



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA TANILI VE EL BULGULARI İLE
TAKİPLİ OLAN HASTALARDA UZUN DÖNEM
FONKSİYONEL DURUM VE SAĞKALIM ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**



UZMANLIK TEZİ

Dr. Vedat Can İŞLER

Antalya, 2024



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA TANILI VE EL BULGULARI İLE
TAKİPLİ OLAN HASTALARDA UZUN DÖNEM
FONKSİYONEL DURUM VE SAĞKALIM ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer ÖZKAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”.

Dr. Vedat Can İŞLER

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği'nde geçirdiğim 5 yılı tamamlamış bulunuyorum.

Geçtiğimiz 5 seneye baktığımda sevinç, üzüntü, yorgunluk, heyecan ve daha pek çok insani duygudan bana kalan, işine ve çevresine verdiği değeri her alanda hissettiren insanlarla geçirdiğim vakit ve bu köklü klinikten çıkmanın gururu oldu.

Bu 5 yılda akademik ve mesleki duruşuyla her zaman bir idol olarak gördüğüm, onun tarafından yetişmekten onur duyduğum hocam, anabilim dalı başkanımız ve rektörümüz Sayın Prof. Dr. Özlenen Özkan'a sonsuz teşekkür ederim. Kendisinden uygun koşullar olmasa dahi her zaman kendi koşullarımı yaratmayı, her daim topluma ve çevreye yararlı olmayı öğrendim. Mesleki kariyerimde izlediğim ve izleyeceğim yolda sizin gibi rehberliğinizde ilerlemek benim için büyük bir şans ve onur olmuştur. Sizinle çalışma fırsatına sahip olmak benim için büyük bir onur ve gurur kaynağıdır.

Tıp literatürüne olan katkılarıyla ülkemizi uluslararası alanda sayısız kez temsil etmiş, üzerimdeki emeğini asla ödeyemeyeceğim kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ömer Özkan'a sonsuz teşekkür ederim. Bu zorlu süreçte beni ilk günden beri destekleyen, değişim ve gelişime açık zihniyle mesleki vizyonumu arttıran hocamdan mesleğimi öğrenmenin gururunu ilerideki hayatımda her zaman hissedeceğim.

Bu tezi planlarken amacım yalnızca bir bitirme tezi yazmak değil, bu asistanlık sürecine yaraşır bir bilimsel üretimde bulunmaktı. Bu amaçla yaptığımız çalışmada ve asistanlık sürecim boyunca benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, tecrübelerinden sıkça faydalandığım Sayın Doç. Dr. M. Gökhan Ertosun'a çok teşekkür ederim.

Bir yandan sonu gelmez gibi gelen gecelerde ve bir yandan da nasıl geçtiğini anlamadığım bu sıralı yıllarda benim için aile olan, her mesaimi keyifli kılan kıdemlilerime, asistan arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bu süreçte her daim yanımda olan Dr. Abdülhadi Özsüren ve kıymetli dostum Hüseyin Erten'e teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde bana olan desteklerini ve sevgilerini eksik etmeyen, arkamdaki gölgelerini hissetmekten gurur duyduğum sevgili ailem Ergun İşler, Hatice İşler, Pelin İşler ve asistanlık sürecimin tamamında yanımda yer almış, her zor anımda yanımda bulunmuş olan kıymetli eşim Reyhan Emel İşler'e dünyanın en harika ailesi oldukları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidermolizis Bülloza Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2 Derinin Yapısı, Gelişimi ve Görevleri:	4
2.2.1 Derinin Görevleri:	6
2.3 Yara İyileşmesi:	7
2.3.1 Enflamasyon Evresi:	7
2.3.2 Proliferatif Evre:.....	8
2.3.3 Yeniden Oluşum Evresi (Matürasyon Evresi):	9
2.4 Epidermolizis Bülloza Sınıflandırma ve Patofizyoloji	11
2.4.1 Epidermolizis Bülloza Simpleks:.....	12
2.4.2 Jonksiyonel Epidermolizis Bülloza:.....	14
2.4.4 Kindler Sendromu	16
2.5 Epidermolizis Bülloza Histopatolojisi , Teşhis ve Tanı Yöntemleri:	17
2.5.1 Epidermolizis Bülloza Histopatolojik Özellikleri:.....	17
2.5.2 Teşhis ve Tanı Yöntemleri:.....	17
2.5.2.1 Işık Mikroskopisi:	17
2.5.2.2. Transmisyon Elektron Mikroskopisi (TEM) :.....	18
2.5.2.3 Antijen Haritalaması:	18
2.5.2.4 Prenatal Tanı Yöntemleri:	18
2.6 Epidermolizis Büllozada Etkilenen Yapılar ve Klinik Bulgular:.....	19
2.6.1 Deri Bulguları:	19
2.6.2 Deri Dışı Bulgular:	26
2.7 Epidermolizis Bülloza El Bulgularının Cerrahi Tedavisi:	42
GEREÇ VE YÖNTEM:	44
3.1 İstatistiksel İncelemeler.....	44

