

Şiddetli Toksik Epidermal Nekroliz Vakalarının Tedavisinde Suprathel ile Allogreft Karşılaştırması

Andrew J. Lindford a,* , Ilkka S. Kaartinen a, Susanna Virolainen b, Jyrki Vuola a

^a Helsinki Üniversitesi Hastanesi, Plastik Cerrahi Bölümü, Helsinki, Finlandiya

^b Helsinki Üniversitesi Hastanesi, Pataloji Bölümü, Haartman Enstitüsü, Helsinki, Finlandiya

MAKALE BİLGİSİ

1. Giriş

Toksik Epidermal Nekroliz (TEN), nadir görülen ancak potansiyel olarak hayatı tehdit eden ve genellikle mukokütanöz döküntü ve sistemik yayılımla sonuçlanan ilaca bağlı bir cilt bozukluğudur. TEN, genel olarak, epitelyal hücrelere karşı gelişen bağışıklık sisteminin düzensiz reaksiyonu olarak değerlendirilmektedir. TEN ilk olarak Alan Lyell [1] tarafından tanımlanmış ve bu sebeple Lyell hastalığı veya sendromu olarak bilinmektedir. Stevens-Johnson sendromu (SJS) ile yakından bağlantılı olup her iki duruma da aynı hastalık prosesinin sebep olduğu değerlendirilmektedir. SJS 10% epidermal kayıp olan durumları TEN ise 30%'dan daha fazla epidermal kaybı temsil eder. Bu rakamların arasında kalan durumlar ise SJS-TEN olarak sınıflandırılır. Klinik olarak her iki durumda hızlı yayılarak epidermal ayrılma ve döküntüye dönüşebilen akut maküler büllü eritematöz bulguları vardır. Hafif sürtünme ile dış deri katmanının soyulması (Nikolsky) her iki durumda da görülmektedir [2]. Hastalığın SCORTEN şiddeti TEN hastalarında ölüm oranının tahminine yardımcı olabilmektedir[3]. Su, elektrolit ve protein kaybıyla sonuçlanan ve genellikle geniş alana yayılmış epidermal bozukluklar sebebiyle bu hastaların erken dönemde yanık ünitesine yatırımları konusunda fikir birliği vardır[1].

Hali hazırda standart tedavi yöntemi bulunmamakla beraber, gerçekleştirilecek tedavi multidisipliner anlayışta, erken teşhis, şüphelenilen ilacın bırakılması, destekleyici tedavi ve uygun yara bakımı seçilerek yapılmalıdır. Literatürde birçok spesifik farmakolojik terapi belirtilmekte ancak yine de genel konsensüs ve delil yetersizliği bulunmaktadır. Ancak, topikal yara bakımı, bu durumlarda, genel tedavinin ayrılmaz bir parçasını teşkil eder. Epidermal kayıplar gözlenen bölgeler

kısmi kalınlıkta yanıklarla karşılaştırılabilmektedir, ve bu tip durumlarda kullanılmak üzere birçok değişik yara örtüleri piyasa da bulunmaktadır. Halihazırda, bu durumlarda en verimli ve uygun ürünün hangisi olduğuna ilişkin bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Suprathel (PMI Polymedics Innovations GmbH, Almanya), piyasaya yakın zamanda tanıtılmış bir epidermal doku eşdeğeridir. Bileşeninde sentetik polilaktit ko-polimeri, trimetilen karbonat ve e-kaprolakton bulunan ürün, kısmi kalınlıkta yanıklarda ve split kalınlıkta deri greft donör sahalarda kullanılmaktadır. ürünün, yanık ve donör sahalarda acıyı azalttığı ve donör sahalarda konvansiyonel açık metot'a göre eksudasyonu azalttığı rapor edilmiştir[4,5]. Suprathel'in stafilokoksal haşlanmış deri sendromu[6] ve infantlarda görülen TEN'de kullanımına ilişkin iki rapor bulunmaktadır. Ancak, allogreftler(kadavra), TEN'de ve yanıklardaki kullanımına ilişkin çok yönlülüğü ile iyi bilinmektedir [8-10].

Bu rapor, şiddetli TEN vakasında Suprathel ve Allogreft deneyimlerimizi aktarmaktadır.

