



T.C

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA
SAPTANAN OTOİMMÜN BÜLLÖZ HASTALIKLAR**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Egemen UÇAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet HARMAN

DİYARBAKIR - 2021



T.C

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA
SAPTANAN OTOİMMÜN BÜLLÖZ HASTALIKLAR**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Egemen UÇAN

DİYARBAKIR - 2021

TEŞEKKÜR

Başta tezimin yazımında ve değerlendirmesinde bilgi ve tecrübeleri ile bana 1şık tutan danışman hocam Prof. Dr. Mehmet HARMAN'a, uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa ARICA, Prof. Dr. Derya UÇMAK ve Prof. Dr. Bilal SULA'ya şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan doktor arkadaşlarıma, her anlamda bana çok destek olan klinik hemşiremiz, kıymetli dostum Deniz BAŞOL'a, dermatoloji anabilim dalı hemşire ve personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, tüm tıp eğitimim ve asistanlığım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Egemen UÇAN
DİYARBAKIR-2021

ÖZET

Giriş ve Amaç: Otoimmün büllöz hastalıklar (OBH) deride ve/veya mukozalarda bulunan çeşitli otoantijenlere karşı otoantikörlerin oluşması sonucunda klinik olarak başta oral mukoza olmak üzere mukozalarda ve/veya deride vezikülobüllöz lezyonlarla karakterize nadir görülen bir grup hastalıktır. Bizim amacımız bir yıllık süre zarfında dermatoloji polikliniğine başvuran ve/veya dermatoloji kliniğine kabul edilen hastalarda saptanan yeni tanı almış tüm otoimmün büllöz hastalıkları sayı ve oran olarak tespit etmektir. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yer alan referans merkezlerden biri olarak kabul edildiğinden yürüttüğümüz bu çalışma ile Diyarbakır ve çevre illerde otoimmün büllöz hastalıkların yıllık insidansı ve epidemiyolojisi hakkında bilgi edinilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 4 Mayıs 2020-4 Mayıs 2021 tarihleri arasındaki bir yıllık periyotta Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve/veya dermatoloji kliniğinde yatarak tedavi gören, yaş sınırlaması ve herhangi bir dışlama kriteri olmaksızın ilk kez otoimmün büllöz hastalık tanısı almış, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan toplam 52 hasta değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışma ile belirtilen süre zarfında ilk kez otoimmün büllöz hastalık tanısı alan toplam 52 hasta değerlendirildi. Hastaların 27'sinin kadın (%51,9), 25'inin erkek (%48,1) ve yaş ortalamalarının $52,67 \pm 25,262$ (yıl) olduğu saptandı. Olguların 28'i (%53,8) pemfigus, 24'ü ise (%46,2) pemfigoid grubundaydı. Otoimmün büllöz hastalıklar alt gruplarına göre incelendiğinde; pemfigus grubunda 22 hastanın (%42,3) pemfigus vulgaris, 5 hastanın (%9,6) pemfigus foliaceus, 1 hastanın (%1,9) paraneoplastik pemfigus olduğu, pemfigoid grubunda ise 19 hastanın (%36,5) büllöz pemfigoid, 3 hastanın (%5,8) lineer IgA dermatozu, 1 hastanın (%1,9) edinsel epidermolizis bulloza, 1 hastanın (%1,9) ise çocukluk çağının kronik büllöz dermatozu olduğu saptandı. Çalışmamızda polikliniğimize başvuran hastalarda en sık saptanan otoimmün büllöz hastalık (OBH) %42,3'lük oran ile pemfigus vulgaris,

ikinci en sık %36,5'lik oran ile büllöz pemfigoid olmuştur. Tüm pemfigus olgularının büllöz pemfigoid olgularına oranı 1,47 olarak saptandı.

Pemfigus vulgaris hastalarının 9'u, büllöz pemfigoid hastalarının 12'si Diyarbakır ilinde ikamet ediyordu. Diyarbakır ilinde pemfigus vulgaris insidansının en az milyonda 5,00, büllöz pemfigoid insidansının ise en az milyonda 6,66 olduğu saptandı.

Büllöz pemfigoid hastalarının yaş ortalamasının $72,84 \pm 10,495$ (yıl), pemfigus vulgaris hastalarının yaş ortalamasının $42,55 \pm 19,680$ (yıl) olduğu saptanmıştır. Olgular otoimmün büllöz hastalığa eşlik eden diğer hastalıklar açısından incelendiğinde; %23,1'inde hipertansiyon, %21,2'sinde endokrinopati, %9,6'sında kardiyolojik hastalık, %5,8'inde nörolojik hastalık, %5,8'inde astım/KOAH, %3,8'inde diğer deri hastalıkları, %1,9'unda malignite ve %1,9'unda hematolojik hastalıklar mevcut idi. Büllöz pemfigoid ile hipertansiyon, endokrinopatiler, kardiyolojik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p < 0,05$). Pemfigus vulgaris ile hipertansiyon, endokrinopatiler, kardiyolojik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Sonuçlar: Literatürde pemfigus ve pemfigoid grubu hastalıkları komorbid durumlarıyla birlikte birbirleriyle karşılaştıran, prospektif olarak yürütülmüş nadir epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Yürüttüğümüz bu çalışma, Diyarbakır ve çevre illerde görülen otoimmün büllöz hastalıkların yıllık insidansı ve epidemiyolojisi hakkında katkı sağlamıştır. Büllöz pemfigoidin yaşlı popülasyonda gelişiyor olması ve aynı zamanda bu popülasyondaki tıbbi komorbiditelerin daha yüksek bir prevalansa sahip olması, bu hastalıkların neden bir arada görüldüğünü açıklayabilir; yine de patogeneplerinde bazı ortak yolakların yer alıp almadığı araştırmaya açık bir konudur. Pemfigoid ve pemfiguslu hastalarda bazı hastalıkların ortak patofizyolojik yolaklar nedeniyle daha yaygın olup olmadığını veya tamamen tesadüfi olup olmadığını anlamak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün büllöz hastalık, pemfigus, pemfigoid, epidemiyoloji

ABSTRACT

Autoimmune Bullous Diseases Seen In Patients Who Applied To Dicle University Medical Faculty Hospital Dermatology Polyclinic

Introduction and Aim: Autoimmune bullous diseases (AIBD) are a rare group of diseases characterized clinically by vesiculobullous lesions on the mucous membranes, primarily the oral mucosa, and/or skin, as a result of the formation of autoantibodies against various autoantigens in the skin and/or mucous membranes. Our aim was to determine the number and rate of all the patients diagnosed an autoimmune bullous disease for the first time who applied to the dermatology outpatient department and/or were hospitalized in the dermatology clinic during a one-year period. Since Dicle University Medical Faculty Hospital is regarded as one of the reference centers in the Southeastern Anatolia Region, it was aimed to obtain information about the annual incidence and epidemiology of autoimmune bullous diseases in Diyarbakır and surrounding provinces.

Materials and Methods: In this study, a total of 52 patients who applied to the Dicle University Faculty of Medicine Dermatology and Venereal Diseases polyclinic and/or were hospitalized in the dermatology clinic between May 4, 2020 and May 4, 2021 were evaluated. The patients included in the study were the ones diagnosed with an autoimmune bullous disease for the first time without age restriction and any exclusion criteria, and signed an informed consent form before inclusion in the study.

Results: A total of 52 patients diagnosed with autoimmune bullous disease for the first time during the specified period were evaluated in this study. It was determined that 27 (51.9%) of the patients were female, 25 (48.1%) were male, and their mean age was 52.67 ± 25.262 (years). Twenty-eight (53.8%) of the cases were in the pemphigus group and 24 (46.2%) were in the pemphigoid group. When examined according to autoimmune bullous diseases subgroups, it was seen that in the pemphigus group; 22 patients (42.3%) had pemphigus vulgaris, 5 patients (9.6%) had pemphigus foliaceus, 1 patient (1.9%) had paraneoplastic pemphigus, and in the pemphigoid group; 19 patients (36.5%) had bullous pemphigoid, 3 patients (5.8%) had

linear IgA dermatosis, 1 patient (1.9%) had acquired epidermolysis bullosa and 1 patient (1.9%) had chronic bullous dermatosis of childhood.

In our study, the most frequently seen autoimmune bullous disease (AIBD) in the patients admitted to our clinic was pemphigus vulgaris with a rate of 42.3%, and bullous pemphigoid with a rate of 36.5% was the second most common. The ratio of all pemphigus cases to bullous pemphigoid cases was 1.47.

Nine of the pemphigus vulgaris patients and 12 of the bullous pemphigoid patients were residing in Diyarbakır. It was determined that the incidence of pemphigus vulgaris in Diyarbakır was at least 5.00 per million, and the incidence of bullous pemphigoid was at least 6.66 per million.

The mean age of bullous pemphigoid patients was $72.84 \pm 10,495$ (years), and the mean age of pemphigus vulgaris patients was $42.55 \pm 19,680$ (years). When the cases were examined in terms of other diseases accompanying autoimmune bullous disease; hypertension in 23.1%, endocrinopathy in 21.2%, cardiological disease in 9.6%, neurological disease in 5.8%, asthma/COPD in 5.8%, other skin diseases in 3.8%, malignancy in 1.9%, and hematological diseases in 1.9% were determined. A statistically significant association was found between bullous pemphigoid and hypertension, endocrinopathies and cardiological diseases ($p < 0.05$). A statistically significant association was also found between pemphigus vulgaris and hypertension, endocrinopathies and cardiological diseases ($p < 0.05$).

Conclusion: There are rare prospective epidemiological studies in the literature comparing pemphigus and pemphigoid group diseases with their comorbid conditions. This study we conducted contributed to the annual incidence and epidemiology of autoimmune bullous diseases in Diyarbakır and surrounding provinces. The fact that bullous pemphigoid develops in the elderly population and medical comorbidities have a higher prevalence in this population may explain why these diseases occur together; however, whether some common pathways are involved in their pathogenesis is open to research. Further studies are needed to understand whether certain diseases are more common in patients with pemphigoid and

pemphigus due to common pathophysiological pathways or whether they are purely coincidental.

Keywords: Autoimmune bullous disease, pemphigus, pemphigoid, epidemiology



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	II
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
KISALTMALAR.....	XI
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 Otoimmün Büllöz Hastalığın Tanımı	2
2.2 Büllöz pemfigoidin (BP) genel özellikleri	5
2.3 Büllöz pemfigoid epidemiyolojisi.....	6
2.3.1 İnsidans.....	6
2.3.2 Predispozan faktörler	7
2.4 Büllöz pemfigoidin klinik gidişatı ve prognozu.....	8
2.4.1 Klinik özellikler	8
2.4.2 Klinik seyri ve prognozu	9
2.5 Diğer pemfigoid grubu hastalıklar	10
2.5.1 Müköz membran pemfigoidi	10
2.5.2 Pemfigoid gestasyones.....	11
2.5.3 Lineer IgA dermatozu	11
2.5.4 Edinsel epidermolizis bülloza	11
2.6 Büllöz pemfigoid patofizyolojisi	12
2.6.1 Hemidesmozomlar	12
2.6.2 Derideki büllöz pemfigoid antijenleri ve büllöz pemfigoid patomekanizmaları	13
2.6.3 Diğer dokularda büllöz pemfigoid antijenleri	14
2.7 Büllöz pemfigoid tanısı	15
2.7.1 Klinik kriterler	15
2.7.2 Direkt immünofloresan mikroskopisi (DIF)	15
2.7.3 İndirekt immünofloresan mikroskopisi (IIF)	16
2.7.4 Enzim bağlı immün assay (ELISA) testi	16
2.7.5 Histopatoloji	16
2.7.6 Diğer tanı yöntemleri.....	17
2.8 Büllöz pemfigoid tedavisi	17
2.8.1 Büllöz pemfigoid tedavisinde kullanılan ilaçlar	17
2.8.2 Glukokortikoid tedavisinin etki mekanizması	19
2.8.3 Glukokortikoid tedavisinin yan etkileri	19

2.9	Pemfigus Vulgaris tanısı	21
2.9.1	Pemfigusun klinik özellikleri	22
2.9.2	Epidemiyoloji	23
2.9.2.1	Pemfigus Vulgaris Epidemiyolojisi	23
2.9.2.2	Pemfigus foliaseus epidemiyolojisi	23
2.9.2.3	Paraneoplastik Pemfigusun Epidemiyolojisi	24
2.9.3	Başlıca Klinik Varyantlar	24
2.9.3.1	Pemfigus vulgaris	24
2.9.3.2	Pemfigus foliaseus	26
2.9.3.3	Paraneoplastik pemfigus	27
2.9.3.4	IgA Pemfigusu	28
2.9.4	Patogenez	29
2.9.4.1	Dsg1/Dsg3 Kompanzasyon Teorisi	29
2.9.4.2	Bül Oluşumu ve Akantoliz: Otoantikor ile İlişkili Faktörler	29
2.9.4.3	Bül Oluşumu ve Akantoliz: IgG'den Bağımsız Faktörler	32
2.9.5	Teşhis	33
2.9.6	Tedavi	36
2.9.7	Kortikosteroidler ve İmmünosupresif İlaçlar	37
3	GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1	İstatistiksel Analiz	39
4	BULGULAR	40
5	TARTIŞMA	51
6	SONUÇLAR	61
7	KAYNAKLAR	64

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Büllöz hastalıkların moleküler sınıflandırması	3
Tablo 2: Yüksek doz veya uzun süreli glukokortikoid tedavisinin yan etkileri.	20
Tablo 3: Pemfigusta tanı algoritması.....	35
Tablo 4: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları	40
Tablo 5: Hastaların yaşlarına göre dağılımları	40
Tablo 6: Otoimmün büllöz hastalıkların alt gruplara göre dağılımları	40
Tablo 7: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastaların cinsiyete göre dağılımları	41
Tablo 8: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarının yaş ortalamaları	41
Tablo 9: Büllöz pemfigoid hastalarının Karnofsky skoru ile vizüel analog skalası kaşıntı şiddeti arasındaki ilişkiye göre dağılımları	41
Tablo 10: Hastaların tutulum yerlerine göre dağılımları	42
Tablo 11: Hastalarda görülen deri lezyonlarının ve kaşıntının dağılımları	43
Tablo 12: Otoimmün büllöz hastalığı olan hastalarda görülen deri lezyonlarının ve kaşıntının dağılımları	44
Tablo 13: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarında görülen oral mukoza tutulum semptomları ve muayene bulguları	45
Tablo 14: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarında görülen nazofarenks tutulum semptomları.....	46
Tablo 15: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarının göz tutulum semptomlarına göre dağılımı	46
Tablo 16: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastaların larinks ve trakeobronşiyal mukoza tutulum semptomları.....	46
Tablo 17: Özefagus tutulumu olan büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarının özefagus tutulum semptomları.....	47
Tablo 18: Pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarının genital mukoza tutulum semptomları	47
Tablo 19: Otoimmün büllöz hastalıklara eşlik eden hastalıklar	47
Tablo 20: Pemfigus ve Pemfigoid grubu hastalıklara eşlik eden hastalıklar.....	48
Tablo 21: Büllöz pemfigoid hastalarında eşlik eden hastalıkların dağılımı	49
Tablo 22: Pemfigus vulgaris hastalarının eşlik eden hastalıklarına göre dağılımları	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Desmozomlarda (yeşil) ve dermoepidermal bileşkedeki (mavi) hedef antijenlerin şematik diyagramı.	4
Şekil 2: Ekstremitelerinde yaygın bülleri ve eritemi olan bir büllöz pemfigoid hastası	9
Şekil 3: Dermoepidermal bileşke ve hemidesmozomun yapısı.	12
Şekil 4: Büllöz pemfigoid'de bül oluşumunun potansiyel mekanizmaları.	14
Şekil 5: Pemfigus vulgaris: (A) Erozyonlarla ilişkili gevşek kutanöz büller, (B) Dilde ve dudaklarda çoklu erozyonlar, Paraneoplastik pemfigus: (C) Dudaklarda hemorajik krut ve erozyonlar.	25
Şekil 6: Pemfigus vejetans: Kasıklarda ve genital bölgede vejetatif lezyonlar ve erozyonlar.	26
Şekil 7: Pemfigus foliaceus: (A) Seboreik bölgelerde skuamlı ve krutlu eritematöz plaklar, (B) Sırt bölgesinde sınırları belirgin, yaprak şekilli, krutlu erozyonlar (C) Seboreik bölgelerde skuamlı eritematöz plaklar.	27
Şekil 8: Hastaların deri lezyonlarına göre dağılımları	43

KISALTMALAR

AZA	Azatiyopürin
BMZ	Bazal membran zonu
BP	Büllöz pemfigoid
BP180	Büllöz pemfigoid 180 kDa antijeni
BP230	Büllöz pemfigoid 230 kDa antijeni
BPAG1	Büllöz pemfigoid antijeni-1
BPAG2	Büllöz pemfigoid antijeni-2
BPDAI	Büllöz pemfigoid hastalık aktivite indeksi
C3	Kompleman 3
DDP-4	Dipeptidil peptidaz-4
DEB	Dermoepidermal bileşke
DH	Dermatitis herpetiformis
DIF	Direkt immünofloresan mikroskopi
DM	Diyabetes mellitus
DP	Desmoplakin
Dsc	Desmokolin
Dsg	Desmoglein
EDF	Avrupa dermatoloji forumu
EEB	Edinsel epidermolizis bülloza
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ELISA	Enzim bağlı immün assay
EM	Eritema multiforme
EP	Envoplakin
FasL	Fas ligandı
HHA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez
HLA	İnsan lökosit antijen
HT	Hipertansiyon
IA	İmmünoadsorpsiyon
IEN	İntraepidermal nötrofilik tip
IFN-γ	İnterferon-gama

IgA	İmmünoglobulin A
IgA-IEN	İntraepidermal nötrofil tip IgA pemfigusu
IgA-SPD	Subkorneal püstüler dermatoz tipi IgA pemfigusu
IgE	İmmünoglobulin E
IgG	İmmünoglobulin G
IIF	İndirekt immünofloresan mikroskopisi
IL	İnterlökin
IVIg	İntravenöz immünoglobulin
KAH	Koroner arter hastalıkları
kDa	Kilodalton
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KS	Kortikosteroid
LAD	Lineer IgA dermatozu
LFIA	Lateral flow immunoassay
LPP	Liken planus pemfigoides
MAPK	Mitojenle aktive olan protein kinaz
MMF	Mikofenolat mofetil
MMP	Müköz membran pemfigoidi
MSS	Merkezi sinir sistemi
NC16A	Nonkollajenöz 16A
OBH	Otoimmün büllöz hastalıklar
PDAI	Pemfigus hastalık alan indeksi
PE	Pemfigus eritematozus
PF	Pemfigus foliaceus
PG	Pemfigoid gestasyones
PH	Pemfigus herpetiformis
PNP	Paraneoplastik pemfigus
PV	Pemfigus vulgaris
Pvej	Pemfigus vejetans
RTX	Rituksimab
SPD	Subkorneal püstüler dermatoz tip

SVO	Serebrovasküler olay
TEN	Toksik epidermal nekroliz
TNF-α	Tümör nekroz faktörü- α



1 GİRİŞ ve AMAÇ

Otoimmün büllöz hastalıklar (OBH) deride ve/veya mukozalarda bulunan çeşitli otoantijenlere karşı otoantikörlerin oluşması sonucunda klinik olarak başta oral mukoza olmak üzere mukozalarda ve/veya deride vezikülobüllöz lezyonlarla karakterize nadir görülen bir grup hastalıktır (1-3). OBH bül oluşumunun seviyesine bağlı olarak intraepidermal ya da subepidermal OBH olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (4). İntraepidermal OBH’de hedef protein epidermiste keratinositler arası adezyonu sağlayan desmogleinler olup, temel patolojik görüntü akantolizdir (1, 3, 4). İntraepidermal OBH’ı pemfigus grubu hastalıklar oluşturur. Bunlar; pemfigus vulgaris (PV), pemfigus vejetans (Pvej), pemfigus foliaceus (PF), pemfigus eritematozus (PE), IgA pemfigusu, pemfigus herpetiformis (PH), paraneoplastik pemfigus (PNP) ve ilaca bağlı pemfigusdur (4). Subepidermal OBH ise pemfigoid grubu hastalıklar ve dermatitis herpetiformisi (DH) kapsamaktadır. Pemfigoid grubu hastalıkları; büllöz pemfigoid (BP), pemfigoid gestasyones (PG), müköz membran pemfigoidi (MMP), edinsel epidermolizis bülloza (EEB), liken planus pemfigoides (LPP) ve lineer IgA dermatozu (LAD) oluşturur (4, 5). Pemfigoid grubu hastalıklarda hedef antijenler dermoepidermal bileşkede yer alırken, DH’de hedef antijen epidermal transglutaminazdır (2, 4, 5).

OBH’ler tüm dünyada görülmektedirler. Epidemiyolojik veriler irdelendiğinde belirgin bölgesel farklılıklar göze çarpmaktadır. Bu grup hastalıklarla ilgili veriler daha çok hastane, sıklıkla da 3. basamak kayıtlarının bir yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmamın amacı; 4 Mayıs 2020 ile 4 Mayıs 2021 tarihleri arasındaki bir yıllık peryotta dermatoloji polikliniğine başvuran ve/veya dermatoloji kliniğine kabul edilen hastalarda saptanan yeni tanı almış tüm otoimmün büllöz hastalıkları sayı ve oran olarak tespit etmektir. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yer alan referans merkezlerden biri olarak kabul edildiğinden yürüteceğimiz çalışma ile bu bölgede görülen otoimmün büllöz hastalıkların yıllık insidansı ve epidemiyolojisi hakkında bilgi edinmeyi amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Otoimmün Büllöz Hastalığın Tanımı

Otoimmün büllöz hastalıklar, deri ve mukozal yüzeylerdeki hücreler arası adezyon moleküllerine veya bazal membran bileşenlerine karşı otoimmüniteden kaynaklanan hastalıklardır. Hücreler arası adezyonu sağlamada desmozomal proteinler önemli bir işleve sahiptir. Desmozomal proteinlere karşı gelişen otoimmünite ise çeşitli pemfigus formlarına yol açar (6-13). İn vitro çalışmaların yanı sıra fareler üzerinde gerçekleştirilen hayvan modellerinden elde edilen kanıtlara göre, pemfigusta meydana gelen antikorların hücresel adezyon kaybına ve dolayısıyla desmozomal fonksiyona doğrudan müdahale ederek bül oluşumuna neden olduğu hipotezi desteklenmiştir (14-16). Bazal membran bileşenlerine karşı meydana gelen otoimmünite kaynaklı büllöz hastalıklar (17, 18), inflamatuvar hücrelerin bölgeye akın etmesine yol açan kompleman sisteminin aktivasyonuna ikincil meydana gelir (19, 20). Büllöz hastalıklarda otoimmün yanıtın hedefi olan spesifik moleküller Tablo 1'de verilmiştir. Otoimmün büllöz hastalıkların tanısı klinik, histolojik ve immünofloresan bulgulara dayanmaktadır. Henüz intakt olan vezikülün erken histolojik incelemesinde genellikle karakteristik bulgular ortaya konur. Direkt immünofloresan inceleme, perilezyonel alınan normal deri üzerinde gerçekleştirilir. İndirekt immünofloresan inceleme için ise hasta serumu kullanılır (21).

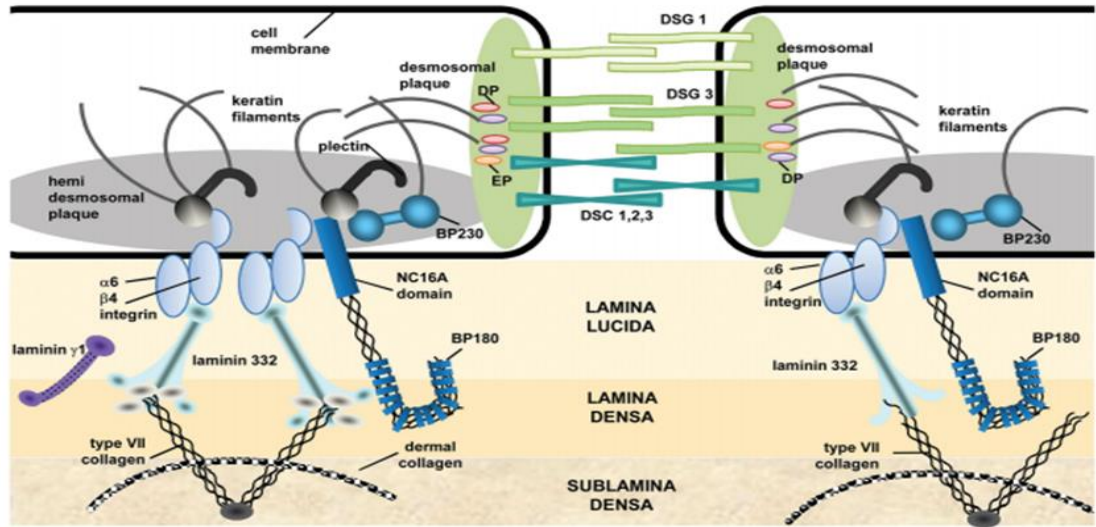
OBH, deri ve müköz membranların adezyon moleküllerine karşı otoantikor yanıtın geliştiği bir grup heterojen hastalıktır. Hedeflenen yapılara bağlı olarak, OBH'ler desmozomal adezyon moleküllerine karşı otoantikor yanıtı gelişen pemfigus grubu hastalıklar, dermoepidermal bileşkenin yapısal proteinlerine karşı otoantikor yanıtı gelişen pemfigoid grubu hastalıklar ve epidermal ve/veya doku transglutaminazın hedeflendiği dermatitis herpetiformis olarak gruplandırılabilir (5, 23-25). Pemfigus grubu hastalıklarda, otoantikorların bağlanması keratinositler arasında adezyon kaybına yol açar ve intraepidermal ayrışma nedeniyle gevşek bül veya erozyon meydana gelir. Yalnızca mukozal tutulumu olan pemfigus vulgaris hastalarında otoantikor gelişimi desmoglein-3 (Dsg3) ile sınırlıyken hem mukozal hem de deri tutulumu olan pemfigus vulgaris hastalarında hem Dsg3 hem de Dsg1'e karşı

otoantikor yanıtı görülür. Pemfigus foliaceus hastalarındaysa yalnızca Dsg1'e karşı otoantikor üretilir (25, 26). Buna karşılık, paraneoplastik pemfigustaki otoreaktivite daha farklı olup, T hücre aracılı patoloji ile genellikle Dsg3 ve plaklin ailesinin proteinleri olmak üzere en az 10 farklı hedef antijen söz konusudur (27, 28). Pemfigoid grubu hastalıklarda otoantikorlar dermoepidermal birleşke boyunca bağlanır ve klinik olarak gergin bülleri meydana getiren subepidermal ayrışmayı indükler. Hedef antijen ve klinik görünümüne bağlı olarak, pemfigoid grubu hastalıklar büllöz pemfigoid (BP), müköz membran pemfigoidi (MMP), anti-p200/laminin- γ 1 pemfigoidi, pemfigoid gestasyones (PG), lineer IgA dermatozu (LAD) ve edinsel epidermolizis bülloza (EEB) olarak ayrılır (5, 29) (Tablo 1, Şekil 1).