4. BULGULAR:.....	45
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	62
7. ÖZET.....	63
8. ABSTRACT.....	65
9. KAYNAKLAR	67



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

EB:	Epidermolizis bülloza
EBS:	Epidermolizis bülloza simpleks
JEB:	Jonksiyonel epidermolizis bülloza
RDEB:	Resesif distrofik epidermolizis bülloza
DDEB:	Dominant distrofik epidermolizis bülloza
KS:	Kindler sendromu
BMP:	Kemik morfojenik protein
UV:	Ultraviyole
TGF- β :	Dönüştürücü büyüme faktörü β
PDGF:	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
EBS-WC:	Epidermolizis bülloza simpleks Weber- cockayne
EBS-DM:	Epidermolizis bülloza simpleks Downling Meara
JEB-H:	Herlitz Jonksiyonel Epidermolizis Bülloza
JEB-nH:	Non Herlitz Jonksiyonel Epidermolizis Bülloza
RDEB-HS:	Resesif distrofik epidermolizis bülloza Hallopeau-Siemens
TEM:	Transmisyon Elektron Mikroskopisi
PAS:	Periyodik asit-Schiff
Mm:	milimetre
HPV:	Human Papilloma Virüs

YHK:	Yassı Hücreli karsinom
NEBR:	Amerika Ulusal Epidermolizis Bülloza Kayıtları
APOBEC:	Apolipoprotein B mRNA düzenleme enzimi katalitik polipeptid
CAF:	Karsinom ilişkili fibroblast
EB-QOL:	Epidermolizis Bülloza Yaşam Kalite



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1: Epidermis Katmanları ve İçerikleri.....	5
Şekil 2: Yara İyileşmesinin Enflamatuvar Evresinde Gerçekleşen Olayların Şematik Gösterimi.....	8
Şekil 3: Yara İyileşmesinin Proliferatif Evresinde Gerçekleşen Olayların Şematik Gösterimi.....	9
Şekil 4: Yara İyileşmesinin Yeniden Oluşum Evresinde Gerçekleşen Olayların Şematik Gösterimi.....	10
Şekil 5: Epidermolizis Bülloza Ana ve Alt Tiplerine Yönelik İlgili Mutasyonlar Ve Etkilenen Yapıların Listesi.....	13
Şekil 6: Hücresel Bağlantılar ve Epidermolizis Bülloza Tipine Göre Etkilenen Yapıların Şematik Gösterimi.....	14
Şekil 7: EB Tanılı Hasta, Sayıca Azalmış ve Güçsüz Saç Folikülleri	20
Şekil 8: Epidermolizis Bülloza Nevüs Tanılı Lezyon	22
Şekil 9: Epidermolizis Bülloza Tanılı Hasta Sol Kol Da 8x6 Cm Yassı Hücreli Karsinom Tanılı Lezyon	23
Şekil 10: Epidermolizis Bülloza Tanılı Hasta Ayakta Yassı Hücreli Karsinom Tanılı Kitle.....	25
Şekil 11: EB Simpleks Tanılı Hastada Mikrostrominin Gösterildiği Fotoğraf	27
Şekil 12: EB Tanılı Hasta Özofageal Striktürü Gösteren Baryum Grafı [72].....	28
Şekil 13: EB Tanılı Hastada Pilorik Atrezinin Gösterildiği Batın Grafisi [100]	30
Şekil 14: EB Tanılı Hastada Başparmakta Addüksiyon ve Ekstansiyon Kontraktürleri, Diğer Parmaklarda Fleksiyon Kontraktürleri Mevcut Olan Hastanın Ameliyat Öncesi Fotoğrafı.....	34
Şekil 15: EB Tanılı Hastanın El Bileğinde Bulunan Ekstansiyon Kontraktürü Ve Parmaklarda Bulunan Fleksiyon Kontraktürlerini Gösteren Ameliyat Öncesi Fotoğrafı	35
Şekil 16: Epidermolizis Bülloza Alt Tiplerinin Yaş ve Psödosindaktili Oranları Arası İlişkiyi Gösteren Grafik [98]	36
Şekil 17: Epidermolizis Bülloza tanılı Hastanın Sağ Elinde Bulunan Eldiven Deformitesinin A) Dorsal Yüzden Görünümü B) Volar Yüzden Görünümü	37