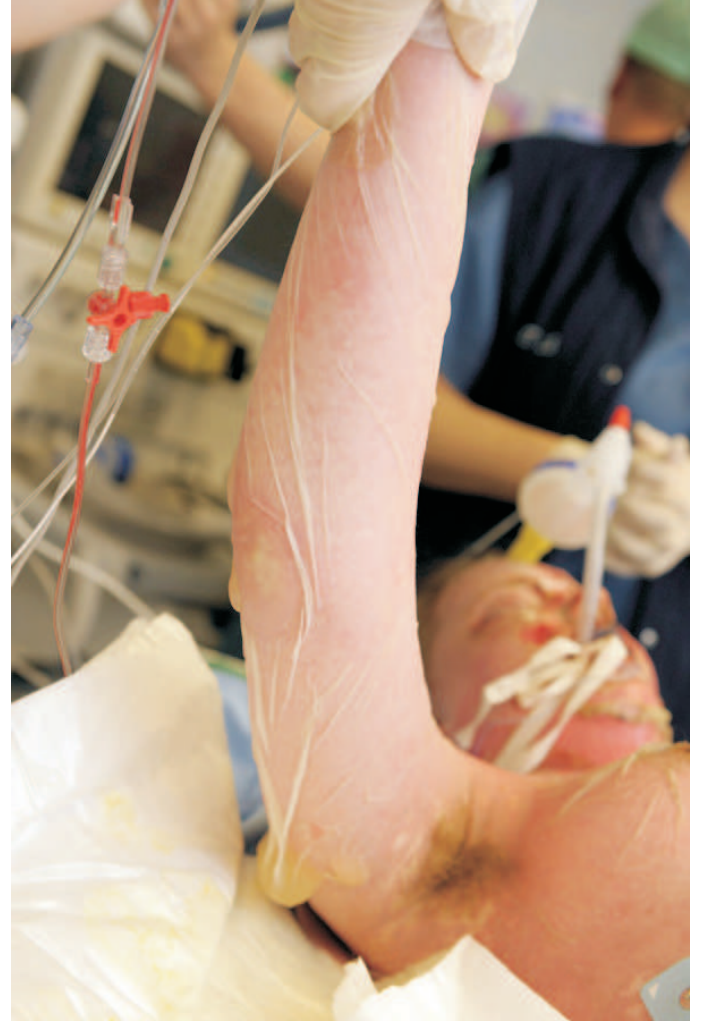
2. Vaka raporu

Depresyon geçmişi bulunan 17 yaşında kadın hasta TEN teşhisi ve vücudunun (TBSA) 80%'sini kaplayan büllü epidermal ayrılmalarla hastanemiz genel yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Bu durum meydana gelmeden iki buçuk hafta önce bipolar bozukluk teşhisi üzerine lamotrigine tedavisine başlanmıştır. Yatışında pireksial durumda olan hastada SCORTEN skoru 2 (beklenen ölüm oranı 12.2%) olarak ölçülmüştür. Çevresel olarak bileklerden omuzlarına kadar kollarında, gövdesinde, yüzünde, ense ve kafa derisinde, perineal bölgede, ayak bileklerinden kasıklarına kadar tüm bacaklarda simetrik eksfoliyasyon görülen hasta 2nci günde yanık ünitesine transfer edilmiştir. Klinik olarak bu

lezyonlar "Nikolsky" işaretlerini göstermekteydi (Şekil 1). Ayaklarda, ellerde, kalçalarda ve dirseklerde ayrılmalar bulunmaktaydı. Aynı zamanda, berrak konjunktivit ile orta seviyede optalmolojik kontaminasyon ve orofaringel mukozada da etkileşim görülmüştür. İntravenöz sıvı desteği ile birlikte nanogastrik beslemeyle uygun opioid analjezi'ye başlandı. Aynı zamanda düşük moleküler ağırlıklı herparin antibiyotik profilaktik tedavisine başlandı.