Tablo 1: Büllöz hastalıkların moleküler sınıflandırması (22)

Büllöz hastalık	Hedeflenen molekül / organel
Pemfigus vulgaris	Desmoglein III
Pemfigus foliaceus	Desmoglein I
Paraneoplastik pemfigus	Desmoplakin I, Desmoplakin II, BP 230, Envoplakin, Periplakin, Desmoglein III, Plektin, Diğer
IgA Pemfigusu	Desmokolin I
Büllöz pemfigoid	BP 180, BP 230
Müköz membran pemfigoidi	BP 180, Laminin-5
Edinsel epidermolizis bülloza	Tip VII Kollajen
Dermatitis herpetiformis	Bilinmiyor

BP: Büllöz pemfigoid, **IgA:** İmmünoglobulin A.



Şekil 1: Desmozomlarda (yeşil) ve dermoepidermal bileşkedeki (mavi) hedef antijenlerin şematik diyagramı.

Dsg: Desmoglein, **DP:** Desmoplakin, **EP:** Envoplakin, **Dsc:** Desmokolin (5).

OBH'lerin insidansı etnik kökene ve coğrafik bölgeye bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir (30-33). Kuzey ve Orta Avrupa'da olduğu kadar Kuzey Amerika'da da en sık görülen pemfigoid grubu hastalık BP olup insidansı 13 ila 42/milyon/yıl (30, 31, 34-36) arasındadır ve görülme sıklığı 80 yaşın üzerindeki bireylerde 150-190/milyon/yıl'a kadar yükselmektedir (30, 36). Son zamanlarda, Almanya'daki BP prevalansı 21.000 hasta (127/milyon) olarak hesaplanmıştır (16). MMP için insidans 2.0/milyon/yıl ve prevalans 12.0 hasta/milyon kişi olarak bildirilmişken, PG prevalansı 12.6 hasta/milyon kadın olarak bildirilmiştir (34, 37). Pemfigus grubu hastalıklar Kuzey ve Orta Avrupa'da çok daha nadir, olup pemfigus vulgaris için insidans 0.8 ila 7/milyon/yıl arasındayken, pemfigus foliaceus için bu değer yaklaşık 10 kat daha azdır. Almanya'daki prevalansların pemfigus vulgaris için 48 hasta/milyon kişi, pemfigus foliaceus içinse 4.6 hasta/milyon kişi olduğu tahmin edilmektedir (31, 37-39). Aşkenazi Yahudilerinde ve İran popülasyonunda pemfigus insidansı daha yüksektir (40).

OBH tanısı hastanın klinik özelliklerine, deri ve müköz membranlara bağlı bulunan ve dolaşımdaki otoantikorların saptanmasına dayanır. Her bir hastalığın ayrı

ayrı kesin olarak teşhis edilmesi, hem prognoz hem de terapötik yaklaşımın seçimi için esastır. Örneğin, anti-laminin-332 MMP hastasının %30 kadarı solid organ maligniteleri ile ilişkilendirilmiştir (41). Diğer örneklerle bakıldığında, hemen her zaman neoplazi ile ilişkili olan paraneoplastik pemfigus (27, 28) ile edinsel epidermolizis bülloza genellikle BP'den daha yoğun bir tedavi gerektirirken, anti-p200/laminin γ 1 pemfigoidi daha az immünosupresyon ile kontrol altına alınabilmektedir (5, 42). Anti-laminin-332 MMP, anti-p200/laminin- γ 1 pemfigoidi ve paraneoplastik pemfigus tanısında serolojik analizler oldukça önemli bir rol oynar. Tanıda kullanımlarına ek olarak, pemfigus, BP ve edinsel epidermolizis bülloza için Dsg1 ve 3'e karşı oluşmuş serum otoantikörlerinin yanı sıra tip VII ve XVII (BP180) kollajene karşı oluşan otoantikörlerin düzeyi de hastalık aktivitesi ile korele olduğundan tedaviye karar aşamasında, lezyonlar kısmen veya tamamen iyileştiğinde prednizolonun dozunu azaltma gibi kararlarda kullanılacağından, serolojik analizler bu hastalıkların seyri boyunca çok değerlidir (43-48). Bu bağlamda, BP ve pemfigusun tanı ve tedavisi için Alman Dermatoloji Derneği'nin yayınladığı son kılavuzlarda, bu hastaların takibi sırasında serum otoantikörlerinin düzenli olarak ölçülmesi önerilmektedir (43, 45).

Şimdiye kadar, OBH'lerin tanısında otoantikörleri tespit etmek için çeşitli analizler ve teknikler geliştirilmiş olup, bu ilerlemeler sayesinde son on yılda tanıda büyük bir ilerleme kaydedilmiştir. Bazıları ileri merkezlerde çalışılmakla birlikte, giderek daha fazla sayıda test yaygın olarak kullanılabilir hale gelmiştir (49). OBH tanısında direkt immünofloresan mikroskobu ile seroloji odaklı meydana gelen son gelişmeleri ise gözden geçirmekteyiz.

2.2 Bülöz pemfigoidin (BP) genel özellikleri

Pemfigoid grubu hastalıklar ilk olarak 1953 yılında klinik ve histopatolojik özellikleri sayesinde başka bir otoimmün deri hastalığı olan pemfigustan ayırt edilmiştir (50). Günümüzde BP, iyi tanımlanmış bir otoimmün bülöz deri hastalığı olup, pemfigoidlerin içinde en yaygın olanıdır. BP'de otoantikörler derinin epidermisi ile dermisi arasındaki bazal membran yapılarını hedef alarak subepidermal büllere

neden olurlar. Pemfigusta ise derinin üst tabakasında, keratinositler arasında bül oluşumu meydana gelir (5, 50).

2.3 Büllöz pemfigoid epidemiyolojisi

2.3.1 İnsidans

Dünya genelinde yapılan çalışmalara dayanarak, yıllık BP insidansı yılda 1 milyon kişi başına 0.05 ila 42.8 arasında değişmektedir (30, 31, 36, 51, 52). Almanya'da BP insidansı 1989 ila 1997 yılları arasında yılda 1 milyon kişi başına 6.1–6.6 iken (53, 54), 2001 ve 2002 yılları arasında İsviçre'de 12.1 (30) ve 2000-2005 yılları arasında Fransa'da 21.7 bulunmuş (36) ve insidansın son yıllarda giderek arttığı bildirilmiştir (36, 31, 55). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, BP insidansının 2006'ya kadar 11 yılda 5 kat artarak yükseldiği ortaya konmuştur (31), Fransa'da ise insidansın 2005 yılına kadar 15 yılda 3 kat olduğu tespit edilmiştir (36, 55). Sırbistan'da yapılan yakın tarihli bir çalışmada, BP insidansının 2010 yılına kadar, 20 yıllık bir zaman dilimi içinde yılda 1 milyon kişi başına 0.06 vaka arttığı bildirilmiştir (56).

İnsidanstaki gerçek varyasyonun yanı sıra, özellikle kullanılan tanı kriterlerindeki farklılıklar, örneklemelerin farklı yaş gruplarından olması ve çalışma yapılan ülkelerdeki sağlık hizmeti sistemlerinin farklı oluşu nedeniyle de farklı insidans sonuçları ortaya çıkmış olabilir (31, 30, 57). Çalışmaların çoğunda dermatoloji departmanlarının/kliniklerinin veritabanları kullanılmıştır ki bu yaklaşım, en hafif vakaların teşhis edilmemesi nedeniyle BP insidansının az çıkmasına neden olabilir (31). Langan ve arkadaşları tarafından yapılan yalnızca bir çalışmada, genel uygulama veri tabanına dayanarak BP insidansı araştırılmış ve İngiltere'de yılda 1 milyon kişi başına 42.8 yeni BP vakası insidansı olduğu bildirilmiştir (31). Bununla birlikte, bu çalışma ile saptanan vakalardan hangisinin immünolojik incelemelerle doğrulandığı bilinmemektedir.

Batı Avrupa ve ABD'de en sık görülen otoimmün büllöz hastalık BP iken, Akdeniz çevresindeki ülkelerde başka bir otoimmün büllöz deri hastalığı olan pemfigus insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (38, 51, 58, 59). Pemfigus'un Yahudi etnisitesiyle ve bazı insan lökosit antijen (HLA) genotipleriyle (HLA-

DRB1*04, HLA-DRB1*14 ve HLA-DQB1*05) ilişkili olduğu bilinmektedir (51, 60, 61). Brezilya'da, fogo selvagem adı verilen endemik bir pemfigus formu da vardır (62). Yaşam beklentilerindeki farklılıklar da pemfigus ve BP'nin farklı dağılım göstermesinde rol oynayabilir; çünkü pemfigusa kıyasla BP genellikle yaşlı nüfusu daha fazla etkilemektedir (51).

BP, çoğunlukla 70 yaşından sonra ortaya çıkan bir yaşlı popülasyon hastalığıdır (30, 31, 36, 51, 53). Joly ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmaya göre, 70 yaş ve üstü nüfusta BP insidansı yılda 1 milyon kişi başına 162 vakayken, 85 yaş ve üstü kişiler arasında yılda 1 milyon kişi başına 507'ye kadar çıkmaktadır (36). Kadınlardaki vakalar biraz daha yüksektir; kadın-erkek oranı Almanya'da 1.1 iken (54), Fransa'da 1.5 (36, 55) ve Kuveyt'te 5.1 kadardır (63). Bununla birlikte, ileri yaş gruplarında kadınlar erkeklere göre sayıca daha fazladır ve bu da BP'nin cinsiyet dağılımını etkileyebilmektedir (51) ve gerçekten de, Langan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, düzeltilmiş insidans her iki cinsiyet için de eşit çıkmıştır (31).

2.3.2 Predispozan faktörler

Önceki çalışmalarda, yaşa göre düzeltilmiş BP insidansının arttığı gösterilmiş olmakla birlikte (31, 36, 64), bu eğilimin arkasındaki faktörler bilinmemektedir. BP ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki istatistiksel ilişki iyi biliniyor olup, genelde nörodejeneratif hastalıklar BP'den önce meydana gelir. Zamansal ilişki, sinir sistemi hasarının BP gelişimine yol açan immünolojik bir süreci tetikleyip tetikleyemeyeceği sorusunu gündeme getirmektedir. Bununla birlikte, böyle bir sürecin arkasındaki herhangi bir moleküler mekanizma henüz bilinmemektedir (65-68).

Diüretiklerin, nöroleptiklerin, antidiyabetiklerin ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) inhibitörleri gibi ilaçların yanı sıra aşılarda hastaları BP'ye yatkın hale getirebileceği ileri sürülmüştür (69, 70). Fransa merkezli 201 BP hastası ile yapılan bir çalışmada, BP ile spironolakton veya fenotiyazin türevi psikoleptik ilaçların kullanımı arasında bir ilişki bulunmuştur (71). İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada, BP ve loop diüretikler arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (72). Giderek artan sayıdaki olgu sunumlarında, diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin ("gliptinler") kullanımı ile BP ilişkilendirilmiş olmakla

birlikte, bu ilişkinin daha fazla araştırılması gerekmektedir (70). Japonya'da yapılan bir çalışmada, DPP-4 inhibitörü kullanan BP hastalarında, BP'nin noniflamatuar görünümü ile büllöz pemfigoid antijen 180'in (BP180, aynı zamanda kollajen XVII veya BP antijeni 2 (BPAG2) olarak da bilinir) orta kısmını hedef alan, ancak tipik BP'deki gibi NC16A'yı hedef almayan otoantikorlarla karakterize atipik BP görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73).

Bazı olgularda, ultraviyole ışık, radyasyon tedavisi ve travma gibi fiziksel tetikleyicilerin BP'yi indüklediği düşünülmüştür (74). Genetik duyarlılığın BP'de pemfigustan daha az önemi olduğu görülmektedir. Ayrıca, pemfigusta olduğu gibi coğrafik bölgeye veya etnik kökene göre BP insidansında büyük bir değişiklik görülmez (51). Yine de BP ile bazı HLA genotipleri arasında bir ilişki bildirilmiştir. HLA genotipleri genel olarak antijen sunumundaki rolleri nedeniyle otoimmünitedeki genetik predispozan faktörlerde kilit rol oynamaktadır (74). HLA-DQB1*0301 aleli beyaz ırkta BP'ye duyarlılığın artmasıyla ilişkiliyken (75), Japonlarda HLA-DRB1*04 ve DRB1*1101 alelleri bundan sorumludur (76). İlginç bir şekilde, HLA-DRB1*04, özellikle Aşkenazi Yahudisi olan hastalarda pemfigus ile de ilişkilendirilmiştir (60).

2.4 Büllöz pemfigoidin klinik gidişatı ve prognozu

2.4.1 Klinik özellikler

BP, günler içinde erozyona ve kabuklara dönüşen subepidermal, gergin büllerle ve eritem ile karakterizedir (Şekil 2).



Şekil 2: Ekstremitelerinde yaygın bülleri ve eritemi olan bir büllöz pemfigoid hastası (5).

Büller genellikle gövdede ve ekstremitelerin proksimal fleksör yüzeylerinde görülür. Yoğun kaşıntının olması BP için tipiktir ve büller meydana gelmeden birkaç hafta veya hatta aylar öncesinden başlayabilir, bazen de ekzoriasyonlar, egzamatöz lezyonlar, papüler veya ürtikeryal lezyonlar gibi atipik deri lezyonlarıyla birlikte ortaya çıkabilir (5, 77). Olguların %20 kadarında BP tanısı sırasında görülen lezyonlar atipiktir ve bül formasyonu yoktur (77). BP hastalarının yaklaşık %10-20 kadarında mukozal tutulum, en sık da oral mukoza tutulumu söz konusudur (5, 78). Klinik bir puanlama sistemi olan BP Hastalık Alanı Endeksi (BPDAl), BP semptomlarının şiddetini objektif olarak değerlendirmek için kullanılan bir araç olarak uluslararası uzmanlar kurulu tarafından geliştirilmiştir (79).

2.4.2 Klinik seyri ve prognozu

BP, başarılı tedaviden sonra nüks olasılığı olan kronik bir hastalık gibi görünmekte olup (77) yüksek bir mortalite oranına sahiptir. Klinik semptomlar

arasında şiddetli kaşıntı ve çoğu durumda ağrıya neden olabilen, uykuyu bozabilen ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilen yaygın deri erozyonları yer alır. Yapılan birkaç çalışma BP'nin klinik seyrini belirlemiştir. İngiltere'de 1975-1988 yılları arasında 82 BP hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan yaklaşık iki yıllık bir tedavi süresi ile bu hastalığın dokuz hafta ila 17 yıl kadar sürdüğü görülmüştür (80). Fransa'da 118 BP hastasını kapsayan başka bir çalışmada, tedavinin sonlanmasının ardından bir yıl içinde nüks riski araştırılmış ve klinik remisyonunda olan hastalarda enzim bağlı immün assay (ELISA) ile tespit edilen yüksek BP180 titrelerinin yüksek bir pozitif prediktif değer (%91) ile nüks tahmin başarısı gösterdiği bulunmuştur (55). Bununla birlikte, tanı sırasında, her bir hastanın ayrı ayrı klinik prognozunu tahmin etmek zordur.

2.5 Diğer pemfigoid grubu hastalıklar

BP, pemfigoid hastalıkların en sık görülen alt tipi olmakla birlikte, diğer ana alt tipler arasında müköz membran pemfigoidi (MMP), pemfigoid gestasyones (PG), lineer immünoglobulin A (IgA) dermatozu (LAD) ve edinsel epidermolizis bülloza (EEB) yer alır. Anti-p200 (anti-laminin γ 1) pemfigoidi ve liken planus pemfigoides ise dünya genelinde her biri için 100'den az rapor bulunan, nadir görülen pemfigoid grubu hastalıklar arasında yer alır. BP, pemfigoid gestasyones ve lineer IgA dermatozunda ana otoantijen BP180 iken diğer pemfigoid tiplerinde farklı otoantijenler hedef antijen olabilmektedir. Tek başına klinik görünüme göre farklı tipleri ayırt ederek teşhis edebilmek mümkün değildir; bu nedenle, tanısal incelemelere ihtiyaç duyulur (5).

2.5.1 Müköz membran pemfigoidi

MMP, 1.3-2.0/1 milyon kişi/yıl insidans ile BP'den daha nadir görülür (34, 81). Daha önceleri skatrisyel pemfigoid terimi ile müköz membran pemfigoidi eş anlamlı olarak kullanılıyordu; ancak günümüzde skatrisyel pemfigoid mukozal semptomların sınırlı olduğu ve deri lezyonlarının skar bırakarak iyileştiği, nadir görülen bir varyantı ifade etmektedir (5). MMP'de semptomlar ağırlıklı olarak mukozal yüzeylere, çoğunlukla oral kaviteye veya konjonktivaya lokalize olur ve hastalığın şiddeti oldukça değişkendir. MMP'de hedef otoantijenler heterojendir ve BP180, bülloz

pemfigoid antijen 230 (BP230 veya BP antijeni 1, BPAG1), laminin-332, $\alpha 6\beta 4$ -integrin ve kollajen VII bunlar arasında yer alır (5, 82).

2.5.2 Pemfigoid gestasyones

Pemfigoid gestasyones (PG) çoğunlukla gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde görülür ve tipik olarak periumbilikal bölgede yoğun kaşıntı ile başlar. Çeşitli deri bulguları arasında eritem, papüller, ürtikeryal plaklar veya eritema multiforme benzeri hedef lezyonlar yer alır ve birkaç hafta sonra da büller belirir (83-85). Çoğu hasta (yaklaşık %75'i) doğum sırasında ve sonrasında semptomlarda kötüleşme yaşamakla birlikte, vakaların çoğunda hastalık, bundan sonraki altı ay içinde sınırlıdır. PG'de de BP'de olduğu gibi ana otoantijen BP180'in NC16A kısmıdır (5, 84, 85).

2.5.3 Lineer IgA dermatozu

Bildirilen lineer IgA dermatozu (LAD) insidansı yılda 1 milyon kişi başına 0.26 ila 1.0 arasında değişmektedir (34, 81, 86). LAD iki ayrı dönemde pik yapar; öncelikle çocuklarda en sık görülen pemfigoid grubu hastalık olup genellikle beş yaşından önce ortaya çıkar. İnsidanda meydana gelen diğer pik ise 60 yaşın üzerindeki popülasyonda görülür (5). LAD'da görülen tipik klinik özellikler arasında vezikülobüllöz lezyonların eşlik ettiği anüler lezyonlar ile diğer pemfigoid grubu hastalıklarda da görülebilen ürtikeryal veya egzamatöz lezyonlardır. Olguların yaklaşık %70'inde mukozal tutulum görülür (5). LAD otoantikorları esas olarak IgA tipinde olup BP180'i hedefler (87, 88).

2.5.4 Edinsel epidermolizis bülloza

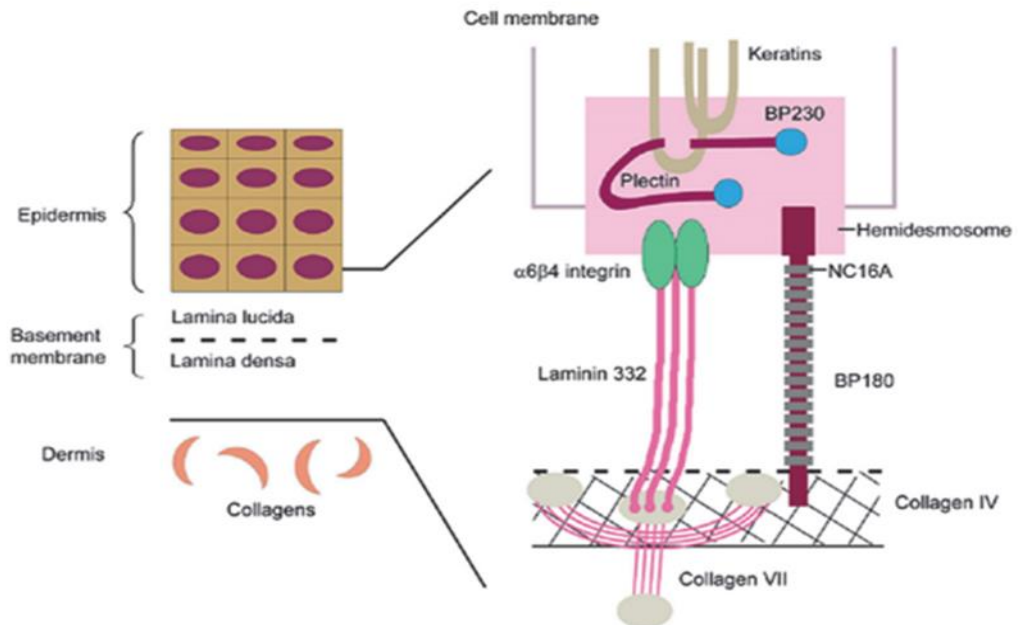
Diğer ana pemfigoid grubu hastalıkların aksine, edinsel epidermolizis bülloza (EEB)'daki otoantikorlar BP180'i değil, bazal membran bölgesinin alt kısmında lokalize olan kollajen tip VII'yi hedefler (Şekil 3) (89, 90). Klinik görünümü çeşitlilik gösterebildiğinden ortaya çıkış şekline bağlı olarak iki alt tipe ayrılabilir. Klasik mekanobüllöz EEB alt tipi, deride herhangi bir friksiyon meydana gelmesini müteakip vezikülobüllöz lezyonlar ve erozyonlar şeklinde kendini gösterirken, inflamatuvar tip EEB daha çok BP veya MMP'ye benzer şekilde ortaya çıkar. Mekanobüllöz tip EEB'de deri lezyonları skatris ve milia oluşumu ile iyileşir. Mukozal lezyonlar her alt

tipteki olguların yaklaşık yarısında görülmektedir (5, 91). Avrupa'da EEB insidansıysa 1 milyon kişi-yıl başına yaklaşık 0.2-0.5'dir (34, 81).

2.6 Büllöz pemfigoid patofizyolojisi

2.6.1 Hemidesmozomlar

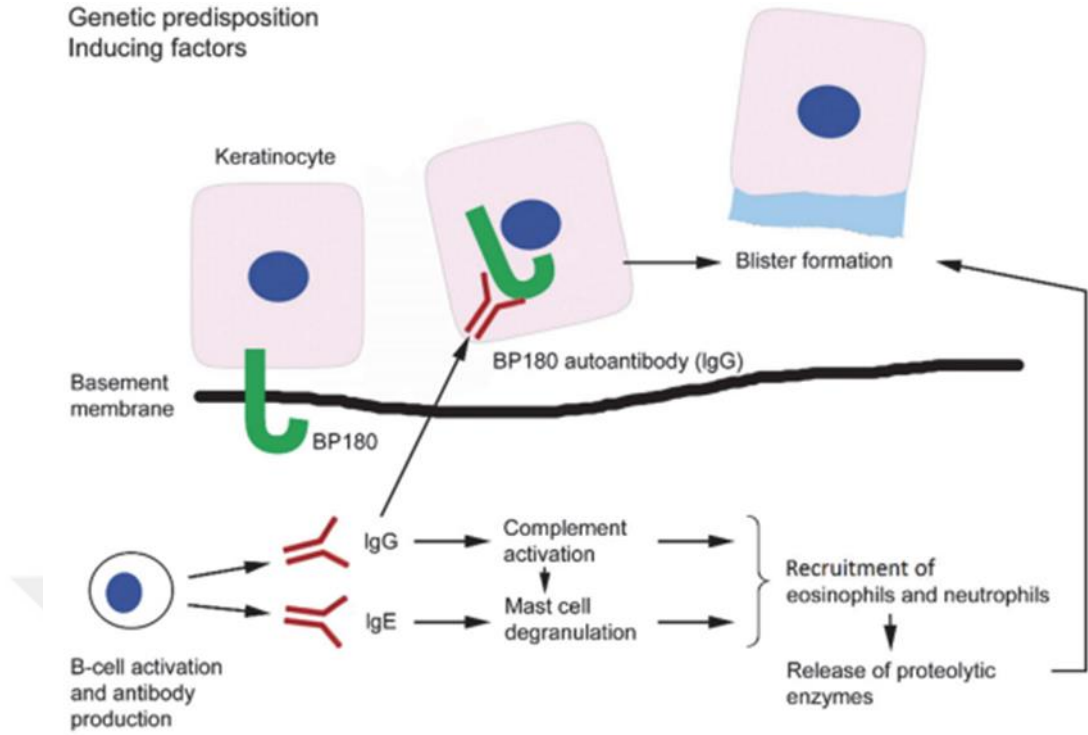
Hemidesmozomlar epidermal bazal hücreleri alttaki hücre dışı matrise bağlayan derideki adezyon yapılarıdır. Bazal tabakadaki keratinositlerin altındaki hücre dışı matriks, epidermisi dermise bağlayan bazal membran adı verilen yapıyı meydana getirir. Bazal membran ise iki tabakadan oluşur; lamina lucida ve lamina densa (Şekil 3). Hemidesmozomlar BP180, BP230, plectin ve $\alpha 6\beta 4$ -integrin proteinlerinin de dahil olduğu birçok molekülden oluşur ve bu moleküller laminin 111 (laminin $\gamma 1$ zinciri de dahil olmak üzere), laminin 332, kollajen tip IV ve tip VII de dahil olmak üzere bazal membran bölgesindeki diğer bazı moleküllerle etkileşime girer (5, 42, 78). Pemfigoid grubu hastalıkların tümünde otoantikorlar hemidesmozomları veya bitişik yapısal proteinleri hedef alarak bazal hücreler ile hücre dışı matris arasındaki adezyonun bozulmasına ve sonuç olarak subepidermal ayrışmaya neden olurlar (5, 78).