Şekil 18: Epidermolizis Bülloza Tanılı Hastanın A) Ameliyat Öncesi B) Ameliyat Sonrası Görünümü	43
Şekil 19: Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Sonrası Eb-QoL Fonksiyonel Alt Boyut Puanının Cinsiyetlere Göre Dağılımı	48
Şekil 20: Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Sonrası Eb-QoL Duygusal Alt Boyut Puanının Cinsiyetlere Göre Dağılımı	49
Şekil 21: Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Sonrası Eb-QoL Toplam Puanının Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	50
Şekil 22: Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Sonrası Abilhand-Kids Testi Toplam Puanının Cinsiyetlere Göre Dağılımı	51
Şekil 23: EB Tanılı Ayakta Yassı Hücreli Karsinom Tanılı Kitleli Olan Hastanın A) İnguinal Lenf Nodu Diseksiyon Materyali B) Ampütasyon Materyali	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1: Yara İyileşmesinde Görev Alan Büyüme Faktörleri, Sitokinler ve Diğer Moleküller	10
Tablo 2: Kindler Sendromunda Görülen bulgular ve Sıklıkları [41]	16
Tablo 3: Epidermolizis Bülloza Tanılı Hastalarda Görülen Klinik Bulgular	39
Tablo 4: Eb-QoL Ölçeği Sorularına Verilen Cevapların Dağılımı	45
Tablo 5: Abilhand-Kids Testi Sorularına Verilen Cevapların Dağılımı	46
Tablo 6: Cinsiyetlere Göre Eb-QoL ve AbilHand-Kids Puanlarının Değerlendirilmesi	47
Tablo 7: Ölçek ve Test Sonuçları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epidermolizis bülloza, deri ve muköz membranlarda meydana gelen minör veya majör travmalar sonrası etkilenen bölgelerde bül formasyonu ve buna bağlı olarak gelişen ek patolojilerin görüldüğü bir hastalıktır. Epidermolizis bülloza terimi mevcut literatürde ilk olarak 1870 yılında Hebra tarafından kullanılmış olmakla birlikte hastalığa ait bulgular içeren ve daha erken yıllarda yayımlanmış çalışmalar bulunmaktadır [1].

Epidermolizis bülloza bül formasyonunun gerçekleştiği deri tabakasına göre 4 grupta sınıflandırılmıştır. Bunlar Epidermolizis bülloza simpleks (EBS), distrofik epidermolizis bülloza (DEB), Jonksiyonel Epidermolizis bülloza (JEB) ve Kindler sendromudur [2]. Bu alt grupların genetik aktarımı ise otozomal dominant veya otozomal resesif olarak gruplar içinde farklılık göstermektedir. Tip 7 kollajene karşı gelişen otoantikorlar sonucu karşılaşılan Edinsel Epidermolizis Bülloza tablosu ise 4 ana grup içerisinde yer almaz ve farklı olarak hastalıkla nispeten ileri yaşlarda karşılaşılmaktadır.

Deri ve muköz membranlarda artmış fragiliteye bağlı olarak travma sonrası bül formasyonu, tırnak distrofisi, psödosindaktili, karşımıza çıkan bu hastalığın ektrakütanöz bulguları arasında kornea ve diğer mukozal dokularda erozyon ve ülserasyonlar, enamel hipoplazisi, gastrointestinal ve solunum sisteminde striktürler, pilor atrezisi, kardiyomiyopati musküler distrofi ve maligniteler yer almaktadır. Sistemik belirtiler incelendiğinde ise anemi ve beslenme yetersizliğine bağlı olarak gelişen büyüme gelişme geriliği ile karşılaşılmaktadır [3].

Epidermolizis bülloza tanısı infantil dönemde yapılan hassas incelemeler sonucunda konulmaktadır. Bu esnada edinsel epidermolizis büllozadan ayrımı yapılmalıdır. Edinsel epidermolizis bülloza Tip 7 kollajene karşı gelişen otoantikorlar sonucu gerçekleşmekte iken Epidermolizis bülloza epitel tabakasının bazal membrana tutunmasını sağlayan yapısal proteinlerin bozukluğu veya eksikliği sonucu karşımıza çıkmaktadır. Hastalığa neden olan yapısal olarak kusurlu proteinleri kodlayan genetik mutasyonların ilki 1990'lı yılların başında keşfedilmiş olup günümüzde hastalığa neden olan ve semptomların şiddetini etkileyen 20 gen mutasyonu tanımlanmıştır [3].

Epidermolizis bülloza ile ilgili epidemiyolojik veriler yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Her 1 000 000 canlı doğumda görülme oranları 8,2 ile

19,6 arasında değişmekte olup alt tipleri açısından incelendiğinde en sık görülen alt tipi Epidermolizis bülloza simplekstir. Distrofik epidermolizis bülloza ise 2. en sık görülen EB alt tipidir. Hastalık için ana risk faktörü ise aile öyküsüdür [4].

Epidermolizis bülloza tedavisi olmayan, nadir görülen genetik hastalıklar tablosunda yer almakta olup tedavideki temel amaç kutanöz ve ekstra kutanöz komplikasyonların önlenmesidir. Multidisipliner yaklaşım gerektiren bu tabloda hastaların ve ailenin hastalığın bulguları hakkında eğitimi önem taşımaktadır. Deri ve mukozal yüzeylerdeki artmış kırılganlığa bağlı olarak hastaların ellerinde tekrarlayan travmalara bağlı olarak açık yaralar oluşmakta ve zaman içerisinde sekonder yara iyileşmesine bağlı olarak yapışıklıklar ve eklemlerde fleksiyon kontraktürler gelişmektedir. Bu durum hastaların günlük işlerini yapmakta zorlanmalarına neden olmaktadır. Bu bireyler, genç yaşlarında ciltlerinin hassas yapısı ve meydana gelen komplikasyonlar nedeniyle hem fiziksel hem de psikolojik olarak toplumsal yaşamdan kaçınma eğilimindedirler. EB’li hastaların ellerinde ve parmaklarında karşılaşılan bu deformiteler ise hastaların günlük hayatında yaşadıkları zorlukları arttırmaktadır