Üçüncü günde, genel anestezi altında etkilenen bölgeler fırça, makas ve forseps kullanılarak temizlendi. Debride edilen bölgeler salinle temizlendi ve müteakiben tüm sağ kol, sağ bacak ve gövdeye çevresel olarak Suprathel uygulandı. Bundan sonra Suprathel parafinli tülle kaplandıktan sonra steril bandaj ile sarıldı. Doku bankamızdan alınan meş edilmemiş allogreft dokular (gliserolize deri) ise tüm sol ekstremitelere ve yüze uygulanmıştır. Allogreftler stapler ile sabitlendikten sonra aynı şekilde parafinli tül ile kaplandıktan sonra kuru gazlı bez ile sarılmıştır[9]. Sağ kalçadan 4mm çapında biyopsi alınmış ve gözlere de oftalmologlar tarafından müdahale edilmiştir.

Debridmanı müteakiben oral mukozadaki ağrı sebebiyle hasta entübe kalmıştır. Üç gün boyunca hastaya damardan imünoglobulinler verilmiş ve aynı zamanda da kısa süreli steroid tedavisi uygulanmıştır. Altıncı günde ateş ve inflamatuvar ibareler sebebiyle damar yoluyla antibiyotik (meropenem) verilmiştir. Birkaç gün sonra hastanın durumu stabil hale gelmesi



Şekil 1 - Debridman esnasında sağ üst ekstremitede Nikolsky emareleri

ve inflamatuvar belirtilerin azalmasıyla dokuzuncu günde ekstübe edilmiştir. Yapılan biyopsi, epidermodermal kesişimde bariz epidermal kayıplarla TEN bulgularını desteklemiştir (Şekil 4).

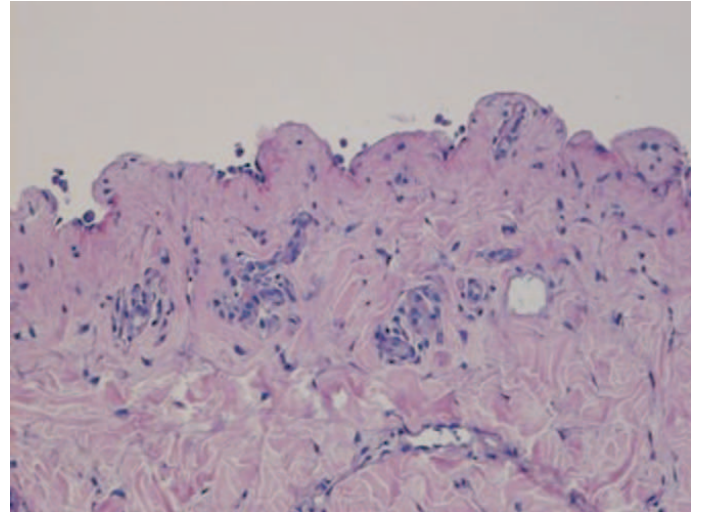


Şekil 2 - Suprathel application



Şekil 3 - Yüz bölgesine allogreft uygulaması

Yaradan alınan sürüntü örneklerinde de pozitif mikrobiyolojik izlere rastlanmamıştır. Yara örtüleri enfeksiyon belirtilerine karşı günlük olarak kontrol edilmiştir. Allogreft ile kaplanmış sol ekstremitelerde daha çok eksudasyon görülmüş ve dış sargıların her birkaç günde bir değiştirilmesi gerekmiştir.



Şekil 4 - TEN'de epidermodermal kesişmede nekrotik epidermin dermisten ayrılması.

Suprathel ile tedavi edilen bölgeler bunun aksine örtü değişimi gerektirmemiştir. Bu zaman zarfında hasta Suprathel ile kaplanan alanlarda ağrıdan şikayet etmemiş ancak allogreft kaplı alanlarda hareket esnasında ağrı olduğunu belirtmiştir. 12 gün sonra ameliyathane ortamında genel anestezi altında tüm örtüler çıkarılmıştır. Suprathel ile tedavi edilen alanların neredeyse epitelize olduğu (95%) görülmüştür (Şekil 5). Allogreft ile tedavi edilen alanlarda, allogreftin dokulara uyum sağladığı görülmüş ancak bazı alanların iyileşmediği ve daha ileri yara bakımı gerektirecek şekilde yapışmalar olduğu gözlenmiştir (Şekil 6). Suprathel ile tedavi edilen ve iyi bir şekilde iyileşme gösteren sağ üst baldırdan ve allogreftle tedavi edilen sol koldan 4mm biyopsi