Şekil 3: Dermoepidermal bileşke ve hemidesmozomun yapısı (42).

2.6.2 Derideki büllöz pemfigoid antijenleri ve büllöz pemfigoid patomekanizmaları

BP'de başlıca otoantijen BP180'dir, daha spesifik olarak BP180'in hücre dışı ve non-kollajenöz 16. kısmıdır (NC16A) (Şekil 3). BP230 ve diğer başka proteinlere karşı otoantikörler ile BP180'in NC16A kısmı haricinde diğer kısımlarına karşı meydana gelen otoantikörler da sıklıkla patogeneizde rol oynar, ancak BP'deki patojenik önemleri kısmen belirsizdir (5, 78, 92-95). Genellikle NC16A kısmına karşı meydana gelen otoantikörler immünoglobulin G (IgG) yapısında olmakla birlikte, bazen immünoglobulin E (IgE) ve immünoglobulin A (IgA) yapısında antikörler da görülebilmektedir (5, 78, 96). IgG antikörlerinin patojenik rolü fare modellerinde gösterilmiştir (97) ve antikör düzeylerinin klinik olarak hastalık aktivitesi ile korele olduğu görülmüştür (98). IgE otoantikörlerinin varlığı daha şiddetli fenotipler ve daha yaygın deri lezyonları ile ilişkilendirilmiştir (98, 99). Bül formasyonu oluşumunda kompleman aktivasyonu ile bunu takip eden inflamatuvar mekanizmalar rol oynar. Bununla birlikte, kompleman sisteminden bağımsız yollar da sürece dahil olabilmektedir (Şekil 4) (78). Son çalışmalarda muhtemelen genetik olarak duyarlı bireylerde NC16A-reaktif CD4⁺ T hücrelerinin de bül oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, otoimmün sürecin nasıl başladığı ve otoantikörlerin oluşumunun arkasında yatan nedenler bilinmemektedir (5, 78).



Şekil 4: Büllöz pemfigoid’de bül oluşumunun potansiyel mekanizmaları (78, 100).

2.6.3 Diğer dokularda büllöz pemfigoid antijenleri

Deride olduğu gibi merkezi sinir sistemi (MSS), gastrointestinal traktüs, mesane, kalp, göz, plasenta ve amniyotik membranlarda da BP180 eksprese edilir (101-105). MSS’de genellikle nöronların soma ve proksimal aksonlarında bulunur. BP180’in yoğun bir şekilde eksprese edildiği alanlar arasında serebral korteksin en derin, gangliyonik tabakası, hipokampus ve birçok çekirdek (hipoglossal çekirdek, okülomotor çekirdek, Meynert’in bazal çekirdeği, supraoptik çekirdek ve subtalamik çekirdek) yer alır (68). Epidemiyolojik çalışmalarda BP ile nörolojik bozukluklar arasındaki istatistiksel ilişki doğrulanmış olduğundan (65, 66), BP180’e karşı otoimmünitenin, nörolojik bozuklukların patogenezinde yer alıp almadığına ilişkin ilginç bir soru da gündeme gelmiştir (68).

BP230 ayrıca merkezi ve periferik sinir sistemi ile kalp ve iskelet kası dahil deri dışındaki birçok dokuda tespit edilmiştir. Bu proteinin birçok izoformu mevcuttur ve epitelyal (BPAG1-e) ve nöronal (BPAG1-a) izoformları ile diğer varyantların hem lokalizasyonları hem de moleküler yapıları bakımından farklılıklar vardır (66, 106,

107). Bu farklılıklardan bağımsız olarak, BP230 deride ve MSS'de antijen yanıtının potansiyel bir hedefidir (68).

2.7 Büllöz pemfigoid tanısı

2.7.1 Klinik kriterler

Klinik olarak tipik vakalarda, yoğun kaşıntıdan muzdarip yaşlı hastalarda yaygın egzamatöz lezyonlar üzerinde gelişen gergin büller görüldüğünde, BP tanısını koymak kolaydır ve perilezyonel deri biyopsisinin direkt immüno Floresan mikroskopi (DIF) yoluyla analizi sayesinde tanı doğrulanabilir (77, 108). Fransız Büllöz Hastalıklar Çalışma Grubu tarafından yapılan bir çalışmada, pozitif DIF bulguları olan vakalarda, yani bazal membran zonu boyunca lineer kompleman 3 (C3) veya IgG birikimi durumunda aşağıdaki dört klinik özellikten üçünün olması, yüksek duyarlılık (%90) ve özgüllükle (%83) BP tanısı koymak için yeterlidir: 1) 70 yaş veya üzerinde olmak 2) atrofik skatrislerin olmaması 3) mukozal tutulumun olmaması 4) baş ve boyun derisinde tutulum olmaması (77, 108). Büllöz lezyonların olmadığı atipik vakalarda, sadece ürtikeryal veya egzamatöz lezyonların varlığında veya lezyon olmaksızın sadece yoğun kaşıntı olduğunda laboratuvar analizleri daha büyük bir önem taşır (77).

2.7.2 Direkt immüno Floresan mikroskopisi (DIF)

Klinik özellikler BP'ye işaret ettiğinde, DIF altın standart olup, en duyarlı (%91) ve spesifik (%98) tanı testidir (109). Bu inceleme için perilezyonel sağlıklı görünen deriden biyopsi alınır. Alınan numune çabuk dondurulmalı veya uygun bir taşıma ortamına yerleştirilmelidir, aksi takdirde immüno reaktanlar hızla degrade olabilmektedir (110). Tipik olarak DIF incelemesi ile bazal membran zonu boyunca IgG veya C3'ün lineer biriktiği veya her ikisinin de birikim yaptığı görülebilmekle birlikte, daha zayıf olarak lineer IgA veya IgE birikimi de olabilir. BP'de lineer Floresans n-şeklinde tırtıklı görünürken, EEB'de u-şeklinde tırtıklı görünür (5, 77). Daha doğru bir teşhis için DIF incelemesi, tuzla ayrıştırma tekniği kullanılarak da gerçekleştirilebilir (109). Bu yöntemde, alınan deri biyopsisinin 1 mol/l sodyum klorür (NaCl) çözeltisi ile inkübasyonundan sonra epidermis ve dermis ayrılır ve antikorlar oluşturulan bu yapay bülün epidermal (blisterin çatısı) veya dermal (blisterin tabanı)

tarafında görülür. BP'de otoantikorlar epidermal tarafa bağlanırken, EEB'de olduğu gibi diğer bazı pemfigoid grubu hastalıklarda antikorlar tabanda görülür (77).

2.7.3 İndirekt immüno Floresan mikroskopisi (IIF)

IIF incelemesinde, bir BP hastasının serumunda bulunan IgG tipi otoantikorların, örneğin maymun veya tavşan özofagus dokusu gibi bir substratın bazal membran zonu boyunca bağlandığı görülür. Bu incelemenin duyarlılığı %60-80 arasında değişmekle birlikte, substrat olarak tuzla ayrıştırılmış deri kullanılarak daha fazla duyarlılık elde edilebilir (77, 109). Dolaşımdaki IgA, IgE ve IgM gibi diğer antikorlar da bu teknik kullanılarak aranabilir (77).

2.7.4 Enzim bağlı immün assay (ELISA) testi

ELISA testi ile rekombinant protein teknikleri kullanılarak en önemli BP otoantijeni olan BP180'in farklı bölümleri ile NC16A kısmı tespit edilebilir. NC16A kısmına yönelik ELISA testi ticari olarak bulunabilmekte ve BP teşhisi için oldukça sensitif (%70-98) ve spesifik (%98) bir test olanağı sağlamaktadır (5, 77, 111). Bu testi, BP230 için başka bir ticari ELISA ile birleştirmek duyarlılığı artırıyor olmakla birlikte, tek başına kullanıldığında duyarlılığı %60-70 düzeyinde olduğu için BP tanısında tek başına BP230 çalışılması önerilmez (5, 77). Serumdaki yüksek konsantrasyonda anti-BP180 NC16A antikorları artmış hastalık aktivitesi ile (98) ve tedavinin kesilmesinden sonra yüksek nüks riski ile koreledir (5, 55, 111). Yine de NC16A ELISA testi, NC16A kısmı dışındaki BP180 bölgelerine karşı otoantikor eksprese eden hastalarda BP tespiti yapamamaktadır (5, 78).

2.7.5 Histopatoloji

BP'den etkilenmiş deri bölgesinden alınan biyopsinin ışık mikroskop incelemesi ile BP diğer pemfigoid grubu hastalıklardan ayırt edilemediğinden dolayı ek inceleme yapılması gerekir. Bununla birlikte, karakteristik bulgular arasında subepidermal ayrışma ve dermiste özellikle eozinofillerden zengin inflamatuvar hücrelerin varlığı yer alır. Lenfositler ve nötrofiller de dahil olmak üzere diğer inflamatuvar hücreler de görülebilir (5, 77).

2.7.6 Diğer tanı yöntemleri

ELISA'nın yanı sıra, otoantikorların kesin moleküler hedefini araştırmak amacıyla immüno blotting ve immüno presipitasyon teknikleri de kullanılır. Bu sayede, farklı pemfigoid tiplerindeki, örneğin anti-laminin- γ 1 pemfigoidinde yer alan 200 kilodaltonluk (kDa) bir glikoprotein olan laminin- γ 1 gibi farklı antijenlerin saptanması mümkün olabilmektedir (112). Bununla birlikte, ELISA yönteminin uygulanması çok daha kolay olduğu için çoğunlukla immüno blotting yerine ELISA tercih edilir (77).

2.8 Büllöz pemfigoid tedavisi

2.8.1 Büllöz pemfigoid tedavisinde kullanılan ilaçlar

BP tedavisi ile ilgili prospektif olarak az sayıda kontrollü çalışma yapılmıştır (113). Bununla birlikte hem İngiliz Dermatologlar Birliği hem de Avrupa Dermatoloji Forumu (EDF) tarafından yayınlamış kılavuzlar mevcuttur (114, 115). Finlandiya'da yayınlanmış bu konuyla ilgili resmi bir kılavuz yoktur; ama klinik uygulamalarda genel olarak yukarıda belirtilen kılavuzlar dikkate alınır. İngiliz Dermatologlar Birliği ve EDF kılavuzlarına göre, sistemik kortikosteroidler BP için en iyi tedavi yöntemi olup, başlangıç dozu olarak 0.5 ila 0.75 mg/kg/gün önerilmektedir (113-115). Yüksek doz sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri iyi bilinmektedir ve 0.75 mg/kg'ın üzerindeki dozlar genellikle ek bir fayda sağlamaz (113). Çok güçlü topikal kortikosteroidler de BP üzerinde etkili ve güvenlidir; ancak yaşlı hastalarda kremin kendi kendine uygulanmasını güçleştiren hareket kısıtlılığı ile maliyet gibi faktörler nedeniyle bunların kullanımı sınırlı olabilir (113-115). Hafif olgularda ve lokalize lezyonları olan hastaların tedavisinde klobetazol propiyonat %0.05'den daha az potent topikal kortikosteroidler de önerilmektedir (36, 113, 115, 116). Tedavi seçeneklerine yönelik olarak prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır ve güncel olarak İngiltere ve Almanya'da BP'nin birinci basamak tedavisi olarak doksisisiklin ve sistemik prednizolonun güvenliğini ve etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmektedir (116).

Oral kortikosteroidlere cevap vermeyen şiddetli BP'de, remisyon sağlamak ve kortikosteroid dozlarını azaltmak için birçok antiinflamatuvar ve immünosupresif ilaç kullanılmıştır. Yaygın deri lezyonları olan 100 BP hastası ile yapılan bir Fransız

çalışmasında, hastalar 1 mg/kg/gün prednizolon, 100-150 mg/gün azatiyopürin ile birlikte 1 mg/kg/gün prednizolon veya ilk 2 hafta boyunca yüksek hacimli dört doz plazmaferes ile prednizolon 1 mg/kg/gün tedavileri alacak şekilde randomize edilmiştir. 28. günde veya 6. ayın sonunda tam remisyona ulaşan hastaların oranları açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Bununla birlikte, ciddi komplikasyonların azatiyopürin grubunda daha sık olduğu bildirilmiştir (117). Başka bir randomize kontrollü çalışmada, sadece prednizon (30-80 mg/gün) veya azatiyopürin 2.5 mg/kg/gün ile kombine prednizon ile tedavi edilen 25 BP hastası yer almıştır (118). Bu üç yıllık çalışmada, azatiyopürin alan grupta kümülatif prednizon dozunda %45'lik bir azalma olduğu ve ilave yan etkinin minimum olduğu bildirilmiştir (118). Daha yeni bir çalışmada, 0.5 mg/kg/gün dozundaki metilprednizolonun etkinliği ve güvenliği, azatiyopürin 2 mg/kg/gün veya mikofenolat mofetil 2 g/gün kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır (119). Elde edilen başlıca sonuç; her iki gruptaki tüm hastalar tam remisyona ulaşmıştır ancak; azatiyopürin kullanan grupta remisyon daha erken başlamıştır. Hepatotoksisite azatiyopürin grubunda daha yaygın olmakla birlikte mikofenolat mofetil grubunda daha fazla enfeksiyon meydana gelmiştir (119, 120).

Küçük bir randomize çalışmada, prednizonun 40-80 mg/gün etkileri tetrasiklin 2 g/gün artı nikotinamid 1500 mg/gün ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, bu iki tedavi protokolü arasındaki tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmazken, tetrasiklin-nikotinamid grubunda advers reaksiyonların daha az olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bu çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması çıkarılabilecek sonuçları sınırlamaktadır (121).

Genel olarak, adjuvan tedavilerin yararlarına ilişkin kanıtlar çok azdır. Çalışmalarda, prednizolon monoterapisine kıyasla adjuvan azatiyopürin, mikofenolat mofetil veya plazma değişiminin hastalık kontrolünde ek bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Tetrasiklin ile birlikte nikotinamid tedavisinin prednizondan daha etkili olmadığı görülmüştür (113, 115, 117, 118, 120). Bununla birlikte, örneklem küçüklüğü veya metodolojik sorunlar yüzünden bu çalışmaların çoğundan çıkarılabilecek sonuçlar sınırlıdır (113). Metotreksat, dapson, siklofosfamid,

siklosporin, rituksimab, klorambusil ve intravenöz immünoglobulin, BP'nin tedavisinde kullanılan ancak klinik çalışmalarla henüz kanıt bulunamamış diğer tedavilere birer örnektir (115).

BP'ye yönelik tedaviler Avrupa'da büyük değişkenlik göstermektedir. Danimarka'da azatiyopürin sıklıkla oral glukokortikoidlerle kombinasyon halinde kullanılır (122), İsveç'te ise metotreksat monoterapisi yaygındır (123). Fransa'da, sistemik tedaviden ziyade çok güçlü kortikosteroidli krem (%0.05 klobetazol propiyonat) ile topikal tedavi tercih edilmektedir (124). Bununla birlikte, her hastanın tedavisi kişiye özel olarak komorbiditeler, diğer kullanılan ilaçlar, hastanın kendi fikri ve pratik faktörler gibi unsurlar dikkate alınarak ayrı ayrı ele alınmalıdır.

2.8.2 Glukokortikoid tedavisinin etki mekanizması

Hem topikal hem de sistemik olarak uygulanan glukokortikoidler, BP'de ve diğer deri hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (125). Hücrelerde, glukokortikoidler hemen hemen tüm insan hücre tiplerinde eksprese edilen glukokortikoid reseptörü aracılığıyla etki eder. İntra-sitoplazmik glukokortikoid reseptörüne bağlandıktan sonra oluşan kompleks, çekirdeğe aktarılır ve burada steroide duyarlı genlere bağlanır (125, 126). Glukokortikoidler, çeşitli mekanizmalarla tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökinler (örneğin IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8) gibi birçok inflamatuvar sitokinin üretimini baskılamaktadır. Glukokortikoidler ayrıca vücudun tüm inflamatuvar hücrelerinin dağılımını ve aktivitesini geniş ölçüde etkiler. T-lenfositlerin proliferasyonu inhibe edilirken, B lenfositleri sadece daha yüksek dozlardaki glukokortikoidlerden etkilenir. Glukokortikoidler ayrıca dolaşımdaki eozinofillerin ve monosit-makrofaj seri hücrelerinin sayısını azaltır. Buna karşılık, dolaşımdaki nötrofil sayıları, kemik iliğinden hızlandırılmış salınım nedeniyle artar (125).

2.8.3 Glukokortikoid tedavisinin yan etkileri

Kısa süreli glukokortikoid tedavisi genellikle oldukça iyi tolere ediliyor olsa da uzun süreli veya yüksek doz kullanımı, özellikle yaşlılarda birçok yan etkiyle ilişkilidir (Tablo 2).

Tablo 2: Yüksek doz veya uzun süreli glukokortikoid tedavisinin yan etkileri (125, 126).

Doku/sistem	Yan etkiler
Adrenal bez	Adrenal atrofi, yoksunluk sendromu
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, ödem, tromboz, vaskülit
Metabolik	Hiperglisemi, dislipidemi, obezite, hipokalsemi, hipokalemi
Sinir sistemi	Davranış, biliş, hafıza ve ruh halindeki değişiklikler, periferik nöropati
Gastrointestinal sistem	Gastrointestinal kanama, pankreatit, peptik ülser, özefajit
Bağışıklık sistemi	Geniş immünosupresyon, latent virüslerin aktivasyonu
Deri	Atrofi, purpura, hirsutizm, hiperpigmentasyon, akne, akneiform erüpsiyonlar, enfeksiyonlar, gecikmiş yara iyileşmesi
Kas-iskelet sistemi	Osteoporoz, kemik nekrozu, kas atrofisi, büyüme geriliği
Gözler	Katarakt, glokom
Üreme sistemi	Gecikmiş ergenlik, fetal büyüme geriliği, hipogonadizm, amenore

En yaygın ve belirgin yan etkilerse osteoporoz ve hiperglisemidir. Kemikte, glukokortikoidler osteoblastların apoptozunu indükler ve osteoklastların aktivitesini artırır, bu da önemli demineralizasyona ve sonuç olarak kemik kırığı riskinin artmasına neden olur. Osteonekroz ve miyopatinin glukokortikoid tedavisi ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (125).

Hiperglisemi gelişimi, özellikle önceden glukoz intoleransı mevcutsa, uzun süreli glukokortikoid tedavisi sırasında yaygın görülür. Glukokortikoidler, hepatik glukoneogenezi artırır, kaslarda periferik glukoz alımını azaltarak kandaki glukozu yükseltir (125). Ayrıca hiperlipidemiye, daha çok da trigliseridlerin yükselmesine ve renal sodyum retansiyonundan kaynaklanabilecek hipertansiyona neden olurlar (125, 126).

Glukokortikoidler BP üzerinde çeşitli immünsüpresif mekanizmalar yoluyla etkili olduklarından dolayı, bu hastalar birçok bakteriyel, viral, fungal enfeksiyon ile parazit enfeksiyonları için daha yüksek risk taşırlar (125). Glukokortikoidler ayrıca

ateş gibi enfeksiyon belirtilerini bastırarak tespitini zorlaştırır. Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda fungal ve kutanöz stafilokokal enfeksiyonlar sıklıkla görülür. Genel olarak immünosupresyon ve glukokortikoid tedavisi ile ilişkili, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon *Pneumocystis jiroveci* (eski adıyla *Pneumocystis carinii* olarak bilinir) pnömonisidir. Hiperglisemi de mevcutsa hastalar enfeksiyonlara karşı daha da duyarlı hale gelmektedir (125).

Glukokortikoid tedavisinin nispeten yaygın görülen diğer yan etkileri arasında hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HHA eksen) baskılanması, gastrointestinal irritasyon, akne, katarakt ve duygudurum, davranış veya biliş değişiklikleri yer alır (125, 126). Her bir hastaya özgü hasta özellikleri yan etki riskini etkiler: postmenopozal kadınlar, romatoid artritli hastalar osteoporoz açısından büyük risk altındadır. Hipoalbuminemiye neden olan herhangi bir durum, glukokortikoidlerin serbest fraksiyonunun artmasına neden olur; bir başka deyişle, ilacın biyolojik olarak aktif miktarında bir artış ile toksisitede artışa neden olur. Sigara, alkol tüketimi ve çoklu ilaç kullanımı peptik ülser hastalığı riskini artırır (125). Tüm bunlar ele alındığında, genellikle yaşlı olan BP hastaları glukokortikoidlerin yan etkilerine yatkındır ve BP hastalarında görülen yüksek mortalitenin kısmen tedavi için kullanılan ilaçlardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (114).

2.9 Pemfigus Vulgaris tanısı

Pemfigus, hem müköz membranları hem de deriyi etkileyen kronik otoimmün büllöz hastalıkların heterojen bir grubunu kapsar. Pemfigus grubu hastalıklar, keratinositlerin epidermal adezyon komplekslerine (desmozomlara) karşı IgG tipi otoantikor yanıtı ile karakterizedir ve bu durum akantoliz adı verilen hücre-hücre adezyon kaybına yol açar (127, 128).

Pemfigus üç ana forma ayrılabilir: pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF) ve paraneoplastik pemfigus (PNP). Dsg3 ve Dsg1'e karşı otoantikor yanıtı esas olarak PV'de tanımlanıyor olup, anti-Dsg1 otoantikorları ise PF'nin serolojik ayırt edici özelliğidir (25). Buna ek olarak, PV hastalarında (129) alfa9 asetilkolin reseptörüne (130), çeşitli mitokondriyal nikotinik kolinerjik reseptör alt tiplerine ve

desmokolin 1-3 gibi Dsg olmayan antijenleri hedef alan IgG tipi otoantikörlerin da olduğu bildirilmiştir (129).

PNP hastalarında plakin ailesine ait adezyon proteinlerine, plakofilin-3, desmokolin-1 ve 3, Dsg1, Dsg3 ve son zamanlarda proteaz inhibitörü olarak tanımlanan 170 kD proteini ile alfa-2 makroglobulin benzeri protein-1 (A2ML1) de dahil olmak üzere çeşitli proteinlere karşı IgG tipi otoantikörlerin varlığı tanımlanmıştır (131).

IgA pemfigusu ise PV, PF ve PNP'deki gibi epidermal antijenlere karşı IgG tipi değil IgA tipi otoantikörlerin tespit edilebileceği son derece nadir görülen bir pemfigus varyantıdır (25, 132, 133).

2.9.1 Pemfigusun klinik özellikleri

PV hastalarının yaklaşık %70'i genellikle oral lezyonlarla kendini gösterir. Bu lezyonlar hastalığın ilk ve tek belirtisi olabilmektedir. Kutanöz lezyonlar oral tutulumdan ortalama 5 ay sonra gelişme eğilimindedir (2, 3). Oral mukoza lezyonları genellikle kolayca rüptüre olan intakt sıvı dolu vezikül ve büller şeklinde ortaya çıkar. Bunlar daha sonra hassas, irregüler mukozal erozyon ve ülserleri meydana getirir (1). Oral mukozada herhangi bir bölge etkilenebilmektedir; ancak en sık tutulan bölgeler gingival, bukkal ve palatal bölgelerdir (4). Çoğu lezyon ağrılıdır ve yavaş iyileşir, fakat skarlaşma eğilimi göstermez. Deskuamatif gingivitis, büllerin rüptüre olduğu ve geriye soyulmuş doku alanlarında kırmızı renkte erozyon ve ülserlerin görüldüğü bir tablo olup ciddi vakalarda sıklıkla görülür (5). Lezyonlar orofarenks ve larinks tutulumu yapacak kadar yaygınlaşabilir. Konjonktiva, özefagus ve genital bölge gibi diğer mukozal alanlarda da lezyon gelişebilir. Kutanöz tutulum da benzer şekilde, olayın intraepidermal meydana gelmesinden dolayı kolayca rüptüre olan ve ağrılı erozyonlara neden olan gevşek, içi sıvı dolu büller şeklinde kendini gösterir. Bu lezyonlar normal görünen deride ortaya çıkar. Hem mukozal hem kutanöz lezyonlarda, lateral kısımdan basınç uygulanmasıyla büllerin genişlemesi veya indüklenmesi olarak bilinen 'Nikolsky bulgusu' sıklıkla pozitif saptanır.