Bu çalışmamızda epidermolizis bülloza tanılı ve el bulguları olan hastaların el deformitelerini gidermeye yönelik cerrahi tedavi uygulanan hastaların uzun dönem fonksiyonel sonuçlarının, deformitenin nüks oranlarını ve hastalığın sağkalım oranlarının ortaya çıkarılması; elde edilen sonuçların mevcut literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidermolizis Bülloza Tanımı ve Tarihçesi

Epidermolizis bülloza (EB) deri ve mukozal yüzeylerde bulunan epitel tabakasının altta bulunan bazal membrana tutunmasını sağlayan yapısal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyona bağlı olarak gelişen nadir görülen bir hastalıktır. Bu mutasyonlar sonucunda deri ve mukozal yüzeylerde artmış frajiliteye bağlı olarak tekrarlayan minör travmalar sonrasında bu yüzeylerde bül formasyonu, erozyon ve ülserasyonlar oluşmaktadır. Otozomal dominant veya otozomal resesif olarak genetik aktarımı olan bu hastalığın şiddeti altta yatan gen mutasyonu ve etkilenen bölgelere göre değişmektedir [4].

EB'li hastalarda en sık semptom, artmış frajiliteye bağlı olarak deride travma sonrası oluşan bül formasyonudur. Bül, deri ve mukozalarda içi sıvı dolu kabarık formasyonlardır. Bu lezyonların boyutları 5mm'den büyük olmakla birlikte daha küçük boyuttakiler vezikül olarak adlandırılmaktadır. Avuç içleri, ayak ve ayak tabanı, bacak, ağız ve yemek borusu bül formasyonunun en sık izlendiği bölgeler arasında yer almaktadır.

Hastalığın diğer semptomları arasında ise tırnak deformiteleri, skalpte bül formasyonu sonrası gelişen skar dokusuna bağlı olarak alopesi, milia, dental problemler, yutma güçlüğü ve eklem kontraktürleri yer almaktadır. Hastalarda beslenme güçlüğüne bağlı olarak anemi ve büyüme geriliği ile karşılaşmaktadır. Renal amiloidoz, kardiyomiyopati, osteopeni ve osteoporoz karşılaşılan diğer bulgular arasındadır. Hastalar sürekli oluşan yaraları nedeniyle oportünistlik enfeksiyon ve deri maligniteleri açısından artmış risk altındadır.

Epidermolizis bülloza hastalığının şiddeti altta yatan genetik mutasyona, genetik kalıtım paternine, lezyonların yaygınlığına, etkilenen organ ve sistemlere bağlı olarak değişmektedir. Lokalize formlarında yaşam üzerine minimal etkisi olan bu hastalığın, erken yaşlarda ölümle sonuçlanan agresif formları da bulunmaktadır.

Epidermolizis bülloza sınıflandırılırken, büllerin ayrıştığı deri seviyesi, lezyonların morfolojik özellikleri, klinik bulgular, hastalıktan etkilenmiş vücut yüzeyinin sınırlı ya da yaygın oluşu genetik aktarım paterni, deri dışında ek bulguların varlığı göz önünde bulundurulmaktadır. EB sınıflandırılması esnasında çok sayıda değişken bulunması nedeniyle kompleks bir sınıflandırmaya sahiptir ancak güncel

uluslararası sınıflandırmada EB 4 ana tipte sınıflandırılmıştır. Bu ana tipler EB Simpleks (EBS), Distrofik EB (DEB), Jonksiyonal EB (JEB) ve Kindler sendromudur (KS). Ana grupların altında ise genetik aktarım, genetik değişiklik, protein ekspresyonundaki farklılık cilt dışı tutulum bulgulara göre toplamda 34 farklı tipi bulunmaktadır [4].

Epidermolizis bülloza tablosu ilk olarak Hebra tarafından 1870 yılında keşfedilmiştir[5]. EB'nin alt tiplerine ait moleküler düzeydeki ilk ipuçları, bazal membran yapısındaki değişikliklerin elektron mikroskopisi (Palade ve Farquar, 1966, Pearson, 1962) aracılığıyla gösterilmesiyle elde edilmiştir. EB simplekste yapısal olarak anormal olan ara filamanların bulunması; ara filaman proteinleri olan keratin 5 ve keratin 14'ün sentezinden sorumlu genetik mutasyonların keşfinin önünü açmıştır [6, 7]. Jonksiyonel epidermolizis büllozada *L332* genindeki mutasyonlarının keşfi ise; jonksiyonel epidermolizis büllozada anormal tutturucu ligamanların ve tutturucu ligaman proteini olan laminin 332 proteininin keşfinin getirdiği bilgiler doğrultusunda gerçekleşmiştir. Distrofik epidermolizis bülloza ilişkili *COL7A1* mutasyonları; tip 7 kolajenin keşfi , RDEB tanılı hastalarda tip 7 kolajen eksikliğinin gösterilmesi ve *COL7A1* geninin klonlanması sonrasında keşfedilmiştir [5].

