L, Salgueiro E, Jimeno FJ, Manso G. Spontaneous reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with antiepileptic drugs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2732-7.
20. Çekiç Ş, Camtez Y, Sapan N. Evaluation of the patients diagnosed with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a single center experience. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51: 152-8.
21. Kılıç M, Taşkın E, Bulut M, Sarı Y, Aktaş G. A Case of Stevens-Johnson Syndrome Triggered by Combined Use of Lamotrigine and Valproic Acid. *Fırat Tıp Dergisi* 2010; 15: 101-3.
22. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 83: 347-52.
23. 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.
24. Prins C, Kerdel AF, Padilla RS, et al. TEN IVIG Study Group. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.