2.9.2 Epidemiyoloji

2.9.2.1 Pemfigus Vulgaris Epidemiyolojisi

PV en yaygın görülen klinik pemfigus varyantıdır. Yıllık insidans oranı, coğrafik bölgeye ve etnik kökene bağlı olarak milyon nüfus başına 0.76 ile 16.1 arasında değişmekte olup (134, 135), Aşkenazi Yahudilerinde en yüksek insidans bildirilmiştir (61, 135). Bu gözlem, Yahudi kökenli PV hastalarında özellikle İnsan Lökosit Antijen (HLA) Sınıf II genleri ile, özellikle de HLA-DRB1* 04:02 geni ile ilişkili bulunmuş olup, Yahudi kökenli olmayan PV hastalarında HLA-DQB1* 05:03 daha yaygındır (136) ve Çin'de yapılan bir çalışmada kullanılan yeni jenerasyon sekans analizine göre PV ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (137).

Pemfigusun kesin prevalansı bilinmemektedir. Bir Alman çalışmasında %0,009'luk bir nokta prevalansı bildirilirken (138), Danimarka'da yapılan bir analizde pemfigus prevalansı %0,006 olarak tahmin edilmiştir (139, 140). Bunlara ek olarak, ABD popülasyonu üzerinde yapılan yakın tarihli bir analizde, 100.000 yetişkin başına 5.2 vakalık genel bir standardize nokta prevalansı rapor edilmiştir (141). PV için başlangıç yaşı 36.5 ile 72.4 yıl arasında değişmektedir (137). Çocuklarda az sayıda PV vakası tespit edilmiş olmasına karşın, PV başlangıç yaşı ortalama 50-60 yıldır (137). Amerikan PV popülasyonunda tahmini kadın-erkek oranı 5.0 olarak belirlenmiş olup PV'nin dünya genelinde kadınlarda baskın bir şekilde daha çok görüldüğü bildirilmiştir (61).

2.9.2.2 Pemfigus foliaceus epidemiyolojisi

Beyaz ırk popülasyonunda sporadik PF'nin yıllık insidansı 100.000 kişi başına ~0.04'tür. Sporadik PF, pemfigus vakalarının ~%20'sine karşılık gelir. Genellikle cinsiyetler arasında bir fark olmaksızın beşinci dekad yaşlarındaki insanlar etkilenmektedir (135, 136). HLA-DRB1* 04:01, HLA-DRB1* 04:06, HLA-DRB1* 14, DRB1* 01:01 yüksek PF riski ile ilişkilendirilmiştir (137, 142). Herhangi bir etnik yatkınlık ise bildirilmemiştir (135, 136).

Brezilya, Kolombiya ve Tunus'un bazı bölgelerinde endemik PF (fogo selvagem) bildirilmiştir. Hastaların çoğu nehir ve akarsulara yakın ormanlık alanlarda

yaşayan genç kırsal bölge işçileridir (143). Bu alanlarda, kara sinek (*simulium* türleri) de dahil olmak üzere bazı böcek türlerinin moleküler taklit yoluyla Dsg1'e karşı immün reaksiyona yol açarak hastalığı tetikleyebileceği düşünülmektedir (144, 145). Bu hipotez, fogo selvagem hastalığının endemik görüldüğü bölgelerde yaşayan sağlıklı bireylerin serumlarında anti-Dsg1 IgG otoantikorlarının yüksek pozitiflik oranı ile desteklenmiştir (145). Brezilya popülasyonunda HLA-DRB1 * 04:04, * 14:02, * 14:06, ve * 01:02 alellerinin fogo selvagem için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (146).

2.9.2.3 Paraneoplastik Pemfigusun Epidemiyolojisi

PNP nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve literatürde yaklaşık 500 vaka bildirilmiştir. Genellikle 45-70 yaş arası hastalar etkilenir. PNP, tüm pemfigus vakalarının %3-5'ini oluşturur. Ayrıca PNP, özellikle Castleman hastalığı ile ilişkili olarak çocukları ve ergenleri de etkileyebilmektedir (28, 131). Hastaların bu alt grubunda, etnik olarak Hispanik kökleri olan hastalarda bir yatkınlık olduğu tanımlanmıştır (147). Beyaz ırkta ve Çinli hastalarda sırasıyla HLA sınıf II DRB1* 03 ve HLA Cw*14 ile bir ilişki olduğu bildirilmiştir (148, 149).

2.9.3 Başlıca Klinik Varyantlar

2.9.3.1 Pemfigus vulgaris

Hastaların yarısından fazlasında gevşek büllöz lezyonlar görülür (Şekil 5A) ve bunlar eritemli zemini olan sızıntılı erozyonlara dönüşür. Tüm vücut derisi tutulabilmekle birlikte, lezyonlar daha çok mekanik strese yoğun maruz kalan bölgelerde (örn. intertrijinöz bölgeler) ve seboreik bölgelerde meydana gelmektedir (25, 133, 150). Kutanöz ve mukozal lezyonlarda bakteriyel veya viral süperenfeksiyonlar oldukça yaygındır. Kutanöz büllöz lezyonlar ve erozyonlar genellikle krutlanır ve ardından skar bırakmadan yeniden epitelizasyon sağlanır. Post-inflamatuvar hipo ve/veya hiperpigmentasyon yaygındır.

Çoğu durumda, PV başlangıçta oral mukozada; özellikle de bukkal mukozada, gingivada, dilde, sert ve yumuşak damakta aşırı ağrılı erozyonlarla ortaya çıkar (Şekil 5B). Bu lezyonlar, giderek kilo kaybına neden olacak şekilde gıda alımını

bozmaktadır. Ses kısıklığı laringeal tutulumun göstergesi olabilir. Erken evrelerde, oral lezyonlar tekrarlayan aft, herpetik gingivostomatit veya eroziv liken planus ile karıştırılıp yanlış yorumlanabilir (25, 133, 150). Laringeal, özefageal, konjonktival, nazal, anal ve genital mukoza gibi diğer müköz membranlar daha az sıklıkla tutulur (151).

PV ayrıca tırnak tutulumu da yapabilmektedir. Bir çalışmada, PV hastalarının yaklaşık %13'ünde tırnak tutulumunun olduğu bildirilmiştir. Tırnak değişiklikleri arasında paronişi, diskolorasyon, onikoreksi, periungual hemorajiler ve onikoliz görülmüştür (152). İntertrijinöz bölgelerde, saçlı deride ve yüz bölgesindeki erozyonlar, keratinositlerin anormal büyümesi ile karakterize papillomatöz veya vejetatif lezyonlara dönüşebilir (Şekil 6). Bu durum, tüm pemfigus vakalarının <%5'ini oluşturan pemfigus vejetansın (PVe) klinik olarak ayırt edici bir özelliğidir (153).



Şekil 5: Pemfigus vulgaris: (A) Erozyonlarla ilişkili gevşek kutanöz büller, (B) Dilde ve dudaklarda çoklu erozyonlar, Paraneoplastik pemfigus: (C) Dudaklarda hemorajik krut ve erozyonlar (25, 133, 150).



Şekil 6: Pemfigus vejetans: Kasıklarda ve genital bölgede vejetatif lezyonlar ve erozyonlar (153).

Başlangıçtaki birincil epitoptan (yani Dsg3'den) ikincil epitopa (yani Dsg1'e) B ve/veya T hücre yanıtlarının farklılaşması süreci olan epitop yayılımı sonucu, PV hastalarının önemli bir kısmında mukozal dominant fenotipten, PF'nin deri lezyonları ile karakterize mukokutanöz bir fenotipe geçiş meydana gelmektedir (154). Tutulan bölgeye bağlı olarak PV, klinik olarak mukozal dominant, mukokutanöz ve daha az sıklıkla görülen kutanöz dominant olarak ayrılabilir (25, 133, 150).

2.9.3.2 Pemfigus foliaceus

PF, mukozal tutulumun olmaması ile karakterizedir. Deride eritematöz, yaprak şekline benzer, skuamlı, krutlu, sınırları belirgin erozyonlarla kendini gösterir (Şekil 7). Esas olarak gövdenin üst kısmı ve yüz dahil olmak üzere seboreik alanlarda görülür. Fajiliteden dolayı gevşek, kolay patlayan büller nadiren görülür. Deri lezyonları dramatik bir şekilde ilerleyerek eksfoliyatif eritrodermaya yol açabilir. PF genellikle başlangıçta yavaş ilerler ve impetigoya benzeyen dağınık krutlu lezyonlar görülür. Dahası saçlı derideki eritemli, skuamlı lezyonlar, seboreik dermatit ile karıştırılarak yanlış teşhis edilebilir. PF'nin endemik varyantı (fogo selvagem) klinik ve patolojik olarak sporadik olandan ayırt edilemez. Pemfigus eritematozus (Senear-

Usher sendromu), malar bölgede kelebek benzeri dağılım deseniyle, gövdede ve güneşe maruz kalan alanlarda lupus eritematozusa benzer şekilde eritemli, skuamli plaklar ve veziküler lezyonlar ile karakterize olup, PF'nin nadir görülen (25, 133, 150) klinik bir varyantıdır (155). Buna ek olarak, psöriazis tanısı da dışlanmış olmalıdır. Pemfigus seboreikus seboreik bölgeleri, özellikle de yüzü etkileyen geniş yüzeyel, krutlu erozyonlar ve eritematöz plaklarla karakterize PF'nin yüzeysel bir varyantıdır (25, 150).



Şekil 7: Pemfigus foliaceus: (A) Seboreik bölgelerde skuamli ve krutlu eritematöz plaklar, (B) Sırt bölgesinde sınırları belirgin, yaprak şekilli, krutlu erozyonlar (C) Seboreik bölgelerde skuamli eritematöz plaklar (25, 133, 150).

2.9.3.3 Paraneoplastik pemfigus

PNP, her zaman altta yatan hem malign hem de benign neoplazmlarla ilişkili nadir bir pemfigus varyantıdır. Tüm PNP vakalarının %84 kadarı non-Hodgkin lenfomalar (%38.6), kronik lenfositik lösemi (%18.4), Castleman hastalığı (%18.4), timoma (%5.5), Waldenström makroglobulinemisi (%1.2), Hodgkin lenfoma (%0.6) ve monoklonal gammopati de (0.6%) dahil olmak üzere hematolojik malignitelere sekonder gelişir (131, 156). Daha az sıklıkla epitelyal karsinomlar (%8.6), sarkomlar (%6.2) ve mide kanserleri de PNP ile birlikte tanımlanmıştır (131, 156-158). Bazı PNP

vakalarının fludarabin ve bendamustin dahil olmak üzere antineoplastik ilaçlar (159) veya radyoterapi ile tetiklendiği bildirilmiştir (160). PNP, muhtemelen anti Dsg3/Dsg1 IgG'ye ek olarak farklı antijenlere karşı meydana gelen IgG tipi otoantikörler ile ilişkili olarak polimorfik bir klinik görünümüne sahiptir (161). PNP tipik olarak orofarenks ve oral kavitede geniş erozyonların görüldüğü ağrılı bir stomatit ile kendini gösterir (Şekil 5C). Genellikle dudakların vermilyon sınırı da tutulmuş olur (131). Ayırıcı tanıları eritema multiforme (EM), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromunu içerir, pediatrik olgulardaysa oral tutulum herpetik stomatit ile karıştırılabilir (131).

Nazofarenks, anogenital bölge ve özefagus da etkilenebilir. Vakaların yaklaşık %70'inde oküler tutulum görülür (162). Diffüz eritem, veziküller, büller, papüller, skuamli plaklar, ekfoliyatif eritroderma, erozyonlar veya ülser de dahil olmak üzere kutanöz lezyonlar, genellikle mukozal lezyonlardan sonra ortaya çıkar (161). Ayrıca eritemli lezyonlar maküler, ürtikeryal, targetoid veya polimorfik şekilde ortaya çıkabilir ve tek bir hastada bir tipten diğerine evrimleşebilen farklı lezyon tipleri görülebilir (163). Likenoid lezyonlar da sık görülür ve daha çok çocuk hastalarda görülür (147).

PNP'nin kendine özgü klinik özellikleri hem antikör güdümlü hem de hücre aracılı patogenetik mekanizmalarla açıklanabilir (164). Antikör aracılı mekanizmalar genellikle PV benzeri bir klinik fenotipi belirlerken, ikincil mekanizmalar likenoid fenotipe yol açar. PNP vakalarının %90'ından fazlasında respiratuar sistem epiteli de tutulur ve dispne, obstrüktif akciğer hastalığı ve PNP'da başlıca ölüm nedenlerinden biri olan bronşiolitis obliterans gibi klinik tablolara neden olur (131, 165, 166). Yakın zamanda, Japon PNP hastalarında bronşiolitis obliterans ile anti-epiplakin Ig antikörleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (165).

2.9.3.4 IgA Pemfigusu

IgA pemfigusu, nötrofilik infiltrasyon gösteren intraepidermal püstüller veya veziküller ile karakterizedir (25, 132, 133). Genellikle akantoliz görülmez. Püstül oluşum düzeyine bağlı olarak, IgA pemfigusu iki ana alt tipe ayrılır: Epidermin üst kısmında subkorneal bölgede püstüllerle karakterize, subkorneal püstüller dermatoz

tipi (IgA-SPD) ve epiderminin alt kısımlarında veya tüm epidermisi tutacak şekilde suprabazal püstüller ile karakterize olan intraepidermal nötrofilik tip (IgA-IEN) (25, 132, 133).

2.9.4 Patogenez

2.9.4.1 Dsg1/Dsg3 Kompanzasyon Teorisi

Kornifiye ve kornifiye olmayan epiteldeki pemfigus otoantijenlerinin (Dsg1 ve Dsg3) farklı ekspresyonu nedeniyle, deri ve mukozalar anti-Dsg IgG otoantikörlerinden farklı şekillerde etkilenmektedir. PF hastalarında sadece anti-Dsg1 IgG otoantikörleri görülürken, mukozal dominant PV hastalarında sadece anti-Dsg3 IgG otoantikörleri görülür. Ayrıca, mukokutanöz PV hastalarında hem anti-Dsg3 hem de anti-Dsg1 IgG otoantikörleri saptanır (167). Deride ve mukozada, Dsg1 ve Dsg3'ün ekspresyonu farklılık gösterir: kutanöz Dsg1 tüm epidermiste eksprese ediliyor olmakla birlikte yüzeysel katmanlarda daha güçlü bir şekilde eksprese edilir, kutanöz Dsg3 ise alt epidermiste, özellikle de bazal ve parabazal katmanlarda eksprese edilir. Bunun aksine, mukozal Dsg1 ve Dsg3 tüm skuamöz tabakada eksprese ediliyor olmakla birlikte Dsg3'ün ekspresyonu çok daha yüksektir.

Bu nedenle, PF'de olduğu gibi serumda sadece anti-Dsg1 IgG antikoru bulunması halinde, sadece deride yüzeysel büller meydana gelir; çünkü Dsg3, Dsg1 kaybını kompanse etmektedir. Buna karşılık, Dsg3 adezyon kaybını telafi etmek için yetersiz kalan düşük Dsg1 ekspresyonu nedeniyle, anti-Dsg3 IgG antikörleri mukozal epidermal adezyonun bozulmasına yol açar. Hem anti-Dsg1 hem de anti-Dsg3 IgG antikörleri mevcut olduğunda ise deri ve müköz membranlar birlikte etkilenmektedir (168).

2.9.4.2 Bül Oluşumu ve Akantoliz: Otoantikör ile İlişkili Faktörler

Dsg antijenlerine karşı Ig otoantikör yanıtı, muhtemelen bazı sinerjistik mekanizmalarla epitelyal akantolize yol açar. Desmozomlar arası adezyon ile antikörler arasında meydana gelen karşılıklı etkileşim sonucunda akantolizin oluştuğuna dair bir model ileri sürülmüştür. Ayrıca, antikörlerin neden olduğu farklı

bir harici sinyalin, desmozomal bütünlüğün hasarlanmasına yol açtığı düşünülmüştür (169).

Pemfigusta antikorların önemli bir rol oynadığı kapsamlı bir şekilde bildirilmiştir (170). Ayrıca, sadece monovalan antikor fragmanlarının deri lezyonlarına yol açabileceği de vurgulanmıştır (171). Ek olarak, kompleman kaskadının dahil olmadığı pemfigus hastalığında, esas olarak IgG4 antikorlarının olduğu bildirilmiştir (172).

Pemfigusta Ig antikorları için en önemli hedef antijenler, Dsg molekülünün hücre dışı alanlarıdır. Dsg proteinleri, pemfigus antikorlarının hedefi olan ve adezyon etkileşiminde önemli bir rol oynayan amino-terminal EC1 ve EC2 alanlarının dahil olduğu beş kaderin protein tekrarı (EC1-EC5) şeklinde bir yapı göstermektedir. Gerçekten de PV hastalarında ve fare modellerinde anti-Dsg3 otoantikorlarının doğrudan trans-adezyon (173) ve cis-adezyonda yer alan rezidülere bağlandığı gösterilmiştir (174). Bu nedenle, NH₂-terminal kaderin alanlarına karşı oluşan antikorlar, muhtemelen hücreler arası kohezyonla rekabete girmekte veya hücreler arası kohezyonu bloke etmektedir. Di Zeno ve ark. (174) insan anti-Dsg3 otoantikorlarının, cis-adezyonunu sağlayan Dsg3 arayüzüne bağlanarak, akantolizi indüklediğini ileri sürmektedir. Ayrıca, Dsg1 ve Dsg3'ün diğer epitoplarına karşı oluşan IgG otoantikorlarının aksine, bu IgG antikorlarının serum konsantrasyonları hastalık aktivitesi ile koreledir (175, 176).

Dsg depleasyonu birkaç aşamada meydana gelir: Desmozomlar, muhtemelen Dsg'nin trans-etkileşiminin doğrudan engellenmesi sonucu adheziv özelliklerini kaybederler; ayrıca, farklı sinyal yolları Dsg endositozuna ve eksikliğine neden olarak desmozomal bütünlüğün bozulmasına ve adezyon kaybına neden olur (168). Ayrıca, lipid raft komponentleri ile ilişkili bulunan ekstra-desmozomal Dsg depleasyonu, desmozomların ex novo ekspresyonunu etkileyebilmektedir (177). Buna ek olarak, PV hastalarından elde edilen poliklonal IgG antikorlarının homofilik Dsg3 trans-etkileşimlerini doğrudan inhibe edebileceği bildirilmiştir. Bu kanıtlar, pemfigus patogenezinde sterik engelleme modelini destekler niteliktedir (175, 176).

Pemfigusta meydana gelen akantoliz için başka mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmüştür. Dsg endositozu ve desmozom parçalanmasının hem PV hastalarındaki IgG otoantikorları hem de rekombinant monovalan insan anti-Dsg3 otoantikorları tarafından tetiklendiği bildirilmiştir (178, 179). Buna ek olarak, hem immüno floresan hem de elektron mikroskobu bulguları ile akantolitik olmayan hücre katmanlarında patojenik pemfigus antikorları tarafından indüklenen hücreler arası genişleme olduğu tespit edilmiştir (180, 181).

Pemfigusta patogenetik mekanizmalara eşlik eden, otoantikorlarla tetiklenen hücresel sinyal yollarının olduğu rapor edilmiştir. Spesifik olarak, PF hastalarının serumundan elde edilen poliklonal IgG antikorlarının, homofilik Dsg1 trans-etkileşimlerini bloke etmeden Dsg1 bağlanma noktalarının ayrışmasına yol açabileceği gösterilmiştir (182). Ek olarak, p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve MAPK ile aktive olan protein kinaz 2 (MK2)'nin de dahil olduğu çeşitli moleküllerin ve sinyal yollarının pemfigustaki akantolizin oluşmasında rol oynadığı bildirilmiştir (183, 184). p38 MAPK, ara filaman oluşumunu doğrudan modüle eder ve desmozomal yapının korunmasını sağlar. Yeni çalışmalarda, p38 MAPK sinyalizasyonunun ve Dsg3 internalizasyonunun pemfigus akantolizinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (185); fakat PV hastalarında monoklonal otoantikorlar tarafından indüklenen büllelerin, p38 veya MK2 inhibisyonundan etkilenmediği de vurgulanmış, bül oluşumundaki bu mekanizmanın esas olarak sterik engelleme ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (183, 184, 186).

Ayrıca, Saito ve ark. (186) monoklonal ve poliklonal otoantikorların her ikisinin de akantolizde tamamlayıcı rol oynadığını göstermiştir; aslında, poliklonal serum IgG ile indüklenebilir bir Dsg kümelenmesi bildirilmiş olmasına rağmen, monoklonal antikorlarla bildirilmemiştir. Dahası, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), kaspazlar (187) ve MYC (188) gibi diğer bazı sinyal molekülleri ve yollarının pemfigus akantolizi sırasında anti-Dsg otoantikorları tarafından değiştirildiği bildirilmiştir. Yine de bu olayların hiçbirisi tek başına akantolizi indükleyememektedir.

2.9.4.3 Bül Oluşumu ve Akantoliz: IgG'den Bağımsız Faktörler

Akantolizin meydana gelmesinde antikorların rolünün yanı sıra, bazı otoantikordan bağımsız faktörlerin de akantolizde rol aldığı düşünülmüştür. Bununla birlikte, bu faktörlerin belirgin rolü henüz tam olarak anlaşılmış değildir.

PV hastalarının serumlarında IL-4, IL-6 ve IL-10 gibi Th2 sitokinlerinde artış, IL-2 ve interferon-gamma (IFN- γ) gibi Th1 sitokinlerinde ise azalma bildirilmiştir (189). Ek olarak, Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17a ve T foliküler yardımcı hücreler tarafından sentezlenen IL-21 ve IL-27'de artış tespit edilmiştir (190). IL-17a ayrıca PV büllöz lezyonlarında da gösterilmiştir (190). Buna ek olarak, kompleman aktivasyonu, sitotoksik proteazlar ve yüksek düzeyde IL-4 ve IL-10 gözlenmiştir (189, 191). Dahası, PV deri lezyonlarında Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α) RNA'sı yaygın bir şekilde eksprese edilir ve TNF- α serum konsantrasyonlarının hastalık aktivitesi ve IgG otoantikör titreleri ile korele olduğu görülmüştür (192, 193).

Akantolizde epidermal keratinosit apoptozunun önemi halen tartışılmaktadır. Gerçekten de bazı araştırmacılar bu işlemi hücre-hücre adezyon kaybından sonra gerçekleşen aşağı yönlü bir olay olarak kabul ederken, diğerleri bunu yukarı yönlü bir olay görmektedir (194). PV hasta serumlarında saptanan Fas ligandının (FasL) indüklediği kaspaz 8 aktivasyonunun keratinositlerde apoptozu indüklediği ileri sürülmüştür.

FasL proteininin engellenmesinin, PV'de IgG antikorları ile indüklenen epidermal keratinositlerin apoptozunun inhibisyonuna neden olduğu in vitro ve in vivo olarak rapor edilmiştir, bu da FasL'nin PV patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (196, 197). Ayrıca, Lotti ve ark. (196), in vivo hücre dekolmanından önce aşırı Fas ekspresyonunun ve kaspaz aktivasyonunun gerçekleşmesi gibi apoptozun da akantolizden önce meydana geldiğini vurgulamıştır.

Buna ek olarak, keratinositlerden sitokin sekresyonunun, PV IgG antikorları ile uyarılıyor olabileceği bildirilmiştir. Gerçekten de keratinositlerde transkripsiyon faktörü ST18 ekspresyonunun, hem sitokin salgılanmasına hem de keratinositlerde kohezyon kaybıyla sonuçlanan IgG kaynaklı bir yanıt olduğu bildirilmiş olup, bu

nedenle otoantikörlerin meydana gelmesinden sonra sitokinlerin bül oluşumuna katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır (198).

2.9.5 Teşhis

Pemfigus hastalığının doğru teşhis edilmesinde dört kriter temel alınır: Klinik bulgular, lezyonel derinin histopatolojisi, perilezyonel normal deriden alınan biyopsinin DIF mikroskopik incelemesi ve IIF mikroskopik inceleme, ELISA ile ve/veya BİYOÇİP, immünoblotting veya immünopresipitasyon gibi ilave teknikler kullanılarak serum otoantikörlerinin tespit edilmesi (132, 195) (Tablo 3).

Histopatolojik olarak, PV intraepidermal akantoliz ile karakterizedir (132), bazal keratinositler ise karakteristik olarak mezar taşı benzeri bir morfolojiyle bazal membran bölgesine bağlıdır. PV'nin aksine, PF lezyonları daha yüzeysel, subkorneal bir akantoliz gösterir. PNP'de histopatolojik özellikler polimorfiktir. Büllöz lezyonlarda, diskeratoz ile dağınık inflamatuvar infiltrasyonun eşlik ettiği suprabazal akantoliz görülür. Makülopapüler lezyonlarda ise likenoid arayüz dermatiti daha sık görülür (131). Klinik olarak makülopapüler ve büllöz lezyonların karma olduğu durumlarda hem akantoliz hem de likenoid arayüz dermatiti görülmektedir (28). IgA pemfigusu, intraepidermal püstüller veya nötrofilik infiltrasyonun görüldüğü veziküller ile karakterize olup akantoliz genellikle görülmez (132).

Tüm pemfigus varyantlarında, perilezyonel sağlam derinin DIF incelemesinde IgG ve/veya C3'ün epidermal keratinositlerin yüzey kısımlarına retiküler tarzda bağlandığı görülür. IgA pemfigusunda DIF incelemesi ile IgG yerine IgA tespit edilmektedir (132, 195). PNP olgularının <%50'sinde epidermal keratinositlerin yüzeyinde ve dermoepidermal bileşke boyunca ağ benzeri IgG ve/veya C3 depozitleri saptanabilir. PV ve PF'nin aksine, PNP lezyonları için yapılan DIF incelemesi ile bazal membran zonunda lineer IgG ve/veya C3 birikimi görülmektedir (131).