2.2 Derinin Yapısı, Gelişimi ve Görevleri:

Deri yüzey alan itibariyle vücudun en büyük organıdır ve epidermis,dermiş ve hipodermis olarak adlandırılan 3 katmandan oluşmaktadır [8]. Vücut ağırlığının %15' inden sorumludur. Vücudun dış yüzeyini kaplayan deri göz, ağız ve genital organlarda bulunan mukozal dokular ile devam halindedir [9].

Deri gelişimi, embriyonik yaşamın 3. haftasında gastrülasyon ile başlar. Bu haftada ektoderm, mezoderm ve endoderm oluşmaktadır. Ektoderm deri ve sinir sistemi oluşumundan sorumludur. Ektodermal hücrelerin kaderi WNT, fibroblast büyüme faktörü ve kemik morfogenetik protein (BMP) sinyalleri aracılığıyla belirlenir [10, 11]. WNT sinyal yolağı ektodermal hücrelerin fibroblast büyüme faktörüne verdiği yanıtı sınırlar, BMP ekspresyonu ise ektodermal hücrelerin epitelyal hücrelere dönüşmesini sağlamaktadır [12, 13].

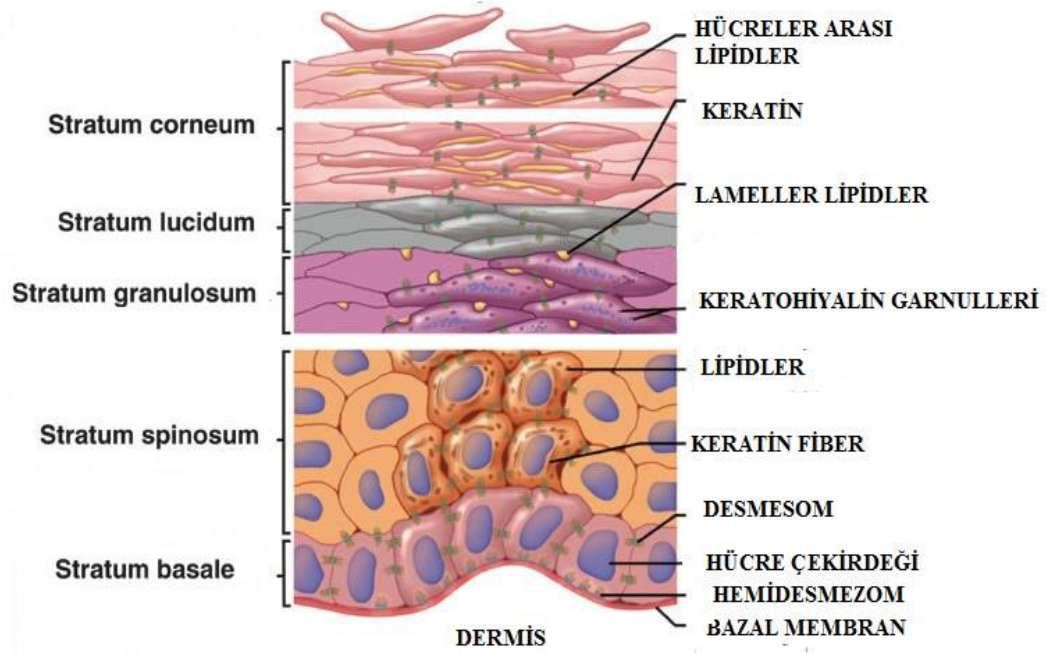
Embriyonik yaşamın 2. ayında yüzey ektoderminde tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşan üst periderm ve altta bazal tabaka meydana gelmektedir.

Epidermis vücutta incelenen bölgeye bağlı olarak 4 veya 5 tabakadan oluşur. Bunlar yüzeyden derine doğru şu şekilde sıralanabilir;

- Stratum corneum
- Stratum lucidum
- Stratum granulosum
- Stratum spinosum
- Stratum bazale

Stratum bazale en derinde yer alan epidermis tabakasıdır ve stratum germinativum olarak da bilinir. Stratum spinosum ile birlikte stratum malpighiyi oluşturur. Dermisten bazal membran ile ayrılmıştır ve hemidesozomal bağlantılar aracılığıyla bazal membrana tutunmaktadır. Bu katmanda keratinosit üretiminden sorumlu kök hücreler ve melanositler yer almaktadır [8].

Stratum spinosum, stratum bazale tabakasının üzerinde yer almaktadır. Keratinositler desmosomal bağlantılar aracılığıyla birbirine tutunur. Desmozomlar yapısal bütünlüğün sağlanmasında önemlidir. Bu tabakata 5-10 arası hücre katmanı bulunmaktadır [14].



Şekil 1: Epidermis Katmanları ve İçerikleri

Stratum granulosum, keratinositlerin keratohyalin granüllerini içerdiği, kalınlık olarak 1-10 arası değişen hücre katmanı içeren tabakadır. Keratohyalin granüllerinin temel fonksiyonu, ara keratin filaentlerinin birbirine bağlanmasıdır [15]. Bu katmanda ekstraselüler alana salgılanan lamellar granüller aracılığıyla su geçişini düzenleyecek bir bariyer oluşmaktadır [7].