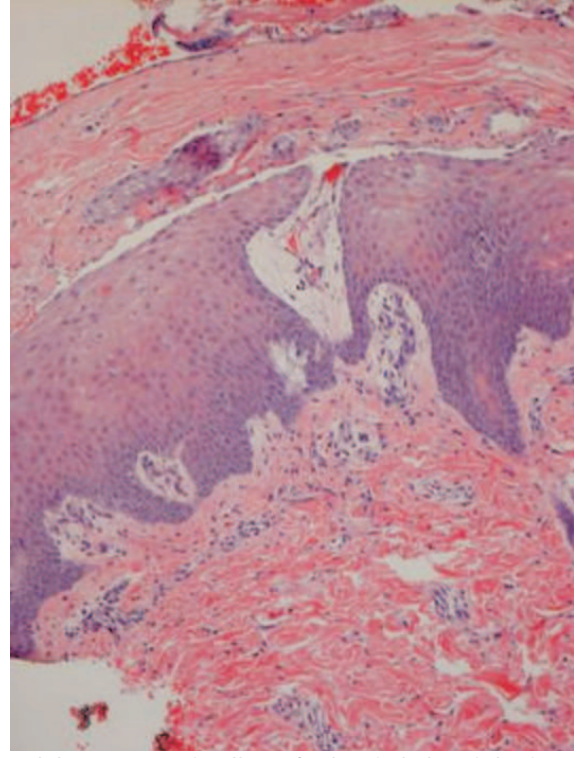
Şekil 5 - 12 günün sonunda sağ koldaki iyileşmeyi müteakiben Suprathel kendiliğinden çıkmıştır.



Şekil 6 - Suprathel ile tedavi edilen sağ bacak ve allogreft ile tedavi edilen sol bacak

alınmıştır. Histoloji sonuçlar göstermiştir ki, Suprathel ile tedavi edilen alanlarda normal iyileşme gerçekleşmiştir (Şekil 7). Allogreft ile tedavi edilen alanlarda da iyileşme normal olarak gerçekleşmiş, ancak tek bir fark olarak derinin epidermal granüler katmanının olmadığı görülmüştür (Şekil 8).

Suprathel alanları 3 haftada, daha fazla örtü kullanımı gerektirmeyecek şekilde iyileşmiştir. Allogreft alanlarında, ekstremitelerde ve yüzde, greftlerin deriye sıkı bir şekilde tutunduğu ve ek yara bakımı gerektiren alanlar olduğu görülmüştür. Bu allogreft



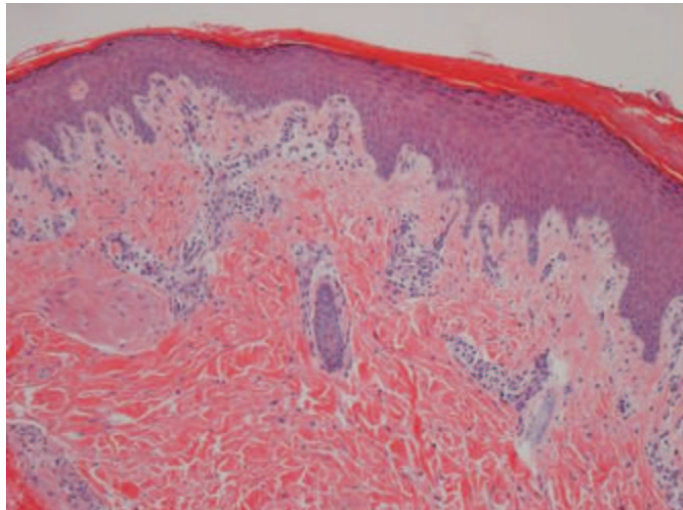
Şekil 8 - 12. günde allogreft altında kalan dokuda eksik epidermal granüler tabaka.

olduğu şekilde bırakılmıştır (Şekil 9). Hasta dördüncü hafta sonunda taburcu edilmiş ancak sineşi formasyonundan kaynaklanan lakrimal drenaj tıkanıklığı sebebiyle optalmolojistler tarafından takibine devam edilmiştir.