IIF rutin incelemesinde, ana doku substratı olarak maymun özefagusu kullanılmaktadır. IgG antikörlerinin epitel hücre yüzeylerinde, retiküler paternde reaktivitesi karakteristiktir. IgA pemfigusunda, Dsg 1 ve Dsg 3'e (IgA-IEN) ve Dsc 1 ve Dsc 3'e (IgA-SPD) karşı interselüler IgA depolanması IIF tarafından tespit edilebilir

(132, 195). SPD tip IgA pemfigusundaki IgA otoantikörleri, Dsc1 transfer edilmiş COS-7 hücrelerinde IIF ile tespit edilebilir (199).

PNP'de plakine karşı meydana gelen IgG tipi antikorlar saptanabilmekte olup, bunlar arasında en sık tespit edilenler envoplakin ve periplakine karşı meydana gelen antikörlardır (28). PNP'de, IIF ile ayrıca normal insan derisi ve plakin bakımından zenginleştirilmiş mesane epitelii kullanılarak ağ benzeri bir boyanma paternii gösterilebilir, plakin bakımından zenginleştirilmiş mesane epitelii, plakin reaktif IgG otoantikörlarının (83% oranında) saptanabilmesinden dolayı tercih edilen bir substrattır (131, 195).

PV'de, Dsg 1 ve Dsg 3'e karşı IgG otoantikörlari ELISA ile tespit edilebilir. Kutanöz dominant PV hastalarında sadece veya daha çok anti-Dsg 1 otoantikörlari görülürken, mukozal dominant PV hastalarında sadece veya daha çok anti-Dsg 3 IgG otoantikörlari görülür. Mukokutanöz PV hastalarında ise hem anti-Dsg 1 hem de anti-Dsg 3 otoantikörlari tespit edilebilir. PV'den farklı olarak, PF hastalarının büyük çoğunluğunda sadece Dsg 1'e karşı IgG yapısında otoantikörlar görülür (132, 200). Genel olarak, anti-Dsg 1 ve anti-Dsg 3 serum antikor konsantrasyonları hastalık aktivitesi ile koreledir (132, 200). Bununla birlikte, pemfigusun atipik seyrettiği durumlarda Dsc'lere karşı otoantikör saptanırken, Dsg 3 ve/veya Dsg 1'e karşı reaktivite saptanamaz. Atipik pemfigusta, farklı Dsc'lere karşı hem IgA hem de IgG yapısında antikorlar tespit edilebilir. Bununla birlikte, rutin olarak Dsc'lere karşı serum IgG ve IgA'nın değerlendirilmesi PV ve PF tanısında önemli bir rol oynamaz (201).

IgA pemfigusunda alt tipine bağılı olarak Dsc 1, Dsg 1 ve Dsg 3'e karşı meydana gelen IgA yapısında antikörlarin dahil olduğu, farklı IgA otoantikörlari ELISA yöntemi ile tespit edilebilir.

PNP'de meydana gelen IgG otoantikörlarının spektrumu Dsg-1, Dsg-3, desmoplakin-1, desmoplakin-2, Dsc-1, Dsc-3, envoplakin, periplakin, plektin, BP180, BP230 ve proteaz inhibitörü alfa-2-makroglobülin benzeri-1'e karşı meydana gelen IgG otoantikörlarını içine alacak şekilde daha geniştir (131, 202). Bununla birlikte, Ig

yapısındaki otoantikörler tarafından hedeflenen çok sayıda hedef otoantijen olması nedeniyle, PNP hastalarında ELISA duyarlı değildir (203).

İmmüno blotting ve immüno presipitasyon PNP tanısı için yararlı teknikler olarak kabul görmüştür ve plakinler, periplakin, desmoplakin, BP180, BP230 ve alfa-2-makroglobulin-benzeri-1 de dahil olmak üzere çeşitli antijenlere karşı meydana gelen IgG antikörlerini saptayabilmektedir (131, 202). Gerçekten de envoplakin, periplakin ve/veya alfa-2 makroglobulin benzeri-1'e karşı IgG otoantikörlerinin gösterilmesi PNP tanısını doğrular. Dolayısıyla, PNP hastalarında doğru tanı koymak için üç serolojik teknikten ikisi (sıçan mesane epitelinde IIF, immüno blotting ve immüno presipitasyon) çalışılmalıdır (195).

İmmüno blotting incelemesi için rekombinant proteinler veya dermis, epidermis, sıgır gingivasi, amniyotik membran veya kültüre edilmiş keratinosit ekstraktları kullanılır. Bu proteinler ve ekstraktlar anti-envoplakin, anti-periplakin, anti-desmoplakin, anti-BP180 ve anti-BP230 gibi Ig yapısında çeşitli otoantikörlerin saptanması için kullanılabilirler (195).

Yakın zamanda, yeni bir yöntem olarak lateral flow immunoassay (LFIA) geliştirilmiş olup, insan serumunda anti-Dsg-3 IgG'yi tespit edebilmektedir. Diğer teşhis prosedürlerinin aksine, bu test daha basit ve hızlıdır. LFIA, toplanan 200 farklı serum üzerinde doğrulanmış ve sırasıyla %78.1 ve %97.1 duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (204).

Tablo 3: Pemfigusta tanı algoritması (195)

A. Histopatoloji

- Suprabazal akantoliz (IgA-IEN, PNP, PV)
- Subkorneal akantoliz (IgA-SPD, PF)
- Bazal hücrelerin vakuolizasyonu ve DEB'de (PNP) likenoid infiltrasyon ile arayüz dermatiti

B. DIF

- IgG ve/veya C3'ün epidermal keratinositlerin yüzeyine retiküler bağlanması (PF, PV)

- IgA ve/veya C3'ün epidermal keratinositlerin yüzeyine retiküler bağlanması (IgA-IEN, IgA-SPD)
- BMZ'de (PNP) IgG ve/veya C3'ün lineer depozitleri
- Epidermal keratinositlerin yüzeyinde ve DEB (PNP) boyunca ağ benzeri IgG ve/veya C3 depozitleri

C. IIF

- Maymun özofagus epitelinde IgG antikorlarının hücre yüzeyi reaktivitesinin retiküler paterni (PF, PNP, PV)
- Maymun özofagus epitelinde IgA antikorlarının hücre yüzeyi reaktivitesinin retiküler paterni (IgA-IEN, IgA-SPD)
- Maymun özofagus epiteli, normal insan derisi ve plakin bakımından zengin mesane epitelinde IgG antikorlarının hücre yüzeyi reaktivitesinin ağ benzeri paterni (PNP)

D. ELISA

- Alfa-2-makroglobulin benzeri-1 (PNP)
- BP230 (PNP)
- Desmokolın 1 (IgA-SPD)
- Desmokolın 3 (IgA-SPD, PNP)
- Desmoglein 1 (IgA-IEN, PF, PNP, PV)
- Desmoglein 3 (IgA-IEN, PV, PNP)
- Periplakin / Envoplakin (PNP)

BMZ: Bazal membran zonu, **DEB:** Dermoepidermal bileşke, **DIF:** Direkt immünflorasan, **ELISA:** Enzim Bağlı İmmün Assay, **IgA-IEN:** İntraepidermal nötrofil tip IgA pemfigusu, **IgA-SPD:** Subkorneal püstüler dermatoz tipi IgA pemfigusu, **IIF:** İndirekt immünflorasan, **PF:** Pemfigus foliaceus, **PNP:** Paraneoplastik pemfigus, **PV:** Pemfigus vulgaris.

2.9.6 Tedavi

Hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasından bu yana, pemfigus yönetimi yavaş yavaş değişmiştir. Şimdiye kadar, pemfigus tedavisinin temelinde sistemik kortikosteroidler (KS) ve immünosupresif ilaçlar yer almıştır. Konvansiyonel adjuvan immünosupresif ilaçlar arasında, hem EADV hem de BAD kılavuzlarında, birinci basamak steroid koruyucu ajan olarak azatiyopürin (AZA) ve mikofenolat mofetil

(MMF) önerilmektedir (205, 206). Bununla birlikte, hastaların komorbiditeleri, tek merkezli deneyim ve maliyet de dahil olmak üzere farklı değişkenler dikkate alınmalı, metotreksat ve siklofosfamid gibi diğer ilaçların da etkinlik gösterdiği unutulmamalıdır. Özellikle, bu ilaçların esas olarak morbostatik bir etkiden ziyade KS koruyucu etkisi söz konusudur (207-209). Buna göre, remisyona ulaşma açısından bir iyileşmeye yol açmazlar, ama tek başına KS'lere kıyasla nüks riskini %29 oranında azaltırlar (207). Joly ve ark. tarafından yapılan çok merkezli, prospektif yeni bir çalışmada (210), pemfigus için birinci basamak adjuvan tedavi olarak rituksimab (RTX) kullanımı desteklenmiş, tek başına KS'lere kıyasla üstün bir etkinlik gösterdiği ve KS ile ilişkili ciddi advers olayların insidansını ve genel mortaliteyi azalttığı bulunmuştur. Şiddetli/refrakter PV hastalarında intravenöz immünoglobulin (IVIg) veya immünoadsorpsiyon (IA) uygulaması da terapötik bir seçenektir.

2.9.7 Kortikosteroidler ve İmmünosupresif İlaçlar

Pemfigus tedavisinde kortikosteroidler (prednizolon olarak), azatiyopürin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF) veya rituksimab (RTX) gibi immünosupresif bir ilaç ile kombine edilerek birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (205, 206). Ek olarak, RTX veya diğer immünosupresif adjuvan ilaç tedavilerine uygun olmayan hastalarda tek başına prednizolon 1-1.5 mg/kg/gün dozunda hala birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

Hastalık kontrolü 3 hafta içinde sağlanamazsa daha yüksek KS dozları (1.5 mg/kg'a kadar) uygulanabilir. Hastalık kontrol altına alınır alınmaz, KS dozları her hafta %25 oranında tedricen azaltılmalıdır. Eğer yeni lezyon çıkışı devam ediyorsa, hastalık kontrolünü sağlamak üzere KS dozu iki adım önceki doza kadar arttırılmalıdır (206). Bununla birlikte, optimal doz henüz randomize klinik çalışmalar ile doğrulanmış değildir.

Düşük doz oral prednizolon (45-60 mg/gün) veya yüksek doz oral prednizolon (120-180 mg/gün) alan PV hastalarında remisyon süresi ve nüks oranları açısından anlamlı fark bildirilmemiştir (211). PV'nin idame döneminde, konvansiyonel oral KS tedavisine kıyasla pulse KS tedavisi alan hastalarda remisyon, ölüm, nüks veya yoksunluk oranları açısından hiçbir avantaj bildirilmemiştir. Aslına bakılacak olursa,

bu konuyla ilgili yapılan iki ayrı randomize kontrollü çalışmada zıt sonuçlar bildirilmiştir (212, 213). Gerekli KS dozu 100 mg/gün'den yüksekse, yan etki gelişme riskini azaltmak için pulse tedavi düşünülmelidir (214). Yine de immünosupresif adjuvan ilaçlarla oral KS pulse tedavilerinin kombine olarak kullanılmasının avantajlı olup olmadığı tartışmalıdır (212, 215).

KS'ler, sitoplazmik kortikosteroid reseptörü ile etkileşime girerek antiinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu arttırmakta, proinflamatuvar proteinlerin üretimini ise inhibe etmektedir. Gerçekten de kortikosteroid reseptör aktivasyonu, transkripsiyon faktörlerinin yanı sıra NF- κ B ve aktivatör protein-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin ko-aktivatör moleküllerinin de ekspresyonunu azaltır. Ek olarak, KS'ler IL-2'nin down-regülasyonunu indükleyerek hem B hücrelerinin klonal genişlemesini hem de otoantikor sentezini azaltmaktadır (216). Ayrıca, IL-2 ekspresyonunun azalması, hücrel immüniteyi inhibe eder ve T hücre proliferasyonunu azaltır (217). Dolayısıyla, KS'ler antiinflamatuvar, immünosupresif, antiproliferatif ve vazokonstriktif etkilerden sorumlu çoklu sinyal iletim yollarının aktifleşmesini sağlamaktadır.

Uzun dönem KS tedavisi alan hastalarda enfeksiyonlara ve enfestasyonlara yatkınlıkta artış, sekonder adrenal yetmezlik, osteoporoz, geçici hiperglisemi, hipertansiyon ve posterior subkapsüler katarakt gibi ciddi advers etkilerin olduğu belirtilmiştir (218). Bunlara ek olarak, purpura, telenjektazi, atrofi, stria rubra, akneiform veya rozase benzeri erüpsiyonlar, enfeksiyonlar, inatçı obezite ve yüz ödemi dahil olmak üzere kutanöz advers etkiler tarif edilmiştir.

3 GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 4 Mayıs 2020 ve 4 Mayıs 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve/veya dermatoloji kliniğinde yatarak tedavi gören, yaş sınırlaması ve herhangi bir dışlama kriteri olmaksızın yeni otoimmün büllöz hastalık tanısı almış, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan toplamda 52 hasta değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları hastaların klinik özellikleri, Tzanck yayma, histopatolojik ve immünfloresan inceleme sonuçları ve/veya lüzum halinde serolojik test sonuçları ile birlikte değerlendirilerek konulmuştur. Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 05.03.2020 tarihli 180 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı.

Hastalar için hazırlanan formlarda yaş, cinsiyet, doğum yeri, memleketi, başvuru şikayeti, lezyonların başlangıç yeri ve zamanı, lezyon gelişiminin kronolojik sırası, hastalığa ilişkin aktivite skorları, hastalığın klinik alt tipi, hastalığa neden olabilecek ilaç kullanım öyküsü, soygeçmişte otoimmün büllöz hastalık öyküsü, eşlik eden diğer kronik hastalıklar ve kullanılan tanı yöntemleri gibi sosyodemografik ve hastalığa ilişkin bilgiler not edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriteri yaş sınırlaması olmaksızın yeni otoimmün büllöz hastalık tanısı almış olmak ve çalışmaya gönüllü olmak şeklinde belirlendi. Yeni otoimmün büllöz hastalık tanısı almış hastalar için herhangi bir dışlama kriterimiz olmadı.

3.1 İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen hasta verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde IBM SPSS 26.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılım gösteren; ikili karşılaştırmalarda Bağımsız t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ikili karşılaştırmalarda Man Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü alınarak, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

Hastalar cinsiyetlerine göre incelendiğinde; %48,1'inin erkek, %51,9'unun kadın, yaş ortalamalarının ise $52,67 \pm 25,262$ (yıl) olduğu saptandı (Tablo 4-5).

Tablo 4: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları

Cinsiyet	n	%
Erkek	25	48,1
Kadın	27	51,9

Tablo 5: Hastaların yaşlarına göre dağılımları

	N	Min.	Max.	Ort $\pm$ SS
Yaş	52	1	88	$52,67 \pm 25,262$

Otoimmün büllöz hastalıkların alt gruplara göre dağılımları incelendiğinde; pemfigus grubunda 22 hastanın (%42,3) pemfigus vulgaris, 5 hastanın (%9,6) pemfigus foliaceus, 1 hastanın (%1,9) paraneoplastik pemfigus olduğu, pemfigoid grubunda ise 19 hastanın (%36,5) büllöz pemfigoid, 3 hastanın (%5,8) lineer IgA dermatozu, 1 hastanın (%1,9) edinsel epidermolizis bülloza, 1 hastanın (%1,9) ise çocukluk çağının kronik büllöz dermatozu olduğu saptandı. (Tablo 6).

Pemfigus grubundaki hastaların %78,6'sının pemfigus vulgaris, %17,9'unun pemfigus foliaceus ve %3,5'inin paraneoplastik pemfigus olduğu saptandı.

Tablo 6: Otoimmün büllöz hastalıkların alt gruplara göre dağılımları

		n	%
Pemfigoid	Büllöz pemfigoid	19	36,5
	Lineer IgA dermatozu	3	5,8
	Edinsel epidermolizis bülloza	1	1,9
	Çocukluk çağının kronik büllöz dermatozu	1	1,9
Pemfigus	Pemfigus vulgaris	22	42,3
	Pemfigus foliaceus	5	9,6
	Paraneoplastik pemfigus	1	1,9

Büllöz pemfigoid hastalarının %52,6'sının erkek, %47,4'ünün kadın, pemfigus vulgaris hastaların %45,5'inin erkek, %54,5'inin kadın olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastaların cinsiyete göre dağılımları

		Büllöz pemfigoid		Pemfigus vulgaris	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	10	52,6%	10	45,5%
	Kadın	9	47,4%	12	54,5%

Büllöz pemfigoid hastalarının yaş ortalamasının $72,84 \pm 10,495$ (yıl), pemfigus vulgaris hastalarının yaş ortalamasının $42,55 \pm 19,680$ (yıl) olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarının yaş ortalamaları

		N	Ort $\pm$ SS
Yaş	Büllöz pemfigoid	19	$72,84 \pm 10,495$
	Pemfigus vulgaris	22	$42,55 \pm 19,680$

Büllöz pemfigoid hastalarının Karnofsky skoru ile vizüel analog skalası kaşıntı şiddeti incelendiğinde; Karnofsky skoru ortalamasının $66,36 \pm 21,054$, vizüel analog skalası kaşıntı şiddeti ortalamasının $7,26 \pm 1,851$ olduğu görüldü. Karnofsky skoru ile vizüel analog skalası kaşıntı şiddeti ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p=0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9: Büllöz pemfigoid hastalarının Karnofsky skoru ile vizüel analog skalası kaşıntı şiddeti arasındaki ilişkiye göre dağılımları

	N	Ort $\pm$ SS	p
Karnofsky skoru	19	$66,36 \pm 21,054$	0,001
Vizüel analog skalası kaşıntı şiddeti	19	$7,26 \pm 1,851$	

Pemfigus hastaları, PDAI (Pemfigus Hastalığı Alan İndeksi) skarlama sistemine göre incelendiğinde; %7,7'sinin hafif, %53,6'sının orta şiddetli ve 39,3'ünün şiddetli olduğu görüldü.

Büllöz pemfigoid hastaları, BPDAl (Büllöz Pemfigoid Hastalık Aktivite İndeksi) skarlama sistemine göre incelendiğinde; %10,5'inin hafif, %36,8'inin orta şiddetli ve %52,6'sının şiddetli olduğu görüldü.

Büllöz pemfigoid hastalarının %21,1’inde, pemfigus vulgaris hastalarının %95,5’inde oral mukoza tutulumu saptandı (Tablo 10).

Büllöz pemfigoid hastalarının %5,3’ünde, pemfigus vulgaris hastalarının %40,9’unda nazofarinks tutulumu saptandı (Tablo 10).

Büllöz pemfigoid hastalarının %10,5’inde, pemfigus vulgaris hastalarının %9,1’inde göz tutulumu saptandı (Tablo 10).

Büllöz pemfigoid hastalarının %5,3’ünde, pemfigus vulgaris hastalarının %9,1’inde larinks ve trakeobronşiyal tutulum saptandı (Tablo 10).

Büllöz pemfigoid hastalarının %5,3’ünde özefagus tutulumu saptanırken, pemfigus vulgaris hastalarının hiçbirinde özefagus tutulumu saptanmadı (Tablo 10).

Büllöz pemfigoid hastalarının %10,5’inde, pemfigus vulgaris hastalarının %9,1’inde genital mukoza tutulumu saptandı (Tablo 10).

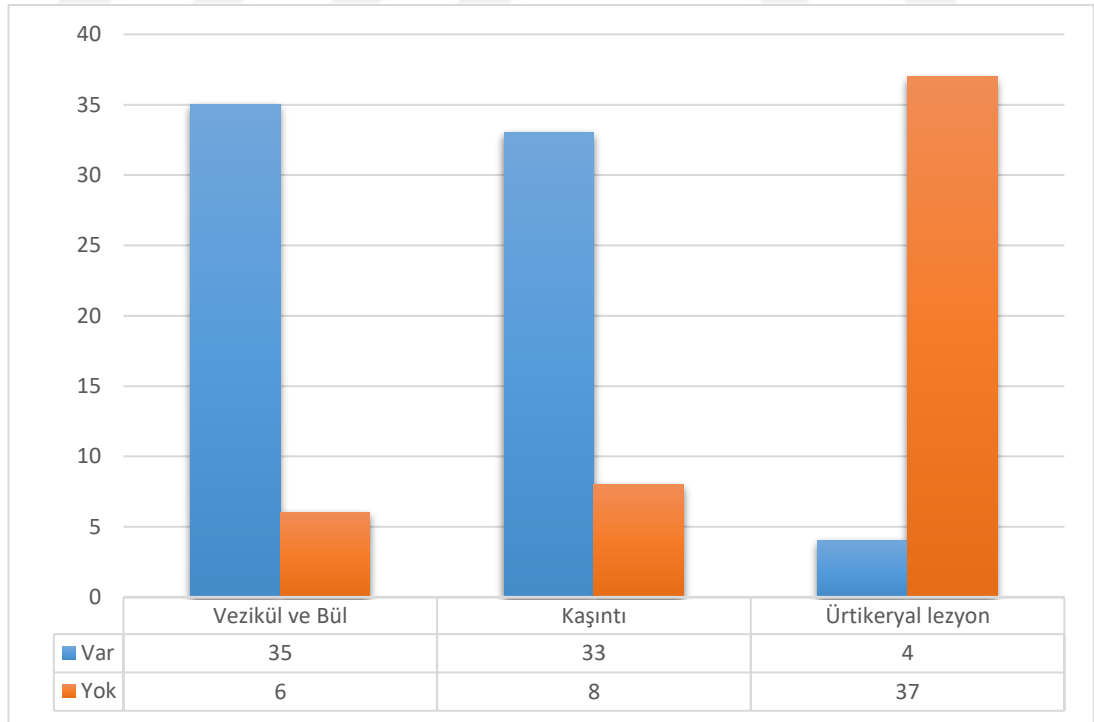
Tablo 10: Hastaların tutulum yerlerine göre dağılımları

		Büllöz Pemfigoid		Pemfigus vulgaris	
		N	%	n	%
Deri	Var	19	100,0%	16	72,7%
	Yok	0	0,0%	6	27,3%
Oral Mukoza	Var	4	21,1%	21	95,5%
	Yok	15	78,9%	1	4,5%
Nazofarenks	Var	1	5,3%	9	40,9%
	Yok	18	94,7%	13	59,1%
Göz	Var	2	10,5%	2	9,1%
	Yok	17	89,5%	20	90,9%
Larinks	Var	1	5,3%	2	9,1%
	Yok	18	94,7%	20	90,9%
Özefagus	Var	1	5,3%	0	0,0%
	Yok	18	94,7%	22	100,0%
Genital Mukoza	Var	2	10,5%	2	9,1%
	Yok	17	89,5%	20	90,9%

Hastaların deri tutulum şekilleri ve kaşıntı görülme dağılımları incelendiğinde; %85,4’ünde vezikül ve bül, %80,5’inde kaşıntı ve %9,8’inde ürtikeryal lezyon olduğu saptandı (Tablo 11 ve Şekil 8). Hastalarda vezikül ve bül ile kaşıntı görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$). Hastalarda vezikül ve bül ile ürtikeryal lezyon görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 11: Hastalarda görülen deri lezyonlarının ve kaşıntının dağılımları

Deri		n	%
Vezikül ve Bül	Var	35	85,4
	Yok	6	14,6
Kaşıntı	Var	33	80,5
	Yok	8	19,5
Ürtikeryal lezyon	Var	4	9,8
	Yok	37	90,2



Şekil 8: Hastaların deri lezyonlarına göre dağılımları

Otoimmün büllöz hastalığı olan hastalar muayene bulguları ve belirtilerine göre incelendiğinde; büllöz pemfigoid hastalarının %100'ünde vezikül ve bül, %100'ünde kaşıntı ve %21,1'inde ürtikeryal lezyon olduğu, pemfigus vulgaris hastalarının %72,7'sinde vezikül ve bül, %63,6'sında kaşıntı olduğu saptandı. Otoimmün büllöz hastalığı olan hastalarda görülen vezikül ve bül, ürtikeryal lezyon ile kaşıntı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Otoimmün büllöz hastalığı olan hastalarda görülen deri lezyonlarının ve kaşıntının dağılımları

		Büllöz Pemfigoid		Pemfigus vulgaris		P
		n	%	n	%	
Vezikül ve Bül	Var	19	100,0%	16	72,7%	0,016
	Yok	0	0,0%	6	27,3%	
Kaşıntı	Var	19	100,0%	14	63,6%	0,002
	Yok	0	0,0%	8	36,4%	
Ürtikeryal lezyon	Var	4	21,1%	0	0,0%	0,025
	Yok	15	78,9%	22	100,0%	

Mukoza tutulumu olan büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastaları tutulan mukoza bölgelerine göre (oral mukoza, nazofarenks, göz, larinks ve trakeobronşiyal mukoza, özefagus ve genital mukoza) incelendiğinde; semptom ve muayene bulguları farklılık göstermiş olup büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris için sayı ve oranları şu şekildedir: Oral mukoza tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 4'ünde (%21,1) erozyonlar, 3'ünde (%15,8) stomadini, 1'inde (%5,3) deskuamatif gingivit, 1'inde (%5,3) psödomembran oluşumu; pemfigus vulgaris hastalarının 21'inde (%95,5) erozyonlar, 19'unda (%86,4) stomadini, 6'sında (%27,3) deskuamatif gingivit, 1'inde (%4,5) psödomembran oluşumu görüldü. Nazofarenks tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 1'inde (%5,3) epistaksis, disfaji, disfoni, burun akıntısı ve burunda krutlanma birlikte görülürken; pemfigus vulgaris hastalarının 9'unda (%40,9) epistaksis, 12'sinde (%54,5) disfaji, 2'sinde (%9,1) disfoni, 1'inde (%4,5) odinofaji, 1'inde (%4,5) burunda krutlanma görüldü. Göz tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 2'sinde (%10,5) gözde sulantı, 1'inde (%5,3) gözde kızarma, 1'inde

(%5,3) gözde batma; pemfigus vulgaris hastalarının 2'sinde (%9,1) gözde sulantı, 6'sında (%27,3) gözde kızarma görüldü. Larinks ve trakeobronşiyal mukoza tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 1'inde (%5,3) disfoni, dispne, hemoptizi birlikte görüldü; pemfigus vulgaris hastalarının ise 2'sinde (%9,1) disfoni görülürken hiçbir pemfigus vulgaris hastasında dispne ve hemoptizi görülmedi. Özefagus tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 1'inde (%5,3) hemoptizi ve disfaji görülürken, özefagus tutulumu olan pemfigus vulgaris hastamız olmadı. Genital mukoza tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 2'sinde (%10,5) dizüri, 1'inde (%5,3) vulvodini görülürken; pemfigus vulgaris hastalarının 2'sinde (%9,1) dizüri, 1'inde (%4,5) genital ülser görüldü (Tablo 13, Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16, Tablo 17, Tablo 18).