Stratum lusidum sadece avuç içi ve ayak tabanında bulunan, epidermisteki ölü hücrelerin oluşturduğu ince ve mikroskop altında mat görünümüne sahip tabakadır [16].

Stratum korneum epidermisin en dış katmanıdır. Keratin ve nükleusunu kaybetmiş ölü keratinositlerden oluşmaktadır. Keratinositleri bir arada tutan dezmozomal bağlantılar bu tabakada kaybolmuş veya fonksiyonunu yitirmiştir. Sıvı kaybını önleyen ve eksternal ajanlara karşı koruyan yarı geçirgen bir bariyer görevi görmektedir [7].

Epidermiste keratinosit, melanosit, Langergan hücreleri ve Merkel hücreleri bulunmaktadır. Keratinositler bazal tabakadan köken almaktadır. Keratinositler keratin üretiminden sorumludur. Diğer görevleri arasında ise lipid salgılayarak su bariyerinin oluşturulması ve kalsiyum emiliminin düzenlenmesi yer almaktadır [7]. Melanositler bazal tabakada bulunur ve melanin pigmentini üreterek deriye rengini vermektedirler. UVB ışınları, UV radyasyona karşı koruyucu olan melanin sekresyonunu stimüle etmektedir. Merkel hücreleri stratum bazale tabakasında bulunan hassas dokunuşu algılayan mekanoreseptörlerdir. Langerhans hücreleri stratum spinosum tabakasında bulunur ve derideki antijenlerin lenf nodlarına transferinde rol alırlar [7].

Dermis ise yüzeysde papiller dermise ve derinde retiküler dermis olacak şekilde 2 tabakaya ayrılmıştır [17]. Epidermis ve bazal membranın altında yer almaktadır. Tip 1 kolajen, elastin ve kolajen içeren ekstraselüler matriksten oluşmaktadır. Ekrin ve apokrin bezler, mast hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler dermiste bulunmaktadır [7].

2.2.1 Derinin Görevleri:

Deri dışardan gelen mekanik, kimyasal travmalara, UV ışınları kaynaklı hasara, suya ve mikroorganizmalara karşı bariyer görevi görmektedir. Termoregülasyon ve sıvı kaybını önleyerek vücut homeostazisini sağlar.

7- dehidrokolesterolün D vitaminine dönüşümü UV ışınları etkisiyle deride gerçekleşmektedir ve D vitamininin aktif formu olan 1,25 Dihidroksi Vitamin D formuna dönüşmesi için gereken enzim de deride bulunmaktadır.

Sıcak, soğuk, dokunma ve ağrı duyularının algılanmasını sağlayan reseptörler deride bulunmaktadır.

Epidermiste bulunan Langerhans hücreleri aracılığıyla mikroorganizmalara karşı ilk immünolojik savunma bölgesi olarak görev almaktadır [7].

2.3 Yara İyileşmesi:

Yara iyileşmesi, 3 fazdan oluşan ve gerçekleşirken çeşitli hücreler ve moleküler olayları içeren karmaşık bir süreçtir. Dokunun hasarlanmasıyla başlayan bu karmaşık süreç kendi içerisinde 3 aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalar enflamasyon , proliferasyon ve yeniden oluşum (remodeling) fazıdır [18].

2.3.1 Enflamasyon Evresi:

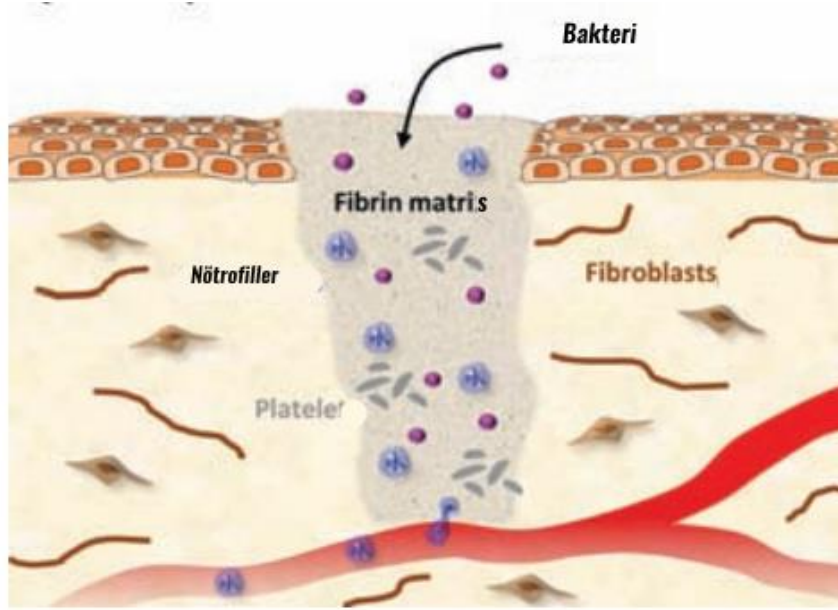
Yara iyileşmesinin ilk evresidir ve dokunun hasarlanmasıyla birlikte başlamaktadır. Bu evrenin temel amacı kanamanın durdurulması, canlılığını kaybetmiş dokuların uzaklaştırılması ve invaziv bir enfeksiyonun engellenmesidir [19].