3. Tartışma

TEN tedavisinde en önemli nokta, duruma sebebiyet veren medikasyonun derhal kesilmesi ve hastanın tedavisine bir yanık ünitesinde devam edilmesidir. Bu durumda, TEN oluşumuna sebebiyet veren faktörün, bipolar bozukluklarda da kullanılan, bir anti-epileptik ilaç olan ve iki hafta önce kullanılmaya başladığı bilinen lamotrigine olduğu düşünülmektedir. Lamotrigine kullanımına, kötüye giden semptomlarla beraber baş gösteren vezikül oluşumlarının görülmesiyle beraber, hastanın servise yatırılmasından 3 gün önce son verilmiştir. Steroidlerin, immüno supresantların ve/veya immunoglobulinlerin net rolü bilinmemektedir[2]. Ancak yara bakımı bu hastanın tedavisinde temel anlayışı teşkil etmektedir. Debridmanı müteakiben ortaya çıkan dermis tabakasının, epitelizasyonu başlatılmak ve enfeksiyondan korumak amacıyla kapatılması gerekmektedir.

Geçici deri eşdeğeri, enfeksiyondan koruma ve epitelizasyon için gerekli ortamı oluşturmak için geçici yara kapama görevi görmektedir. İdeal bir



Şekil 7 - Suprathel ile normal iyileşme



Şekil 9 - 3. haftada allogreft kalıntıları sol kola yapışmış durumda

geçici deri eşdeğeri, iyi yapışma, nem geçirgenlik, enfeksiyon kontrolü, konfor, fiziksel uyumluluk, saydamlık, non-toksik, uzun raf ömrü, dayanıklılık, maliyet etkinlik, kolay erişilebilirlik ve kullanım kolaylığı gibi özelliklere sahip olmalıdır.

Suprathel (PolyMedics Innovations GmbH), yukarıda belirtilen kriterlerin bir çoğunu sağlayabilen sentetik emilebilir geçici bir epidermal deri eşdeğeri. DL-laktit ve caprolakton esaslı kopolimerden oluşmaktadır. Son yıllardaki Suprathel kullanımlarımızda, ürünün öne çıkan özellikleri olan acıyı azaltması, pansuman sayılarını azaltması ve yara iyileşmesini fark edilir şekilde hızlandırmasını gözlemlemiş bulunmaktayız [11].

Suprathel'i aynı zamanda problemlerle iyileşme süreci yaşayacağını tahmin ettiğimiz hastalarda donör sahalar üzerinde de kullanılmaktadır.

Bu TEN vakasında, Suprathel uygulaması allogreft'e göre daha kolay gerçekleştirilmiştir; kağıt benzeri materyal yara yüzeyine kolayca uyum sağlayarak kolayca yapışarak, ek fiksasyona gerek duyulmamıştır.



Şekil 10 - 4 hafta sonunda Suprathel ile tedavi edilen bölgelerin daha iyi kozmetik sonuç verdiği görülmektedir.

Bunun aksine, allogreft materyali köşelerden içe doğru kıvrılma eğilimi, staplerle sabitleme ihtiyacı ve daha küçük ebatlarda (ortalama 5cm x 10 cm) olması sebebiyle daha vakit alan ve zor bir uygulama olmuştur. Suprathel kullanılan alanlarda çok daha az eksudasyon olmuş ve bu da dış sargıların daha seyrek değiştirilmesine olanak sağlamış ayrıca allogreft oranla uygulama alanlarında daha az acı gözlemlenmiştir. Suprathel uygulanan alanlar allogreft uygulanan alanlara nazaran (14-21 gün) genel değerlendirmeye göre daha hızlı iyileşmiştir (< 12 gün). Suprathel ile iyileşen epitelyum'un kozmetik sonuçlarının allogreft'e göre üstün olduğu görülmüştür (Şekil 10). Allogreft ile tedavi edilen alanlardaki epidermal granül tabaka eksikliğinin nihai epidermal matürasyonu negatif yönde etkilediği mümkündür (Şekil 8). Buna ek olarak, allogreftle tedavi edilen yüz bölgesinde, daha sonradan dermabrazyon işlemi gerektirecek şekilde bazı bölgelerde yapışma görülmüştür.