Tablo 13: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarında görülen oral mukoza tutulum semptomları ve muayene bulguları

		Büllöz Pemfigoid		Pemfigus vulgaris		P
		n	%	n	%	
Erozyonlar	Var	4	21,1%	21	95,5%	0,001
	Yok	15	78,9%	1	4,5%	
Stomadini	Var	3	15,8%	19	86,4%	0,001
	Yok	16	84,2%	3	16,6%	
Deskuamatif gingivit	Var	1	5,3%	6	27,3%	0,062
	Yok	18	94,7%	16	72,7%	
Psödomembran oluşumu	Var	1	5,3%	1	4,5%	0,915
	Yok	18	94,5%	21	95,5%	

Tablo 14: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarında görülen nazofarenks tutulum semptomları

		Büllöz Pemfigoid		Pemfigus vulgaris		P
		n	%	n	%	
Epistaksis	Var	1	5,3%	9	40,9%	0,008
	Yok	18	94,7%	13	59,1%	
Disfaji	Var	1	5,3%	12	54,5%	0,001
	Yok	18	94,7%	10	45,5%	
Disfoni	Var	1	5,3%	2	9,1%	0,639
	Yok	18	94,7%	20	90,9%	
Burun akıntısı	Var	1	5,3%	0	0,0%	0,276
	Yok	18	94,7%	22	100,0%	
Odinofaji	Var	0	0,0%	1	4,5%	0,347
	Yok	19	100,0%	21	95,5%	
Burunda krutlanma	Var	1	5,3%	1	4,5%	0,915
	Yok	18	94,7%	21	95,5%	

Tablo 15: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarının göz tutulum semptomlarına göre dağılımı

		Büllöz Pemfigoid		Pemfigus vulgaris		p
		n	%	n	%	
Gözde sulantı	Var	2	10,5%	2	9,1%	0,877
	Yok	17	89,5%	20	90,9%	
Gözde kızarma	Var	1	5,3%	6	27,3%	0,062
	Yok	18	94,7%	16	72,7%	
Gözde batma	Var	1	5,3%	0	0,0%	0,276
	Yok	18	94,7%	22	100,0%	

Tablo 16: Büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastaların larinks ve trakeobronşiyal mukoza tutulum semptomları

		Büllöz Pemfigoid		Pemfigus vulgaris		p
		N	%	n	%	
Disfoni (Ses kısıklığı)	Var	1	5,3%	2	9,1%	0,639
	Yok	18	94,7%	20	90,9%	
Dispne (Nefes darlığı)	Var	1	5,3%	0	0,0%	0,276
	Yok	18	94,7%	22	100,0%	
Hemoptizi (Kan tükürme)	Var	1	5,3%	0	0,0%	0,276
	Yok	18	94,7%	22	100,0%	

Tablo 17: Özefagus tutulumu olan büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarının özefagus tutulum semptomları

		Büllöz Pemfigoid		Pemfigus vulgaris		p
		N	%	n	%	
Hemoptizi (Kan tükürme)	Var	1	5,3%	0	0,0%	0,276
	Yok	18	94,7%	22	100,0%	
Disfaji (Yutma güçlüğü)	Var	1	5,3%	0	0,0%	0,276
	Yok	18	94,7%	22	100,0%	

Tablo 18: Pemfigoid ve pemfigus vulgaris hastalarının genital mukoza tutulum semptomları

		Pemfigoid		Pemfigus vulgaris		P
		n	%	n	%	
Dizüri (İdrar yaparken ağrı)	Var	2	10,5%	2	9,1%	0,877
	Yok	17	89,5%	20	90,9%	
Genital ülser	Var	0	0,0%	1	4,5%	0,347
	Yok	19	100,0%	21	95,5%	
Vulvodini (Vulvada ağrı)	Var	1	5,3%	0	0,0%	0,276
	Yok	18	94,7%	22	100,0%	

Hastalar otoimmün büllöz hastalığa eşlik eden diğer hastalıklar açısından incelendiğinde; %23,1’inde hipertansiyon, %21,2’sinde endokrinopati, %9,6’sında kardiyolojik hastalık, %5,8’inde nörolojik hastalık, %5,8’inde Astım/KOAH, %3,8’inde diğer deri hastalıkları, %1,9’unda malignite ve %1,9’unda hematolojik hastalıklar olduğu saptandı (Tablo 19 ve Tablo 20).

Tablo 19: Otoimmün büllöz hastalıklara eşlik eden hastalıklar

Eşlik eden hastalıklar	n	%
Hipertansiyon	12	23,1
Endokrinopatiler (Tiroid hastalığı, Diabetes mellitus, Cushing sendromu vs)	11	21,2
Kardiyolojik hastalık	5	9,6
Nörolojik hastalık (Parkinson/Alzheimer)	3	5,8
Astım/KOAH	3	5,8
Diğer deri hastalıkları (Psöriazis, liken planus, vitiligo vs)	2	3,8
Malignite	1	1,9
Hematolojik hastalıklar (Anemi, Polistemia vera)	1	1,9

Tablo 20: Pemfigus ve Pemfigoid grubu hastalıklara eşlik eden hastalıklar

		Büllöz Pemfigoid		Pemfigus vulgaris	
		N	%	n	%
Hipertansiyon	Var	11	57,9%	1	4,5%
	Yok	8	42,1%	21	95,5%
Endokrinopatiler	Var	11	57,9%	0	0,0%
	Yok	8	42,1%	22	100,0%
Kardiyolojik hastalıklar	Var	5	26,3%	0	0,0%
	Yok	14	73,7%	22	100,0%
Nörolojik hastalıklar	Var	3	15,8%	0	0,0%
	Yok	16	84,2%	22	100,0%
Astım/KOAH	Var	2	10,5%	1	4,5%
	Yok	17	89,5%	21	95,5%
Diğer deri hastalıkları	Var	1	5,3%	1	4,5%
	Yok	18	94,7%	21	95,5%
Malignite	Var	0	0,0%	1	4,5%
	Yok	19	100,0%	21	95,5%
Hematolojik hastalıklar	Var	1	5,3%	0	0,0%
	Yok	18	94,7%	22	100,0%

Büllöz pemfigoid ile hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 21).

Büllöz pemfigoid ile endokrinopatiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 21).

Büllöz pemfigoid ile kardiyolojik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 21).

Büllöz pemfigoid ile nörolojik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21: Büllöz pemfigoid hastalarında eşlik eden hastalıkların dağılımı

		Büllöz pemfigoid				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Hipertansiyon	Var	11	57,9%	1	4,5%	0,001
	Yok	8	42,1%	21	95,5%	
Endokrinopatiler (Tiroid hastalığı,	Var	11	57,9%	0	0,0%	0,001
Diabetes mellitus, Cushing sendromu vs)	Yok	8	42,1%	22	100,0%	
Kardiyolojik hastalık	Var	5	26,3%	0	0,0%	0,010
	Yok	14	73,7%	22	100,0%	
Nörolojik hasta (Parkinson/Alzheimer)	Var	3	15,8%	0	0,0%	0,053
	Yok	16	84,2%	22	100,0%	
Astım/KOAH	Var	2	10,5%	1	4,5%	0,463
	Yok	17	89,5%	21	95,5%	
Diğer deri hastalıkları (Psöriazis, liken planus, vitiligo vs)	Var	1	5,3%	1	4,5%	0,276
	Yok	18	94,7%	21	95,5%	
Malignite	Var	0	0,0%	1	4,5%	0,444
	Yok	19	100,0%	21	95,5%	
Hematolojik hastalıklar (Anemi, Polistemia vera)	Var	1	5,3%	0	0,0%	0,276
	Yok	18	94,7%	22	100,0%	

Pemfigus vulgaris ile hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 22).

Pemfigus vulgaris ile endokrinopatiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 22).

Pemfigus vulgaris ile kardiyolojik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22: Pemfigus vulgaris hastalarının eşlik eden hastalıklarına göre dağılımları

		Pemfigus vulgaris				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Hipertansiyon	Var	1	4,5%	11	57,9%	0,007
	Yok	21	95,5%	8	42,1%	
Endokrinopatiler (Tiroid hastalığı,	Var	0	0,0%	11	57,9%	0,001
Diabetes mellitus, Cushing sendromu vs)	Yok	22	100,0%	8	42,1%	
Kardiyolojik hastalık	Var	0	0,0%	5	26,3%	0,044
	Yok	22	100,0%	14	73,7%	
Nörolojik hasta (Parkinson/Alzheimer)	Var	0	0,0%	3	15,8%	0,127
	Yok	22	100,0%	16	84,2%	
Astım/KOAH	Var	1	4,5%	2	10,5%	0,746
	Yok	21	95,5%	17	89,5%	
Diğer deri hastalıkları (Psöriazis, liken planus, vitiligo vs)	Var	1	4,5%	1	5,3%	0,217
	Yok	21	95,5%	18	94,7%	
Malignite	Var	1	4,5%	0	0,0%	0,387
	Yok	21	95,5%	19	100,0%	
Hematolojik hastalıklar (Anemi, Polistemia vera)	Var	0	0,0%	1	5,3%	0,387
	Yok	22	100,0%	18	94,7%	

5 TARTIŞMA

Otoimmün büllöz hastalıklar (OBH) deride ve/veya mukozalarda bulunan çeşitli otoantijenlere karşı otoantikörlerin oluşması sonucunda klinik olarak başta oral mukoza olmak üzere mukozalarda ve/veya deride vezikülobüllöz lezyonlarla karakterize nadir görülen bir grup hastalıktır (1-3). OBH bül oluşumunun seviyesine bağlı olarak intraepidermal ya da subepidermal OBH olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (4). İntraepidermal OBH'de hedef protein epidermiste keratinositler arası adezyonu sağlayan desmogleinler olup, temel patolojik görüntü akantolizdir (1, 3, 4). İntraepidermal OBH'ı pemfigus grubu hastalıklar oluşturur. Bunlar; pemfigus vulgaris (PV), pemfigus vejetans (Pvej), pemfigus foliaceus (PF), pemfigus eritematozus (PE), IgA pemfigusu, pemfigus herpetiformis (PH), paraneoplastik pemfigus (PNP) ve ilaca bağlı pemfigusdur (4). Subepidermal OBH ise pemfigoid grubu hastalıklar ve dermatitis herpetiformisi (DH) kapsamaktadır. Pemfigoid grubu hastalıkları; büllöz pemfigoid (BP), pemfigoid gestasyones (PG), müköz membran pemfigoidi (MMP), edinsel epidermolizis bülloza (EEB), liken planus pemfigoides (LPP) ve lineer IgA dermatozu (LAD) oluşturur (4, 5). Pemfigoid grubu hastalıklarda hedef antijenler dermoepidermal bileşkede yer alırken, DH'de hedef antijen epidermal transglutaminazdır (2, 4, 5). OBH'ler tüm dünyada görülmektedirler. Epidemiyolojik veriler irdelendiğinde belirgin bölgesel farklılıklar göze çarpmaktadır. Bu grup hastalıklarla ilgili veriler daha çok hastane, sıklıkla da 3. basamak kayıtlarının bir yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmamın amacı; dermatoloji polikliniğine belirtilen süre zarfında başvuran ve/veya dermatoloji kliniğine kabul edilen hastalarda saptanan yeni tanı almış tüm otoimmün büllöz hastalıkları sayı ve oran olarak tespit etmektir.

Literatürdeki bulgulara benzer şekilde, PV (n=22) ve BP (n=19) bu hastalarda en sık konulan tanılardır. Birçok çalışmada en sık bildirilen OBH PV olup, bunu BP takip etmiştir (52, 63, 219). Literatürü destekler şekilde, Türkiye'de yapılan çalışmalarda en sık görülen OBH'nin PV olduğu, ardından BP geldiği bildirilmiştir (52, 220, 221). Bu konuyla ilgili olarak ülkemizde yapılan en geniş seri sadece pemfiguslu 148 olgunun incelendiği Uzun ve ark.'nın çalışmasıdır (52). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışma ise Demircioğlu ve arkadaşlarının yaptıkları PV tanısı almış

32 hastanın genel klinik özellikleri ve tedaviye yanıtlarını değerlendirdikleri çalışmadır (222). Uzun ve ark.'nın çalışmalarında 148 olgu içinde en sık %83,1 oranıyla PV, takiben olguların %9,5'inde PF, %4'ünde PE gözlenmiş ve pemfiguslu olguların BP'li olgulara oranını 5,1 olarak saptamışlardır (52). OBH'lerin toplumda görülme sıklığı etnik ve coğrafik değişikliklere göre farklılıklar göstermektedir. Daneshpazhooh ve ark.'ı İran'da yaptıkları çalışmalarında 1402 olgu içinde en sık olarak PV (%81,2), ikinci sıklıkta %11,6 oranıyla BP saptamışlardır (219). Nanda ve ark.'nın Kuveyt'de yaptıkları çalışmada benzer şekilde en sık olarak PV saptanmıştır (63). Farklı olarak Marazza ve ark.'nın İsviçre'de yaptıkları prospektif çalışmalarında ise BP (%83,3) pemfigus grubu hastalıklara göre daha sık bildirilmiştir (30). Schmidt ve ark.'ı derlemelerinde Avrupa'da son 10 yılda BP'nin insidansının 2-5 kat artış gösterdiğini bildirmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda kliniğimize başvuran OBH'ler içinde %53,8'lik bir oran ile en sık pemfigus grubu hastalıkları saptadık. Pemfigoid grubunu oluşturan 24 olgunun %79,2'sinin büllöz pemfigoid, %12,5'inin lineer IgA dermatozu, %4,2'sinin edinsel epidermolizis bülloza ve %4,2'sinin çocukluk çağıının kronik büllöz dermatozu olduğunu saptadık. Pemfigus grubunu oluşturan 28 olgunun ise %78,6'sını pemfigus vulgaris, %17,9'unu pemfigus foliaceus ve %3,5'unu paraneoplastik pemfigusu oluşturunuyordu.

Tüm OBH'ler içinde en sık PV (%42,3), daha sonra BP (%36,5) gözlemlendi. Bu bulgu göze alındığında çalışmamızda her ne kadar PV'ye daha sık rastlanmış olsa da pemfiguslu olguların BP'li olgulara oranı, Uzun ve ark.'nın çalışmalarındakine göre daha düşük bulundu (52). Uzun ve ark.'nın 6 yıllık retrospektif çalışmasında 148 pemfigus, 29 büllöz pemfigoid hastasında Pemfigus/BP oranı 5,1 olarak hesaplanırken (52) bizim bir yıllık prospektif çalışmamızda pemfigus/ BP oranı 1,47 olarak saptandı. Marazza ve ark.'nın İsviçre'de son yıllarda yaptıkları 2 yılı içeren prospektif çalışmalarında BP'yi (hastaların %83,3'ü) en sık, PV ve PF'yi daha az sıklıkta saptamışlardır (30). Son yıllarda özellikle Avrupa'dan bildirilen çalışmalarda BP insidansının yüksek olduğu dikkat çekmektedir (4, 5, 34). Çalışmamızda saptadığımız pemfigus/BP oranının, ülkemizin bu konuda yapılan en geniş serisine ait Uzun ve ark.'nın çalışmasında saptadığı orana göre düşük bulunması nedeniyle BP sıklığında

bir artış olduğu lehine yorumlanabilir. Bu artış BP'nin bir yaşlılık hastalığı olması sebebiyle ülkemizde artmış olan ortalama yaşam süresiyle açıklanabilir.

Her ne kadar pemfigus tüm yaş gruplarında görülebilse de genellikle 40-60 yaşları arasında daha sık görülür (51). Sonuçlarımıza benzer şekilde (42,55±19,680 yıl), Demircioğlu ve ark. (222) ile Akbaş ve ark. (221) pemfigusta ortalama başlangıç yaşının 52 olduğunu bildirmiştir. Büllöz pemfigoid yaşlı popülasyonda görülen bir hastalıktır ve 90'lı yaşlardaki büllöz pemfigoid prevalansının 60'lı yaşlardakinin 300 katı olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla, insidans yaşla birlikte artmaktadır (223). Çalışmamızda, BP hastalarında her iki cinsiyet için de ortalama tanı yaşı 72,8'dir. Zillikens ve ark. (54) ortalama tanı yaşı olarak 73,7 bildirmiştir. Cozzani ve ark. (35) ortalama tanı yaşını 74 olarak bildirmişken, Bertram ve ark. (34) 74,6, ve Brick ve ark. (64) ise 75 olarak bildirmiştir. Cinsiyetlere göre ortalama tanı yaşını belirleyen yalnızca iki çalışma mevcuttur (53, 224). Serwin ve ark. (224) kadın hastalar için ortalama tanı yaşını 68,9, erkek hastalar içinse 67,3 olarak bildirmiştir. Bununla birlikte, her iki cinsiyetteki tanı yaşı ortalamaları Serwin ve arkadaşlarının çalışmasındaki ortalama tanı yaşından daha genç çıkmıştır. Jung ve ark. (53) ise kadın hastalarda ortalama tanı yaşının 73,7, erkek hastalarda ise 76,1 olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda BP hastalarının tanı yaşı ortalamalarının kadınlarda (74,7) erkeklere göre (71,2) daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PV'de ortalama başlangıç yaşı 42,6, BP'de ise 72,8 olarak saptandı (11,16). PV kadınlarda daha sık olarak (E/K=0,83) görüldü. Önceki çalışmalarda da benzer bir oran bildirilmiştir. Kridin ve Bergman (225) 1,41 oranını bildirirken, Cozzani ve ark. (35) 1,46, Bernard ve ark. (81) 1,48, Gudi ve ark. (226) ile Joly ve ark. (227) 1,0 ve Langan ve ark. (31) ise 1,59 oranını bildirmiştir. Önceki çalışmalarla BP'nin genel olarak diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde kadınlarda daha yaygın olduğu gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda BP erkek hastalarda daha fazla görüldü.

Pemfigus vulgaris hastalarının en az yarısında lezyon ve semptomlar oral mukozadan başlar. Oral mukozadan başlamasa bile ileriki zamanlarda hastaların çoğunda oral mukoza tutulumu görülür (228).

PV'nin genel olarak oral mukozada başladığı ve 4-8 ay içinde deriye yayılım gösterdiği bildirilmiştir (229). Uzun ve ark.'ları %82, Chams-Davatchi ve ark.'ları %62, Scully ve ark.'ları %50-70 oranında hastalığın oral mukozada başladığını bildirmişlerdir (59, 229, 230). Çok sayıda çalışmada PV'de hastalığın %38 ile %78 arasında değişen oranlarda ilk kez oral mukoza lezyonları ile başladığı bildirilmiştir (231-233). Hastalığın %14 ile %29 arasında değişen oranlarda deri lezyonları ve %20,5 ile %48 arasında değişen oranlarda hem oral mukoza hem de deri lezyonları ile başladığı bildirilmiştir. Hastalığın seyri sırasında hastaların %75,6 ile %92'sinde oral tutulumun ortaya çıktığı, %10,8 ile %13'ünde sadece oral tutulumun olduğu, %8 ile %24,3'ünde ise sadece deri lezyonlarının olduğu bildirilmiştir (231, 234).

BP'de lezyonların tutulum bölgelerine bakıldığında mukozal lezyonların klasik BP'li hastaların %10-30'unda olduğu (235) ve çoğunlukla oral mukozayı kapsadığı bildirilmiştir (236). Chang ve arkadaşlarının (237) Tayvan'da yaptıkları çalışmada %22'si lokalize, %78'i jeneralize BP olan 86 olgu ortalama 26,9 ay takip edilmiş ve mukozal tutulum %12,8 olarak saptanmıştır. Venning ve ark.'nın (238) yaptıkları bir çalışmada ise 46 BP olgusunun 21'inde (%45,6) mukozal tutulum görülüp bunlardan 18'inin (%85,7) oral mukoza tutulumu şeklinde olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda pemfigus vulgaris hastalarında oral mukoza tutulumunun %95,5 oranında, büllöz pemfigoid hastalarında ise %21,1 oranında olduğu, deri tutulumunun ise pemfigus vulgaris hastalarında %72,7, büllöz pemfigoid hastalarında ise %100 oranında olduğu görüldü. Coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterse de pemfigus olgularının çoğunda deri ve mukoza birlikte etkilenir. Bu veri, Akdeniz bölgesi ve Sofya çalışmasındaki veriler ile uyumluydu (52, 234). Bu oranlar düşünüldüğünde PV ve BP'de oral lezyonların klinisyen tarafından tanınması, erken teşhisi ve acil tedavisi, iyi bir prognoz için önemlidir.

Dermatoloji literatüründe PV'de larenks ve nazal mukoza tutulumu ile ilgili ilk çalışma Hale ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ancak bu çalışmada 53 hastanın sadece 11'ine endoskopik KBB muayenesi uygulanmıştır. Hastaların 12'sinde (%23) burunda tıkanıklık, kabuklanma, kanama ve kanlı mukus şeklinde nazal semptomlar bildirilmiş ve endoskopik muayene yapılan 4 hastanın 3'ünde (%75) nazal mukozada

aktif PV lezyonu gözlenmiştir. Aynı çalışmada hastaların 21'inde (%40) boğazda ağrı, hassasiyet, yutmada ağrı veya ses kısıklığı şeklinde larenks semptomları saptanmış ve bu hastaların sadece 7'sine endoskopik muayene yapılarak 4 hastada (%57) aktif larenks lezyonları görülmüştür. Yazarlar çalışmalarında larenks semptomları ve aktif PV lezyonları arasındaki farklılığın larenksin etkilenen alanı ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (239). Espana ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 16 PV'li hastanın KBB semptomlarının varlığına bakılmaksızın endoskopik muayeneleri yapılmış ve PV'li hastalarda KBB mukoza tutulumlarının yüksek oranda görülebileceği bildirilmiştir (240). Bizim çalışmamızdaki hastalar KBB mukoza tutulumları ve semptomlarına göre ele alındığında büllöz pemfigoid hastalarının 1'inde (%5,3) epistaksis, disfaji, disfoni, burun akıntısı ve burunda krutlanma birlikte görülürken; pemfigus vulgaris hastalarının 9'unda (%40,9) epistaksis, 12'sinde (%54,5) disfaji, 2'sinde (%9,1) disfoni, 1'inde (%4,5) odinofaji, 1'inde (%4,5) burunda krutlanma saptanmıştır.

Pemfigus hastalarında komorbiditeleri araştıran çeşitli çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu çalışmalar genellikle tek bir hastalık grubuna odaklanmıştır. Özellikle tiroid hastalıkları ve neoplazmlar olmak üzere otoimmün hastalıkların pemfigus ile ilişkisini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Pemfiguslu 295 hastayla yapılan bir çalışmada, pemfigusa en sık eşlik ettiği hastalıkların diabetes mellitus, hipertansiyon, hipotiroidi, solid organ maligniteleri, kalp hastalıkları ve astım olduğu bildirilmiş ve genel popülasyona kıyasla pemfiguslu hastalarda hipotiroidi, inflamatuvar barsak hastalığı ve diyabet riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (241). Aynı çalışmada 27 hastada psikiyatrik bozukluk (21 depresyon, 2 anksiyete ve 4 psikoz) ve 1 hastada vitiligo bildirilmiştir (241). Michailidou ve ark. (242) ise PV hastalarında tiroid hastalıkları, alerjik reaksiyon ve kandida enfeksiyonlarının görüldüğünü bildirmiştir. Akbaş ve ark. (221) Türkiye'deki pemfiguslu hastalarda en sık görülen komorbiditeler arasında tiroid hastalıkları, hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalıklarının (KAH) yer aldığını belirtmiştir.

Bizim çalışmamızdaysa, pemfiguslu hastalarda en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon, diabetes mellitus, astım, malignite ve diğer deri hastalıklarıdır. Hem

pemfigus hem de bu hastalıklarda ortak olan fizyopatolojik mekanizmaları açıklayacak yeterli veriye henüz sahip değiliz. Ayrıca, bu tanılara sahip hasta sayısının az olması nedeniyle pemfigus ile yukarıda belirtilen hastalıklar arasında kesin bir ilişkiden söz etmek mümkün değildir.

Pemfigoid grubu hastalıklar subepidermal büller ile karakterize olup BP, LAD, DH ve EEB bu grupta yer alır (51). BP, en sık görülen subepidermal OBH'dir (11). BP, iki bazal membran proteinine, BP antijenleri 1 ve 2 (BPAG1 ve BPAG2)'ye karşı meydana gelen IgG yapısındaki antikorlar ile karakterizedir (243). BP insidansı yaşla birlikte artarak en çok 70 yaşından yaşlı popülasyonda görülür (51). Bu çalışmada pemfigoid grubunda yer alan 24 hastanın %79,16'sının büllöz pemfigoid, %12,5'inin lineer IgA dermatozu, %4,16'sının edinsel epidermolizis bülloza ve %4,16'sının çocukluk çağının kronik büllöz dermatozu olduğu saptandı.

Hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı yaşlı hastalarda sık görülür ve BP hastalarında en sık görülen hastalıklardır. Yüz üç BP hastasını içeren bir çalışmada ek komorbiditeler sıklık sırasıyla hipertansiyon, diyabet, demans, stroke (inme), kronik böbrek yetmezliği ve Parkinson hastalığı şeklinde tespit edilmiş olup, kalp ve böbrek hastalıklarının BP hastalarında mortalite oranının artırması ile ilişkilendirilmiştir (244).

Hipertansiyon ve koroner arter hastalıkları da dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların, önceki bazı çalışmalarda %38 ila %70 arasında bir oranla büllöz pemfigoid ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir (245). Bir araştırmada BP ve kontrol grubunu da içeren bir araştırmada iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonun BP ile ilişkisi araştırılmış ve BP hastalarında kontrol grubuna göre hipertansiyon ve iskemik kalp hastalıkları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (246). İran'da BP'li 122 hastayla yapılan bir çalışmada en sık görülen komorbiditelerin HT (%22,9) ve DM (%13,1) olduğu bildirilmiştir (247). Akbaş ve ark. (221) Türkiye'deki BP'li hastalarda komorbid olarak HT, DM, tiroid hastalıkları ve çeşitli nörolojik hastalıkların da bulunduğunu gözlemlediklerini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda 11 BP (%57,9), 1 PV (%4,5) hastasında hipertansiyon bulunmaktaydı.

Son zamanlarda BP ve eşlik eden komorbiditeler ile ilgili yapılan çalışmalar artmıştır. Chuang ve ark. BP ile diyabet arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (248). Yüksek glikoz seviyelerine bağlı olarak deride frajilite artışı ve dermal proteinlerin glikolizasyonu ile otoantikor üretiminin indüklenmesi mekanizması ileri sürülmüştür. Nonenzimatik glikolizasyon sonucunda, glikoz bir proteine bağlanır ve proteinin yapısını bozarak, antikor üretimini tetikleme potansiyeli olan yeni epitopların gelişmesine yol açabilir (248, 249). BP hastalarında diyabet prevalansının artması, kortikosteroidlerle yapılan tedaviyle ilişkili olabileceği düşünülse de mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (250). Hem diyabetin kendisi hem de antidiyabetik bir ajan olarak kullanılan DPP-4 inhibitörleri, BP oluşumunda risk faktörüdür. 2018 yılında yapılan bir çalışmada DPP-4 inhibitörü kullanan hastaların normal popülasyona göre daha fazla BP gelişme riski olduğu ileri sürülmüştür (251). Finlandiya'da yaş ortalaması 77 olan büllöz pemfigoid hasta kohortunu değerlendiren bir çalışmada, büllöz pemfigoid hastalarında en sık görülen komorbiditeler olarak hipertansiyon (%44), diabetes mellitus (%34) ve iskemik kalp hastalıkları (%26) bildirilmiştir. Finlandiya kohortunda büllöz pemfigoid ile malignite öyküsü, diabetes mellitus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı arasında anlamlı bir ilişki de saptanmıştır. Ayrıca, hastaların %46'sında nörolojik komorbiditeler görülmüştür (252). Bizim çalışmamızda BP hastalarının %57,9'unda eşlik eden diyabet olduğu saptandı.

Avrupa'dan yapılan birçok kohort çalışması, BP'li hastalarda aynı yaş grubuna kıyasla hastalığın mortaliteyi arttırdığını bildirmiştir (227, 253, 254). BP olan 103 Koreli hastanın katıldığı bir araştırmada 1. yıl, 2. yıl ve 5. yıl mortalite oranlarını sırasıyla % 18,44, % 28,16 ve % 42,00 olarak saptanmış olup bu durum aynı zamanda kalp ve böbrek hastalıklarının mortalite oranını artması ile de ilişkilendirilmiştir. Patomekanizma net olmasa da hem kalp hem de böbrek hastalıklarında yaygın olarak kullanılan diüretiklerin yaşlılarda BP'nin şiddetlenmesi için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (250). Singapur'dan yapılan bir araştırma, kalp yetmezliğinin BP hastalarının mortalite oranını önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (244). Bizim çalışmamızda ise kardiyolojik hastalığı olan toplam 5 BP hastası (%26,3) bulunmaktaydı ve belirtilen süre zarfında herhangi bir hasta kaybı meydana gelmedi.

BP hastalarında nörolojik hastalık prevalansı yüksek olup %37-61 arasında bildirilmiştir (66, 255-258). BPAG1'in nöronal izoformu ile epitelyal izoformu arasında immünolojik çapraz reaktivite hipotezi bu ilişkiyi açıklıyor gibi görünmektedir. Nörolojik hastalıklar nöronal izoformu açığa çıkarabilir ve deri lezyonlarına neden olan daha sonraki bir immünolojik reaksiyonu tetikleyebilir (243).

Nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların yanı sıra DM ve BP ile malignite gibi komorbiditeleri araştıran birçok çalışma vardır (66, 67, 248, 259, 260). Yakın tarihli bir çalışmada, BP'li hastalarda kalp yetmezliği ve DM'nin kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. HT, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon ve KAH açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (261). Portekiz'de BP'li 77 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, BP'li hastalarda serebrovasküler olay (SVO) ve demans gibi iki nörolojik hastalığın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (243). BP'nin nörolojik hastalıklarla ilişkisi de göze çarpan bir konudur. BP'nin demans, SVO, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi çeşitli nörolojik hastalıklarla ilişkisini bildiren çalışmalar vardır (107, 256, 262, 263). Büllöz pemfigoid hastalarında komorbiditeleri araştıran başka bir çalışmada, hastaların %55,8'inde nörolojik komorbidite görüldüğü ve kontrol grubundan anlamlı ölçüde daha fazla olduğu bildirilmiştir (259). En sık görülen nörolojik komorbiditeler arasında inme, nöbet bozukluğu, demans (Alzheimer ve Parkinson hastalığı dahil olmak üzere) ve multipl skleroz yer almaktadır (220, 259). Nörolojik hastalık tanısından sonra birkaç ay ile birkaç yıl arasında ortaya çıkan BP olguları bildirilmiştir (264). Tayvan'da Chen ve ark. yaptığı bir araştırmada, BP hastalarının BP tanısı öncesinde nörolojik hastalık riskinin 3,62 kat arttığını göstermiştir (66). Başka bir araştırmada ise 12 aydan uzun süre nörolojik hastalıkları olan kişilerde BP gelişme riskinde önemli bir artış saptanmış olup demans ve Parkinson hastalığı olanlarda BP oranlarında üç kat artış, stroke (inme) ve epilepsi hastalığı olanlarda ise iki kat artış tespit edilmiştir (67). Bu durum sıradışı bir ilişki mi, yoksa nedensellik mi sorusunu akla getirmektedir (264). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, BP ile serebrovasküler hastalık ve demans arasında, Tayvan'dan yapılan bir araştırmada ise BP ve stroke (inme) arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (256, 264). Başka bir çalışmada ise geçici iskemik ataklar, stroke (inme) veya Parkinson hastalığı ile BP arasında herhangi bir ilişki

olmadığı bildirilmiştir (252). 1984-2015 yılları arasında BP ve nörolojik hastalık ilişkisi ile ilgili 53 makaleyi içeren derleme sonucuna göre, nörolojik bozukluklar BP'nin başlamasından ortalama 6,7 yıl önce teşhis edilmiştir. BP hasta popülasyonunda, demans, stroke (inme) ve Parkinson hastalığı en fazla rapor edilen üç nörolojik hastalık olarak saptanmıştır (64). Bizim çalışmamızda ise 3 (%15,8) BP hastasında nörolojik hastalık mevcuttu (2 demans, 1 Parkinson hastalığı) ve PV hastalarının hiçbirinde nörolojik hastalık mevcut değildi.

BP'nin malignitelerle ilişkisi henüz tartışmalı olmakla birlikte, bu konuyu inceleyen yayınların sayısı az değildir (259, 265-267). Malignite ile birlikte görülen BP'nin ortak bir fizyolojik yolak varlığından mı yoksa ileri yaş grubunda her iki hastalığın da daha sık görülmesinden mi kaynaklandığı halen belli değildir (268). Atzmony ve ark. (207) büllöz pemfigoid ile maligniteler arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, ancak hematolojik maligniteler ile büllöz pemfigoid arasında olası bir ilişki olabileceğini bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda, pemfigoid grubundaki hastalarda en sık eşlik eden komorbiditelerin HT, endokrinopatiler, nörolojik hastalıklar ve kardiyolojik hastalıklar olduğu görülmüştür. BP'nin yaşlı popülasyonda gelişiyor olması ve aynı zamanda bu popülasyondaki tıbbi komorbiditelerin daha yüksek bir prevalansa sahip olması, bu hastalıkların neden bir arada görüldüğünü açıklayabilir. Bununla birlikte patogeneplerinde bazı ortak yolakların yer alıp almadığı araştırmaya açık bir konudur. Çalışmamızdaki hem pemfigus hem de pemfigoid grubunda en sık görülen ek hastalıklar HT ve DM olmuştur. HT, DM ve kardiyolojik hastalıklar pemfigoid grubunda pemfigus hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sıklı. Bu hastalıklar ile OBH arasındaki ilişkinin tanımı, hastalığın tedavisi ve takibi için yol gösterici olabilir.

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılık, çalışmanın yürütüldüğü zaman diliminde COVID-19 pandemisinin görülmesi nedeniyle alınan izolasyon önlemleri, hastaların coronavirus ile enfekte olma endişeleri, şehir içi ve şehirler arası ulaşım kısıtlamaları gibi nedenlerle hastanemize belirtilen süre zarfında başvuran hasta sayısındaki

dramatik düşüş ve buna bağlı olarak hasta örnekleminin küçük olması ve nadir görülen pemfigus ve pemfigoid alt gruplarının az veya hiç görülmemesi olabilir.



6 SONUÇLAR

- Hastaların %48,1'inin erkek, %51,9'unun kadın, yaş ortalamalarının ise $52,67 \pm 25,262$ (yıl) olduğu saptandı.
- Büllöz pemfigoid hastalarının %52,6'sının erkek, %47,4'ünün kadın, pemfigus vulgarisli hastaların %45,5'inin erkek, %54,5'inin kadın olduğu saptandı.
- Büllöz pemfigoid hastalarının yaş ortalamasının $72,84 \pm 10,495$ (yıl), pemfigus vulgarisli hastalarının yaş ortalamasının $42,55 \pm 19,680$ (yıl) olduğu saptandı.
- Otoimmün büllöz hastalıkların alt gruplara göre dağılımları incelendiğinde; %36,5'inin büllöz pemfigoid, %5,8'inin lineer IgA dermatozu, %1,9'unun edinsel epidermolizis bülloza, %1,9'unun çocukluk çağının kronik büllöz dermatozu, %42,3'ünün pemfigus vulgaris, %9,6'sının pemfigus foliaceus ve %1,9'unun paraneoplastik pemfigus olduğu görüldü.
- Diyarbakır ilinde pemfigus vulgaris insidansının en az milyonda 5,00, büllöz pemfigoid insidansının ise en az milyonda 6,66 olduğu saptandı.
- Büllöz pemfigoid hastalarında Karnofsky skoru ortalamasının $66,36 \pm 21,054$, vizüel analog skalası kaşıntı şiddeti ortalamasının $7,26 \pm 1,851$ olduğu görüldü. Karnofsky skoru ile vizüel analog skalası kaşıntı şiddeti ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p=0,001$).
- Çalışmada yer alan otoimmün büllöz hastalık tanısı almış tüm hastaların deri tutulum şekilleri ve kaşıntı görülme oranları incelendiğinde; %85,4'ünde vezikül ve bül, %80,5'inde kaşıntı ve %9,8'inde ürtikeryal lezyon olduğu saptandı. Hastalarda vezikül ve bül ile kaşıntı görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$).
- Oral mukoza tutulumu olan hastaların muayene bulguları ile semptomlarının dağılımları incelendiğinde; büllöz pemfigoid hastalarının 4'ünde (%21,1) erozyonlar, 3'ünde (%15,8) stomadini, 1'inde (%5,3) deskuamatif gingivit, 1'inde (%5,3) psödomembran oluşumu; pemfigus vulgaris hastalarının 21'inde (%95,5) erozyonlar, 19'unda (%86,4) stomadini, 6'sında (%27,3) deskuamatif gingivit, 1'inde (%4,5) psödomembran oluşumu olduğu saptandı.
- Nazofarenks tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 1'inde (%5,3) epistaksis, disfaji, disfoni, burun akıntısı ve burunda krutlanma birlikte

görülürken; pemfigus vulgaris hastalarının 9'unda (%40,9) epistaksis, 12'sinde (%54,5) disfaji, 2'sinde (%9,1) disfoni, 1'inde (%4,5) odinofaji, 1'inde (%4,5) burunda krutlanma olduğu saptandı.

- Göz tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 2'sinde (%10,5) gözde sulantı, 1'inde (%5,3) gözde kızarma, 1'inde (%5,3) gözde batma; pemfigus vulgaris hastalarının 2'sinde (%9,1) gözde sulantı, 6'sında (%27,3) gözde kızarma olduğu saptandı.
- Larinks ve trakeobronşiyal mukoza tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 1'inde (%5,3) disfoni, dispne, hemoptizi birlikte görüldü; pemfigus vulgaris hastalarının ise 2'sinde (%9,1) disfoni görülürken hiçbir pemfigus vulgaris hastasında dispne ve hemoptizi saptanmadı.
- Özefagus tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 1'inde (%5,3) hemoptizi ve disfaji görülürken, özefagus tutulumu olan pemfigus vulgaris hastası saptanmadı.
- Genital mukoza tutulumu olan büllöz pemfigoid hastalarının 2'sinde (%10,5) dizüri, 1'inde (%5,3) vulvodini görülürken; pemfigus vulgaris hastalarının 2'sinde (%9,1) dizüri, 1'inde (%4,5) genital ülser saptandı.
- Hastalar otoimmün büllöz hastalığa eşlik eden diğer hastalıklar açısından incelendiğinde; %23,1'inde hipertansiyon, %21,2'sinde endokrinopati, %9,6'sında kardiyolojik hastalık, %5,8'inde nörolojik hastalık, %5,8'inde Astım/KOAH, %3,8'inde diğer deri hastalıkları, %1,9'unda malignite ve %1,9'unda hematolojik hastalıklar olduğu saptandı.
- Büllöz pemfigoid ile hipertansiyon, endokrinopatiler, kardiyolojik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$).
- Pemfigus vulgaris ile hipertansiyon, endokrinopatiler, kardiyolojik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$).

Literatürde pemfigus ve pemfigoid grubu hastalıkları komorbid durumlarıyla birlikte birbirleriyle karşılaştıran, prospektif olarak yürütülmüş nadir çalışma olduğundan, yürüttüğümüz bu çalışmanın bu açıdan kıymetli olacağı kanısındayız. BP'nin yaşlı popülasyonda gelişiyor olması ve aynı zamanda bu popülasyondaki tıbbi komorbiditelerin daha yüksek bir prevalansa sahip olması, bu hastalıkların neden bir

arada görüldüğünü açıklayabilir; yine de patogenezlerinde bazı ortak yolların yer alıp almadığı araştırmaya açık bir konudur. Pemfigoid ve pemfiguslu hastalarda bazı hastalıkların ortak patofizyolojik yollar nedeniyle daha yaygın olup olmadığını veya tamamen tesadüfi olup olmadığını anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



7 KAYNAKLAR

- (1) Amagai M: Pemphigus. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. 2'inci baskı. Mosby, 2008;417-29.
- (2) Borradori L, Bernard P. Pemphigoid group. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. 2'inci baskı. Mosby, 2008;431-55.
- (3) Femiano F: Pemphigus vulgaris: recent advances in our understanding of its pathogenesis. Minerva Stomatol 2007;56:215-23.
- (4) Küçüköğlu R, Babuna G: Otoimmün büllöz hastalıkların klinik tanısı. Turkderm 2011;45 (özel sayı1):16-25.
- (5) Schmidt E & Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet 2013;381(9863):320-32.
- (6) Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. Proc Soc Exp Biol Med. 1964;117:505-10.
- (7) Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. N Engl J Med. 1982;306:1189-96.
- (8) Roscoe JT, Diaz L, Sampaio SA, et al. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer. J Invest Dermatol. 1985;85:538-41.
- (9) Eyre RW, Stanley JR. Identification of pemphigus vulgaris antigen extracted from normal human epidermis and comparison with pemphigus foliaceus antigen. J Clin Invest. 1988;81:807-12.
- (10) Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. Cell. 1991;67:869-77.
- (11) Rappersberger K, Roos N, Stanley JR. Immunomorphological and biochemical identification of the pemphigus foliaceus autoantigen within desmosomes. J Invest Dermatol. 1992;99:323-30.
- (12) Karpati S, Amagai M, Prussick R, et al. Pemphigus vulgaris antigen, a desmoglein type of cadherin, is localized within keratinocyte desmosomes. J Cell Biol. 1993;122:409-15.
- (13) Stanley JR. Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion. Adv Immunol. 1993;53:291-325.
- (14) Amagai M, Karpati S, Prussick R, et al. Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic. J Clin Invest. 1992;90:919-26.
- (15) Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, et al. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg 3) produced by baculovirus. J Clin Invest. 1994;94:59-67.

- (16) Amagai M, Tsunoda K, Suzuki H, et al. Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus. *J Clin Invest*. 2000;105:625–31.
- (17) Stanley JR. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. *J Clin Invest*. 1989;83:1443–8.
- (18) Diaz LA, Giudice GJ. End of the century overview of skin blisters. *Arch Dermatol*. 2000;136:106–12.
- (19) Liu Z, Diaz LA, Troy JL, et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP 180. *J Clin Invest*. 1993;92:2480–8.
- (20) Liu Z, Giudice GJ, Zhou X, et al. A major role for neutrophils in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest*. 1997;100:1256–63.
- (21) Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:803–22.
- (22) Mutasim DF. Therapy of autoimmune bullous diseases. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(1):29–40.
- (23) Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev* 2010;10:84–9.
- (24) Sardy M, Karpati S, Merkl B et al. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002;195:747–57.
- (25) Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17026.
- (26) Schmidt E. Rituximab as first-line treatment of pemphigus. *Lancet* 2017;389:1956–8.
- (27) Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:29–33.
- (28) Zimmermann J, Bahmer F, Rose C et al. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:598–606.
- (29) Goletz S, Zillikens D, Schmidt E. Structural proteins of the dermal-epidermal junction targeted by autoantibodies in pemphigoid diseases. *Exp Dermatol* 2017;26:1154–62.
- (30) Marazza G, Pham HC, Scharer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trueb RM, et al. Autoimmune bullous disease Swiss study group. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161(4):861–8.
- (31) Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ & West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 337: 2008;a180. doi: 10.1136/bmj.a180.
- (32) Chams-Davatchi C. Prevalence and treatment of pemphigus in Iran. *Dermatol Clin* 2011;29:681–3.

- (33) Kanwar AJ, De D. Pemphigus in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77 439–49.
- (34) Bertram F, Brocker EB, Zillikens D & Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(5):434-40.
- (35) Cozzani E, Parodi A, Rebora A et al. Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:317–9.
- (36) Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bedane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132(8):1998-2004.
- (37) Hubner F, Recke A, Zillikens D et al. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol* 2016;136 2495–8.
- (38) Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouria R, Jomaa B, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 1995;104(2): 302-5.
- (39) Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M et al. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:68–71.
- (40) Schmidt E, Borradori L, Joly P. Epidemiology of autoimmune bullous diseases. In: Murrell DF, ed. *Blistering diseases*. 1st ed. Heidelberg: Springer; 2015:251–64.
- (41) Egan CA, Lazarova Z, Darling TN et al. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 2001;357:1850–1.
- (42) Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D & Schmidt E. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):185-91.
- (43) Eming R, Sticherling M, Hofmann SC et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:833–44.
- (44) Saleh MA, Ishii K, Kim YJ et al. Development of NC1 and NC2 domains of type VII collagen ELISA for the diagnosis and analysis of the time course of epidermolysis bullosa acquisita patients. *J Dermatol Sci* 2011;62:169–75.
- (45) Schmidt E, Goebeler M, Hertl M et al. S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:713–27.
- (46) Schmidt E, Obe K, Brocker EB et al. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2000;136:174–8.
- (47) van Beek N, Luttmann N, Huebner F et al. Correlation of serum levels of IgE autoantibodies against BP180 with bullous pemphigoid disease activity. *JAMA Dermatol* 2017;153:30–8.

- (48) Schmidt E, Dahnrich C, Rosemann A et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol* 2010;19:458–63.
- (49) van Beek N, Knuth-Rehr D, Altmeyer P et al. Diagnostics of autoimmune bullous diseases in German dermatology departments. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:492–9.
- (50) Lever WF. Pemphigus. *Medicine (Baltimore)* 1953;32(1):1-123.
- (51) Alpsoy E, Akman-Karakas A & Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 2015;307(4):291-98.
- (52) Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR & Alpsoy E. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45(5): 523-8.
- (53) Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D & Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(2 Pt 1):266-8.
- (54) Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T & Brocker EB. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol* 1995;131(8):957-8.
- (55) Bernard P, Reguiat Z, Tancrede-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 2009;145(5):537-42.
- (56) Milinkovic MV, Jankovic S, Medenica L, Nikolic M, Reljic V, Popadic S & Jankovic J. Incidence of autoimmune bullous diseases in Serbia: a 20-year retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(10):995-1005.
- (57) Naldi L, Cazzaniga S & Borradori L. Bullous pemphigoid: simple measures for a complex disease. *J Invest Dermatol* 2012;132(8):1948-50.
- (58) Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, Ciuca D & Sitaru C. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol* 2010;49(7):768-74.
- (59) Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005;44(6):470-6.
- (60) Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z & Alper CA. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1990;87(19):7658-62.
- (61) Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA & Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 1980;116(9):1035-37.

- (62) Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, Aoki V, Filhio GH, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) phenotype: a paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun* 2008;31(4):311-24.
- (63) Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H & Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol* 2004;43(12):876-81.
- (64) Brick KE, Weaver CH, Lohse CM, Pittelkow MR, Lehman JS, Camilleri MJ, et al. Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):92-9.
- (65) Brick KE, Weaver CH, Savica R, Lohse CM, Pittelkow MR, Boeve BF, et al. A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(6):1191-7.
- (66) Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol* 2011;165(3):593-9.
- (67) Langan SM, Groves RW & West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131(3):631-636.
- (68) Seppänen A. Collagen XVII: a shared antigen in neurodermatological interactions? *Clin Dev Immunol* 2013;240570. doi: 10.1155/2013/240570.
- (69) Oh DD, Zhao CY & Murrell DF. A review of case-control studies on the risk factors for the development of autoimmune blistering diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(4):595-603.
- (70) Stavropoulos PG, Soura E & Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(9):1133-40.
- (71) Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. French Study Group for Bullous Diseases. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131(3):637-43.
- (72) Lloyd-Lavery A, Chi CC, Wojnarowska F & Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol* 2013;149(1):58-62.
- (73) Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, et al. Autoantibody Profile Differentiates between Inflammatory and Noninflammatory Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2016;136(11):2201-10.
- (74) Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V & Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31(4):391-399.

- (75) Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, Yunis JJ, Morton ED, Bhol K, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(16): 8569-71.
- (76) Okazaki A, Miyagawa S, Yamashina Y, Kitamura W & Shirai T. Polymorphisms of HLA-DR and -DQ genes in Japanese patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol* 2000;27(3):149-56.
- (77) Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G & Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 2012;30(1): 3-16.
- (78) Nishie W. Update on the pathogenesis of bullous pemphigoid: an autoantibody-mediated blistering disease targeting collagen XVII. *J Dermatol Sci* 2014;73(3):179-186.
- (79) Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(3):479-85.
- (80) Venning VA & Wojnarowska F. Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(4):585-9.
- (81) Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995;131(1):48-52.
- (82) Rashid KA, Gurcan HM & Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2006;126(12):2631-6.
- (83) Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy - clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol* 2011;23(3):265-75.
- (84) Huilaja L, Makikallio K & Tasanen K. Gestational pemphigoid. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:136. doi: 10.1186/s13023-014-0136-2.
- (85) Sadik CD, Lima AL & Zillikens D. Pemphigoid gestationis: Toward a better understanding of the etiopathogenesis. *Clin Dermatol* 2016;34(3):378-82.
- (86) Wong SN & Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol* 2002;147(3):476-80.
- (87) Marinkovich MP, Taylor TB, Keene DR, Burgeson RE & Zane JJ. LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells. *J Invest Dermatol* 1996;106(4):734-8.
- (88) Zillikens D, Herzele K, Georgi M, Schmidt E, Chimanovitch I, Schumann H, et al. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 1999;113(6):947-53.