Travma sonrası damar endotel yapısında ve bazal membranda meydana gelen bozulma sonrası kırmızı kan hücreleri ve plazma proteinleri hasarlı dokuya sızmaktadır. Bu durumun durdurulması için plateletlerin hasarlı bölgeye adezyonu gerçekleşmektedir. Plateletler bu esnada dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) salgılar ve TGF- β fibrinojenin fibrine dönüşmesinde rol almaktadır [20].

Platelet aktivasyonunu takiben yara yerine enflamatuvar hücrelerin göçü gerçekleşmektedir. Enflamatuvar hücreler nötrofil, makrofaj/monosit ve lenfositlerdir. Yara yerine ilk ulaşan enflamatuvar hücreler nötrofillerdir ve yara oluşumundan sonraki ilk 48 saatte yara yerinde yüksek miktarda bulunmaktadır. Yara yerindeki temel görevleri salgıladıkları proteazlar aracılığıyla ölü dokuların temizlenmesi ve oksijen bağımlı öldürme mekanizmaları aracılığıyla bakteriyel kontaminasyonun kontrol altına alınmasıdır [18].

Yapılan araştırmalar sonucunda enfekte olmayan yaraların iyileşmesinde yara yerinde nötrofillerin bulunmamasının yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını, nötrofillerden salgılanan kemokinlerin yara iyileşmesi için elzem olmadığını göstermiştir [20, 21]. Ayrıca nötrofillerin akut yaranın içinde uzun süre

bulunmasın, bu yaraların iyileşmeyen kronik yaralara dönüşmesi üzerine etkisi olabileceği öne sürülmüştür [22].



Şekil 2: Yara İyileşmesinin Enflamatuvar Evresinde Gerçekleşen Olayların Şematik Gösterimi

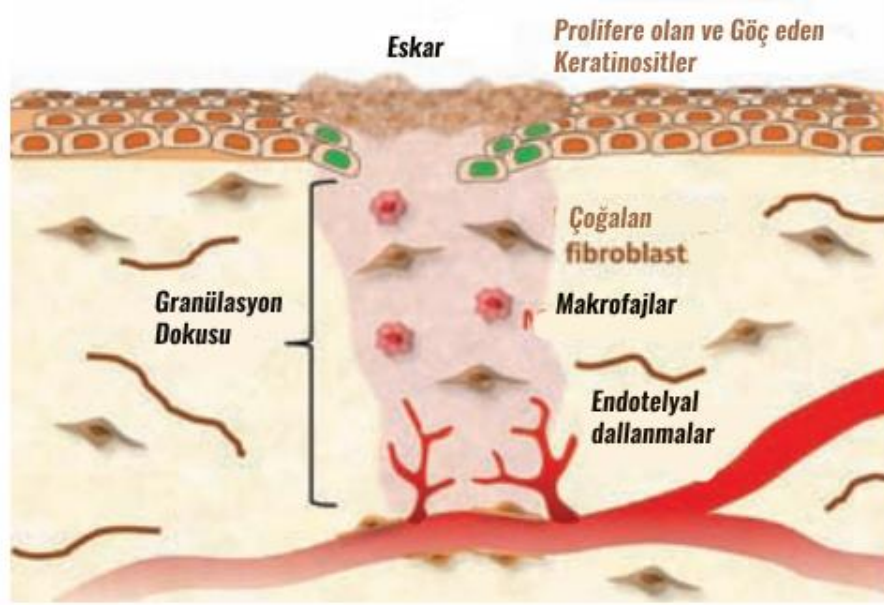
Yara iyileşmesinin 48-72. saatlerinde monosit ve makrofajlar yara yerine göç etmeye başlamaktadır. Dolaşımda bulunan monositler hasarlı dokuya geçerek makrofajlara dönüşmektedir. Makrofajlar doku hasarını takiben 3. günde yara yerinin dominant hücreleridir. Nötrofillere benzer olarak fagositotik rolleri olmakla birlikte asıl görevleri büyüme faktörlerinin üretimidir [18-20, 23].

Lenfosit ve mast hücreleri enflamatuvar fazın sonlarına doğru hasarlı dokuda belirlemektedirler ve yara iyileşmesindeki rolleri net olarak bilinmemektedir [18].

2.3.2 Proliferatif Evre:

Yara iyileşmesinin ikinci evresidir ve travmadan sonraki 4-21. günlerde gerçekleşmektedir. Bu evrede granülasyon dokusu oluşmakta, reepitelizasyon ve neovaskülarizasyon olmaktadır [19].

Hasarlanan dokuya komşu olan keratinositlerde travma sonrası, keratinositler ve bazal membran arasında bulunan desmozomal bağlantılar kaybolmaktadır. Bu desmozomal bağlantıların kaybına bağlı olarak hücrelerin hareket kabiliyetinde artış gerçekleşmekte ve yara yerine göç edebilmektedirler [18].