Suprathel, genel olarak değerlendirildiğinde, kullanıma hazır bir materyal olup daha uzun bir raf ömrüne sahiptir. Ünitimize ait kendi doku bankamız bulunmasına rağmen, birçok ünite bu imkana sahip değildir.

Suprathel'in maliyeti, büyük alanlar kaplanması durumunda potansiyel olarak caydırıcı olabilmesine rağmen, ünitemizin kullandığı allogreftlerden daha ucuzdur. Maliyet anlamında, daha az sargı değişimi gerektirmesi ve aynı zamanda erken iyileşmeyi sağlaması dengeleyici faktörler olabilmektedir.

Aynı zamanda S uprathel'in Acticoat (S&M, UK) ve Aquacel AG'ye (Convatec Inc., ABD) oranla (In Vitro) daha üstün antiseptis özellikleri olduğu rapor edilmiştir, ve bu durum da geniş TEN alanlarında kullanılmak üzere faydalı bir özelliktir[12]. Suprathel ile gerçekleştirdiğimiz bu olumlu çalışmaya rağmen, birçok yanık vakası ve TEN'in de içinde olduğu yanık benzeri vakalarda kendi doku bankamızdan sağladığımız allogreftleri kullanmaktayız. Allogreft, TEN tedavisinde iyi bir seçenek olması dışında, çok yönlü ve güvenilir bir geçici deri eşdeğeridir [9]. Allogreftle tedavi edilen alanların geneli 3 hafta sonunda iyileşmesine rağmen bazı alanlarda allogreftten kaynaklanan derin dermal kalıntılar iyileşmekte olan epidermise gömülerek daha ileri yara bakımı gerektirmiştir.

Suprathel kullanımımız bu tek vaka ile kısıtlı olmasına rağmen, hastalık seyirinde istikrarlı olan eşit derinlikteki geniş simetrik alanlarda belirlediğimiz karşılaştırmalı farklılıklar önem arz etmektedir. Bu sebeple, Suprathel'in TEN tedavisinde Allogreft'e göre üstün olduğunu rahatlıkla söyleyebiliriz.

Lamotrigine gibi anti-epileptik ilaçların TEN veya SJS sendromlarını tetikledikleri bilinmektedir. Kullanıcılarda bu durumların görülme riskinin az olmasına rağmen, yeni kullanıcılarda ilk iki aylık tedavi süresinde ortalama risk 10000 kullanıcı içerisinde 1-10 olarak tahmin edilmektedir [13].

Bu tip ilaçları yazan doktorların potansiyel olarak hayatı tehdit edebilecek bu durumlara karşı eğitilmeleri desteklenmelidir.

Sonuç olarak, Suprathel'in TEN vakalarında kullanımı allogreftinlerin konvansiyonel olarak kullanımına göre daha elverişlidir. Suprathel'in kullanımı kolay olup, daha az eksudasyonla daha seyrek sargı değişimi sağlar, aynı zamanda acıyı azaltır ve daha erken epitelizasyon sağlar. Histolojik analizler allogreft uygulanan bölgelerdeki epidermal granüler yapının eksikliğini ortaya koymuştur.

REFERANSLAR:

1. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF et al. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2001;108:1162–1168.
2. Lohmeier K, Megahed M, Schulte KW et al. Toxic epidermal necrolysis in a premature infant of 27 weeks' gestational age. *Br J Dermatol* 2005;152:150–151.
3. Picard E, Gillis D, Klapholz L et al. Toxic epidermal necrolysis associated with Klebsiella pneumoniae sepsis. *Pediatr Dermatol* 1994;11:331–334.
4. Scully MC, Frieden IJ. Toxic epidermal necrolysis in early infancy. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:340–344.
5. HawkRJ, Storer JS, DaumRS. Toxic epidermal necrolysis in a 6-week-old infant. *Pediatr Dermatol* 1985;2:197–200.
6. de Groot R, Oranje AP, Vuzevski VD et al. Toxic epidermal necrolysis probably due to Klebsiella pneumoniae sepsis. *Dermatologica* 1984;169:88–90.
7. Uhlig C, Rapp M, Hartmann B et al. Suprathel—an innovative resorbable skin substitute for the treatment of burn victims. *Burns* 2007;33:221–229.