- (89) Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, Inman AO, Queen LL & Gammon WR. Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med* 1984;310(16):1007-13.
- (90) Woodley DT, Burgeson RE, Lunstrum G, Bruckner-Tuderman L, Reese MJ & Briggaman RA. Epidermolysis bullosa acquisita antigen is the globular carboxyl terminus of type VII procollagen. *J Clin Invest* 1988;81(3): 683-7.
- (91) Chen M, Kim GH, Prakash L & Woodley DT (2012) Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity* 2012;45(1):91-101.
- (92) Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 2008;128(3):415-26.
- (93) Diaz LA, et al. Isolation of a human epidermal cDNA corresponding to the 180-kD autoantigen recognized by bullous pemphigoid and herpes gestationis sera. Immunolocalization of this protein to the hemidesmosome. *J Clin Invest* 1990;86(4):1088-94.
- (94) Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL & Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA* 1967;200(9):751-6.
- (95) Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, Mutasim DF & Diaz LA. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 1986;136(4):1231-5.
- (96) Yayli S, Pelivani N, Beltraminelli H, Wirthmuller U, Belezny Z, Horn M & Borradori L. Detection of linear IgE deposits in bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid: a useful clue for diagnosis. *Br J Dermatol* 2011;165(5):1133-7.
- (97) Liu Z, Diaz LA, Troy JL, Taylor AF, Emery DJ, Fairley JA et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest* 1993;92(5):2480-8.
- (98) Hofmann S, Thoma-Uszynski S, et al. Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH2- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. *J Invest Dermatol* 2002;119(5):1065-73.
- (99) Dopp R, Schmidt E, Chimanovitch I, et al. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in Bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(4):577-83.
- (100) Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V & Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31(4):391-9.
- (101) Aho S & Uitto J. 180-kD bullous pemphigoid antigen/type XVII collagen: tissuespecific expression and molecular interactions with keratin 18. *J Cell Biochem* 1999;72(3):356-67.

- (102) Claudepierre T, Manglapus MK, Marengi N, Radner S, Champliand MF, Tasanen K, et al. Collagen XVII and BPAG1 expression in the retina: evidence for an anchoring complex in the central nervous system. *J Comp Neurol* 2005;487(2):190-203.
- (103) Huilaja L, et al. Pemphigoid gestationis autoantigen, transmembrane collagen XVII, promotes the migration of cytotrophoblastic cells of placenta and is a structural component of fetal membranes. *Matrix Biol* 2008;27(3):190-200.
- (104) Seppänen A, Autio-Harmainen H, Alafuzoff I, Sarkioja T, Veijola J, Hurskainen T, et al. Collagen XVII is expressed in human CNS neurons. *Matrix Biol* 2006;25(3): 185-8.
- (105) Van den Bergh F & Giudice GJ. BP180 (type XVII collagen) and its role in cutaneous biology and disease. *Adv Dermatol* 2003;19:37-71.
- (106) Kunzli K, Favre B, Chofflon M & Borradori L. One gene but different proteins and diseases: the complexity of dystonin and bullous pemphigoid antigen 1. *Exp Dermatol* 2016;25(1):10-6.
- (107) Laffitte E, Burkhard PR, Fontao L, Jaunin F, Saurat JH, Chofflon M et al. Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol* 2005;152(3):537-40.
- (108) Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol* 1998;134(9):1075-80.
- (109) Sardy M, Kostaki D, Varga R, Peris K & Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):748-5.
- (110) Mihai S & Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007;11(3):462-481.
- (111) Tampoia M, et al. Diagnostic accuracy of enzymelinked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):121-6.
- (112) Dainichi T, Kurono S, Ohyama B, Ishii N, Sanzen N, Hayashi M, et al. Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2006;106(8):2800-5.
- (113) Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F & Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD002292. doi(10): CD002292.
- (114) Feliciani C, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015;172(4):867-77.

- (115) Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS & Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1200-14.
- (116) Terra JB, Potte WJ & Jonkman MF. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(6):712-8.
- (117) Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993;129(1):49-53.
- (118) Burton JL, Harman RR, Peachey RD & Warin RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978;2(6146):1190-1.
- (119) Beissert S, Werfel T, Frieling U, Bohm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1536-42.
- (120) Bystryń JC. Comparative effectiveness of azathioprine or mycophenolate mofetil as an adjuvant for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008;144(7):946-a. doi: 10.1001/archderm.144.7.946-a.
- (121) Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, et al. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1994;130(6):753-8.
- (122) Kibsgaard L, et al. A Retrospective Consecutive Case-series Study on The Effect of Systemic Treatment, Length of Admission Time, and Co-morbidities in 98 Bullous Pemphigoid Patients Admitted to a Tertiary Centre. *Acta Derm Venereol* 2014;95(3): 307-311.
- (123) Kjellman P, Eriksson H & Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol* 2008;144(5):612-6.
- (124) Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346(5):321-7.
- (125) Jackson S, Gilchrist H & Nesbitt LT. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther* 2007;20(4):187-205.
- (126) Rhen T & Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353(16):1711-23.
- (127) Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:1–25.
- (128) Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603.

- (129) Sinha AA, Sajda T. The evolving story of autoantibodies in pemphigus vulgaris: development of the “super compensation hypothesis”. *Front Med.* 2018;5:218.
- (130) Vu TN, et al. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. Development of antibodies against keratinocyte cholinergic receptors in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol.* 1998;134.
- (131) Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, et al. Paraneoplastic pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy. *Int J Mol Sci.* 2017;18:2532.
- (132) Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:927–47.
- (133) Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:844–56.
- (134) Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38:382–7.
- (135) Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: differences in epidemiology and mortality. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:1095–9.
- (136) Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res.* 2018;66:255–70.
- (137) Sun Y, Liu H, Yang B, Wang C, Foo JN, Bao F, et al. Investigation of the predisposing factor of pemphigus and its clinical subtype through a genomewide association and next generation sequence analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:410–5.
- (138) Hubner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol.* 2016;136:2495–8.
- (139) Eaton WW, Pedersen MG, Atladottir HO, Gregory PE, Rose NR, Mortensen PB. The prevalence of 30 ICD-10 autoimmune diseases in Denmark. *Immunol Res.* 2010;47:228–31.
- (140) Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007;29:1–9.
- (141) Wertenteil S, Garg A, Strunk A, Alloo A. Prevalence estimates for pemphigus in the United States: a sex- and age-adjusted population analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:627–9.
- (142) del Mar Saez-de-Ocariz M, Vega-Memije ME, Zuniga J, Salgado N, Ruiz J, Balbuena A, et al. HLA-DRB1* 0101 is associated with foliaceous pemphigus in Mexicans. *Int J Dermatol.* 2005;44:350.

- (143) Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:657–69.
- (144) Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, Aoki V, Filho GH, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) phenotype: a paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008;31:311–24.
- (145) Diaz LA, Arteaga LA, Hilario-Vargas J, Valenzuela JG, Li N, Warren S, et al. Anti-desmoglein-1 antibodies in onchocerciasis, leishmaniasis and Chagas disease suggest a possible etiological link to fogo selvagem. *J Invest Dermatol*. 2004;123:1045–51.
- (146) Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, Hans-Filho G, Eaton DP, Warren SJ, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9:34–40.
- (147) Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol*. 2002;147:725–32.
- (148) Martel P, Loiseau P, Joly P, Busson M, Lepage V, Mouquet H, et al. Paraneoplastic pemphigus is associated with the DRB1* 03 allele. *J Autoimmun*. 2003;20:91–5.
- (149) Liu Q, Bu DF, Li D, Zhu XJ. Genotyping of HLA-I and HLA-II alleles in Chinese patients with paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 2008;158:587–91.
- (150) Hofmann SC, Juratli HA, Eming R. Bullous autoimmune dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16:1339–58.
- (151) Grando SA, Grando AA, Glukhenky BT, Doguzov V, Nguyen VT, Holubar K. History and clinical significance of mechanical symptoms in blistering dermatoses: a reappraisal. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:86–92.
- (152) Pietkiewicz P, Bowszyc-Dmochowska M, Gornowicz-Porowska J, Dmochowski M. Involvement of nail apparatus in pemphigus vulgaris in ethnic poles is infrequent. *Front Med*. 2018;5:227.
- (153) Zaraa I, Sellami A, Bouguerra C, Sellami MK, Chelly I, Zitouna M, et al. Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1160–7.
- (154) Didona D, Di Zenzo G. Humoral epitope spreading in autoimmune bullous diseases. *Front Immunol*. 2018;9:779.
- (155) Gomi H, Kawada A, Amagai M, Matsuo I. Pemphigus erythematosus: detection of anti-desmoglein-1 antibodies by ELISA. *Dermatology*. 1999;199:188–9.
- (156) Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol*. 2011;50:905–14.

- (157) Ahmed AR, Avram MM, Duncan LM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 23-2003. A 79- year-old woman with gastric lymphoma and erosive mucosal and cutaneous lesions. *N Engl J Med*. 2003;349:382–91.
- (158) Basir N, Telisinghe PU, Chong VH. Gastric cancer and paraneoplastic pemphigus. *Indian J Surg*. 2015;77:545–6.
- (159) Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus: the role of tumours and drugs. *Br J Dermatol*. 2001;144:1102–4.
- (160) Lee MS, Kossard S, Ho KK, Barnetson RS, Ravich RB. Paraneoplastic pemphigus triggered by radiotherapy. *Australas J Dermatol*. 1995;36:206–10.
- (161) Sehgal VN, Srivastava G. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol*. 2009;48:162–9.
- (162) Broussard KC, Leung TG, Moradi A, Thorne JE, Fine JD. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. *Clin Dermatol*. 2016;34:205–13.
- (163) Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol*. 2014;32:364–75.
- (164) Wade MS, Black MM. Paraneoplastic pemphigus: a brief update. *Australas J Dermatol*. 2005;46:1–8; quiz 9–10.
- (165) Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, Natsuaki Y, Kawakami T, Takeda Y, et al. Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients. *J Invest Dermatol*. 2016;136:399–408.
- (166) Maldonado F, Pittelkow MR, Ryu JH. Constrictive bronchiolitis associated with paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome. *Respirology*. 2009;14:129–33.
- (167) Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol*. 2012;132 (3 Pt 2):776–84.
- (168) Kitajima Y. 150(th) anniversary series: desmosomes and autoimmune disease, perspective of dynamic desmosome remodeling and its impairments in pemphigus. *Cell Commun Adhes*. 2014;21:269–80.
- (169) Waschke J, Spindler V. Desmosomes and extradesmosomal adhesive signaling contacts in pemphigus. *Med Res Rev*. 2014;34:1127–45.
- (170) Anhalt GJ, Till GO, Diaz LA, Labib RS, Patel HP, Eaglstein NF. Defining the role of complement in experimental pemphigus vulgaris in mice. *J Immunol*. 1986;137:2835–40.
- (171) Mascaro JM Jr, Espana A, Liu Z, Ding X, Swartz SJ, Fairley JA, et al. Mechanisms of acantholysis in pemphigus vulgaris: role of IgG valence. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;85:90–6.

- (172) Futei Y, Amagai M, Ishii K, Kuroda-Kinoshita K, Ohya K, Nishikawa T. Predominant IgG4 subclass in autoantibodies of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Dermatol Sci*. 2001;26:55–61.
- (173) Tsunoda K, Ota T, Aoki M, Yamada T, Nagai T, Nakagawa T, et al. Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3. *J Immunol*. 2003;170:2170–8.
- (174) Di Zenzo G, Di Lullo G, Corti D, Calabresi V, Sinistro A, Vanzetta F, et al. Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the desmoglein-3 cis-interface. *J Clin Invest*. 2012;122:3781–90.
- (175) Heupel WM, Zillikens D, Drenckhahn D, Waschke J. Pemphigus vulgaris IgG directly inhibit desmoglein 3-mediated transinteraction. *J Immunol*. 2008;181:1825–34.
- (176) Muller R, Svoboda V, Wenzel E, et al. IgG reactivity against non-conformational NH-terminal epitopes of the desmoglein 3 ectodomain relates to clinical activity and phenotype of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2006;15:606–14.
- (177) Vollner F, Ali J, Kurrle N, Exner Y, Eming R, Hertl M, et al. Loss of flotillin expression results in weakened desmosomal adhesion and Pemphigus vulgaris-like localisation of desmoglein-3 in human keratinocytes. *Sci Rep*. 2016;6:28820.
- (178) Calkins CC, Setzer SV, Jennings JM, Summers S, Tsunoda K, Amagai M, et al. Desmoglein endocytosis and desmosome disassembly are coordinated responses to pemphigus autoantibodies. *J Biol Chem*. 2006;281:7623–34.
- (179) Mao X, Choi EJ, Payne AS. Disruption of desmosome assembly by monovalent human pemphigus vulgaris monoclonal antibodies. *J Invest Dermatol*. 2009;129:908–18.
- (180) Otkarina DA, van der Wier G, Diercks GF, Jonkman MF, Pas HH. IgG-induced clustering of desmogleins 1 and 3 in skin of patients with pemphigus fits with the desmoglein nonassembly depletion hypothesis. *Br J Dermatol*. 2011;165:552–62.
- (181) Sokol E, Kramer D, Diercks GFH, Kuipers J, Jonkman MF, Pas HH, et al. Large-scale electron microscopy maps of patient skin and mucosa provide insight into pathogenesis of blistering diseases. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1763–70.
- (182) Waschke J, Bruggeman P, Baumgartner W, Zillikens D, Drenckhahn D. Pemphigus foliaceus IgG causes dissociation of desmoglein 1-containing junctions without blocking desmoglein 1 transinteraction. *J Clin Invest*. 2005;115:3157–65.
- (183) Mao X, Li H, Sano Y, Gaestel M, Mo Park J, Payne AS. MAPKAP kinase 2 (MK2)-dependent and -independent models of blister formation in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2014;134:68–76.
- (184) Mao X, Sano Y, Park JM, Payne AS. p38 MAPK activation is downstream of the loss of intercellular adhesion in pemphigus vulgaris. *J Biol Chem*. 2011;286:1283–91.

- (185) Jolly PS, Berkowitz P, Bektas M, Lee HE, Chua M, Diaz LA, et al. p38MAPK signaling and desmoglein-3 internalization are linked events in pemphigus acantholysis. *J Biol Chem*. 2010;285:8936–41.
- (186) Saito M, Stahley SN, Caughman CY, Mao X, Tucker DK, Payne AS, et al. Signaling dependent and independent mechanisms in pemphigus vulgaris blister formation. *PLoS ONE*. 2012;7:e50696.
- (187) Li N, Zhao M, Wang J, Liu Z, Diaz LA. Involvement of the apoptotic mechanism in pemphigus foliaceus autoimmune injury of the skin. *J Immunol*. 2009;182:711–7.
- (188) Williamson L, Raess NA, Caldelari R, Zakher A, de Bruin A, Posthaus H, et al. Pemphigus vulgaris identifies plakoglobin as key suppressor of c-Myc in the skin. *EMBO J*. 2006;25:3298–309.
- (189) Satyam A, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Involvement of T(H)1/T(H)2 cytokines in the pathogenesis of autoimmune skin disease-Pemphigus vulgaris. *Immunol Invest*. 2009;38:498–509.
- (190) Hennerici T, Pollmann R, Schmidt T, Seipelt M, Tackenberg B, Mobs C, et al. Increased frequency of T follicular helper cells and elevated interleukin-27 plasma levels in patients with pemphigus. *PLoS ONE*. 2016;11:e0148919.
- (191) Bhol KC, Rojas AI, Khan IU, Ahmed AR. Presence of interleukin 10 in the serum and blister fluid of patients with pemphigus vulgaris and pemphigoid. *Cytokine*. 2000;12:1076–83.
- (192) Feliciani C, et al. In vitro and in vivo expression of interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha mRNA in pemphigus vulgaris: interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha are involved in acantholysis. *J Invest Dermatol*. 2000;114:71–7.
- (193) Lopez-Robles E, Avalos-Diaz E, Vega-Memije E, Hojyo-Tomoka T, Villalobos R, Fraire S, et al. TNFalpha and IL-6 are mediators in the blistering process of pemphigus. *Int J Dermatol*. 2001;40:185–8.
- (194) Schmidt E, Waschke J. Apoptosis in pemphigus. *Autoimmun Rev*. 2009;8:533–7.
- (195) Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Med*. 2018;5:296.
- (196) Lotti R, Shu E, Petrachi T, Marconi A, Palazzo E, Quadri M, et al. Soluble fas ligand is essential for blister formation in pemphigus. *Front Immunol*. 2018;9:370.
- (197) Puviani M, Marconi A, Cozzani E, Pincelli C. Fas ligand in pemphigus sera induces keratinocyte apoptosis through the activation of caspase-8. *J Invest Dermatol*. 2003;120:164–7.
- (198) Vodo D, Sarig O, Geller S, Ben-Asher E, Olender T, Bochner R, et al. Identification of a functional risk variant for pemphigus vulgaris in the ST18 gene. *PLoS Genet*. 2016;12:e1006008.

- (199) Otten JV, Hashimoto T, Hertl M, Payne AS, Sitaru C. Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions. *Curr Mol Med*. 2014;14:69–95.
- (200) Hoffmann K, Hertl M, Sitaru C. (Molecular diagnosis of autoimmune dermatoses). *Hautarzt*. 2016;67:33–9.
- (201) Mindorf S, Dettmann IM, Kruger S, Fuhrmann T, Rentzsch K, Karl I, et al. Routine detection of serum antidesmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol*. 2017;26:1267–70.
- (202) Maier L, Udvardi A, Hertl M, Eming R, Schmidt E, Zillikens D, et al. Paraneoplastic pemphigus with anti-BP180 autoantibodies and Castleman disease. *Br J Dermatol*. 2017;176:824–6.
- (203) Kelly S, Culican S, Silvestrini RA, Vu J, Schifter M, Fulcher DA, et al. Comparative study of five serological assays for the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Pathology*. 2015;47:58–61.
- (204) Schmidt T, Mauracher S, Bender L, Greene B, Kurzhals J, Eming R, et al. A novel lateral flow immunoassay for the rapid detection of anti-Dsg3 IgG serum autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2018;27:233–7.
- (205) Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177:1170–201.
- (206) Hertl M, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:405–14.
- (207) Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:264–71.
- (208) Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol*. 2012;30:78–83.
- (209) Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:903–8.
- (210) Joly P, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2031–40.
- (211) Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol*. 1990;29:363–7.

- (212) Mentink LF, Mackenzie MW, Toth GG, Laseur M, Lambert FP, Veeger NJ, et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. *Arch Dermatol*. 2006;142:570–6.
- (213) Femiano F, Gombos F, Scully C. Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:353–6.
- (214) Dick SE, Werth VP. Pemphigus: a treatment update. *Autoimmunity*. 2006;39:591–9.
- (215) Toth GG, Westerlaken BO, Eilders M, Laseur M, Jonkman MF, Uges DR. Dexamethasone pharmacokinetics after high-dose oral therapy for pemphigus. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1108–9.
- (216) Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. *Eur J Pharmacol*. 2006;533:2–14.
- (217) Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:522–43.
- (218) Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:757–78.
- (219) Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P, et al: Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10-year review. *Int J Dermatol* 2012;51:35-41.
- (220) Gül Ü, Kılıç A, Çakmak SK, Soylu S, Gönül M. Clinical and demographical features of autoimmune bullous diseases: A retrospective analysis of 85 analysis. *Turkderm* 2014;48:7–12.
- (221) Akbaş A, Kılınc F, Akkuş A, Şener S, Metin A. A retrospective analysis of hospitalized autoimmune bullous disease patients. *Dermatoz* 2015;4:15064a1.
- (222) Demircioğlu D, Bükülmez G, Atakan N, et al: Pemfigus vulgarisli hastaların klinik özellikleri ve tedaviye yanıtları: 6 yıllık Hacettepe deneyimi. *Türkderm* 2000;34(4):231-5.
- (223) Zenzo GD, Marazza G, Borradori L. Bullous Pemphigoid: Physiopathology, Clinical Features and Management. *Adv Dermatol* 2007;23:257-588.
- (224) Serwin AB, Musialkowska E, Piascik M. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in north-east Poland (Podlaskie Province), 1999–2012: a retrospective bicentric cohort study. *Int J Dermatol* 2014;53:e432-437.
- (225) Kridin K, Bergman R. Ethnic variations in the epidemiology of bullous pemphigoid in Israel. *Int J Dermatol* 2018;57:34-39.
- (226) Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, Ormerod AD. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol* 2005;153:424-7.

- (227) Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, Courville P, P, Rémond B, Doffoel-Hantz V, Bénichou J. Incidence and Mortality of Bullous Pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132:1998- 2004.
- (228) Odom RB, James WD, Berger TG. Chronic Blistering Dermatoses. In *Andrew's Diseases of The Skin*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;574-85.
- (229) Uzun S. Pemfigus. Tuzun Y, Gurer MA, Serdaroglu S, Ouz O, Aksungur VA *Dermatoloji*. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2008;807-32.
- (230) Scully C, Paes De Almeida O, Porter SR, Gilkes JJ. Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions. *Br J Dermatol*. 1999 Jan;140(1):84-9.
- (231) Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Dvorak R. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol*, 1999;38:351-6.
- (232) Seidenbaum M, David M, Sandbank M. The Course and Prognosis of Pemphigus. A Review of 115 patients. *Int J Dermatol* 1988;27:580-4.
- (233) Woldegiorgis S, Swerlick RA. Pemphigus in The Southeastern United States. *Southern Medical Journal* 2001;94:694-8.
- (234) Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). *Int J Dermatol* 2000;39:104-8.
- (235) Gruber GG, Owen LG, Callen JP. Vesicular pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1980;3(6):619-22.
- (236) Grace K. Mulyowa, Gerold Jaeger, Jerome Kabakyenga, Eva-B. Bröcker, Detlef Zillikens, Enno Schmidt: Autoimmune subepidermal blistering disease in Uganda: correlation of autoantibody class with age of patients; *International Journal of Dermatology* 2006;45:.
- (237) Chang Yt, Liu HN, Wong CK. Bullous pemphigoid a report of 86 cases from Taiwan. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:20-22.
- (238) Venning VA, Frith PA, Bron AJ, Millard PR, Wojnarowska F. Mucosal involvement in bullous and cicatricial pemphigoid. A clinical and immunopathological study. *Br J Dermatol* 1988;118:7-15.
- (239) Hale EK, Bystryn JC. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:609-11.
- (240) Espana A, Fernandez S, del Olmo J et al. Ear, nose and throat manifestations in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2007 Apr;156(4):733-7.
- (241) Heelan K, Mahar AL, Walsh S, Shear NH. Pemphigus and associated comorbidities: a cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol* 2015;40:593-9.

- (242) Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, et al. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol* 2007;46:356–61.
- (243) Teixeira VB, Cabral R, Brites MM, Vieira R, Figueiredo A. Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients. *An Bras Dermatol* 2014;89:274–8.
- (244) Cai SC, Allen JC, Lim YL, Chua SH, Tan SH, Tang MB. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *Br J Dermatol* 2014;170:1319-1326.
- (245) Bech R, Kibsgaard L, Vestergaard C. Comorbidities and Treatment Strategies in Bullous Pemphigoid: An Appraisal of the Existing Literature. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:238.
- (246) Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases- a casecontrol study. *Eur J Dermatol*. 2010;20:96–101.
- (247) Banihashemi M, Zabolinejad N, Vahabi S, Razavi HS. Survey of bullous pemphigoid disease in northern Iran. *Int J Dermatol* 2015;54:1246–9.
- (248) Chuang TY, Korkij W, Soltani K, Clayman J, Cook J. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:1099-102.
- (249) Geller, S., Kremer, N., Zeeli, T., & Sprecher, E. Bullous pemphigoid and diabetes mellitus: Are we missing the larger picture? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018;79(2):e27.
- (250) Jeon HW, Yun SJ, Lee SC, Won YH, Lee JB. Mortality and Comorbidity Profiles of Patients with Bullous Pemphigoid in Korea. *Ann Dermatol*. 2018 Feb;30(1):13-19.
- (251) Kawaguchi Y, Shimauchi R, Nishibori N, Kawashima K, Oshitani S, Fujiya A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors-associated bullous pemphigoid: a retrospective study of 168 pemphigoid and 9,304 diabetes mellitus cases. *J Diabetes Investig*. (2018).
- (252) Pankakoski A, Sintonen H, Ranki A, Kluger N. Comorbidities of bullous pemphigoid in a Finnish cohort. *Eur J Dermatol* 2018;28:157-161.
- (253) Cortés B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L. Autoimmune Bullous Disease Swiss Study Group. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol* 2011;165:368-374.
- (254) Gual A, Mascaró JM Jr, Rojas-Farreras S, Guilabert A, Julià M, Iranzo P. Mortality of bullous pemphigoid in the first year after diagnosis: a retrospective study in a Spanish medical centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:500-6.

- (255) Gambichler T, Segert H, Hoxtermann S, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: clinical and experimental investigations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1758-62.
- (256) Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: A case-control study. *Arch Dermatol* 2010;146:1251-4.
- (257) Casas-de-la-Asunción E, Ruano-Ruiz J, Rodríguez-Martín AM, et al. Association between bullous pemphigoid and neurologic diseases: a casecontrol study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2014;105:860- 5.
- (258) Kibsgaard L, et al. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and co morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta Derm Venereol* 2015;95:307-11.
- (259) Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 1995;9:136–41.
- (260) Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology* 2007;215:187–91.
- (261) Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, Lin HC. Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population-based follow-up study. *Stroke* 2011;42:319–23.
- (262) Foureur N, Descamps V, Lebrun-Vignes B, Picard-Dahan C, Grossin M, Belaich S, et al. Bullous pemphigoid in a leg affected with hemiparesia: a possible relation of neurological diseases with bullous pemphigoid? *Eur J Dermatol* 2001;11:230–3.
- (263) Langer-Gould A, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Mult Scler* 2010;16:855–61.
- (264) Zaouri H, Hassam B. Bullous pemphigoid and Parkinson's disease: about a case. *Pan Afr Med J*. 2017 Oct;4;28:111.
- (265) Iuliano L, Micheletta F, Natoli S. Bullous pemphigoid: an unusual and insidious presentation of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:505.
- (266) Gül U, Kiliç A, Demirel O, Cakmak SK, Gönül M, Oksal A. Bullous pemphigoid associated with breast carcinoma. *Eur J Dermatol* 2006;16:581–2.
- (267) Lindelöf B, Islam N, Eklund G, Arfors L. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 1990;126:66–8.
- (268) Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *Eur J Dermatol* 2010;20:96–101.