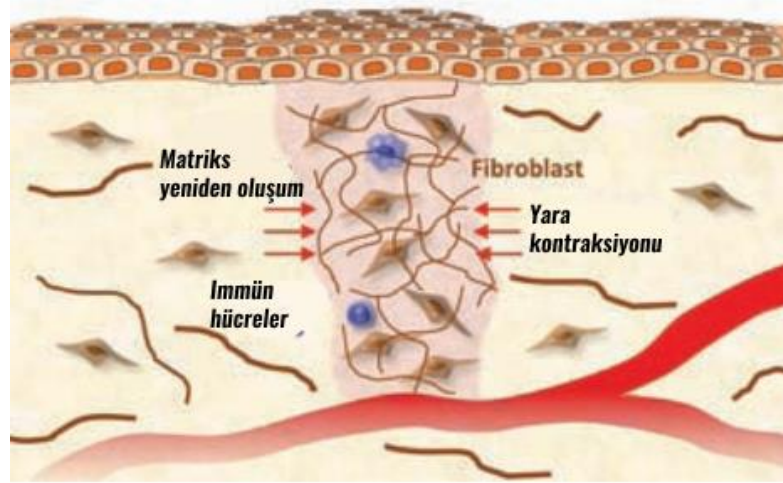
Şekil 3: Yara İyileşmesinin Proliferatif Evresinde Gerçekleşen Olayların Şematik Gösterimi

Enflamatuvar dönemde üretilen fibrin matrix; bu evrede yerini fibroblast, makrofaj ve endotelial hücrelerden oluşan granülasyon dokusuna bırakmaktadır. Fibroblastlar bu evrede ekstraselüler matriks üretiminden sorumludur. Makrofajlar salgıladıkları büyüme faktörleri aracılığıyla fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunu uyarmaktadırlar [18, 19].

Endotelial hücreler anjiogenez ve vaskülogenez de rol almaktadır. Anjiogenez damarların mevcut olan damarlardan oluşması iken vaskülogenez de novo oluşumdur. FGF, VEGF, PDGF makrofajlar tarafından salgılanan; anjiogenezin başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli görevlere sahip olan büyüme faktörleridir [18-20].

2.3.3 Yeniden Oluşum Evresi (Matürasyon Evresi):

Yara iyileşmesinin son ve en uzun evresidir. Bir yıla kadar sürmektedir. Bu evrede yara kontraksiyonu ve kollajen organizasyonu gerçekleşmektedir. Granülasyon dokusunda bulunan tip 3 kollajen yerini tip 1 kollajene bırakmaktadır. Bu evrenin başında oluşan dokunun gücü normal dokunun %20 'si iken zaman içerisinde %80'e kadar çıkmaktadır, ancak hiçbir zaman sağlıklı doku gücüne tamamiyle ulaşamaz [17-19].



Şekil 4: Yara İyileşmesinin Yeniden Oluşum Evresinde Gerçekleşen Olayların Şematik Gösterimi

Yara iyileşmesinde görev alan büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer moleküller Tablo 1 'de belirtilmiştir [18].

Tablo 1: Yara İyileşmesinde Görev Alan Büyüme Faktörleri, Sitokinler ve Diğer Moleküller

İsim	Kısaltma	Kaynak Hücre / Doku	Fonksiyon
Vasküler endotelial büyüme faktörü	VEGF	Endotelial Hücreler	Anjiogenezi uyarır
Fibroblast büyüme faktörü	FGF-2	Makrofaj, mast ve endotelial hücreler, T lenfositler	Anjiogenezi uyarır, endotelial hücre göçünü ve büyümesini uyarır Keratinosit ve fibroblast göçünden sorumludur.
Platelet Kökenli Büyüme Faktörü	PDGF	Platelet, makrofaj ve endotelial hücreler	Proteoglikan ve kolajen sentezi, makrofaj ve fibroblastın yara yerine çağırılması
Keratinosit Büyüme Faktörü	KGF	Fibroblast	Keratinosit büyümesi ve matürasyonu Epitelial dokudan büyüme faktör salınımı indüksiyonu
Epidermal Büyüme Faktörü	EGF	Trombosit ve Makrofaj	Kolajenaz sekresyon stimülasyonu
Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta	TGF- β	Trombosit, makrofaj, T ve B hücreleri, hepatositler, timositler, plasenta	Anjiogenezi teşvik eder. Adezyon molekül ekspresyonu ve profinlamatuar molekül salınımını teşvik eder

			Hücre dışı matriks sentezini proteaz aktivitesini inhibe ederek düzenler
Tümör Nekroz Faktör Alfa	TNF- α	Makrofaj, T ve B hücreleri, NK hücreleri	Yaralarda kollajen sentezini indükler Polimorfonükleer nötrofil lökosit (PMN) marjinasyonunu ve sitotoksitesini düzenler
Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör	G-CSF	Stromal hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, lenfositler	Granülosit proliferasyonu, matürasyonu ve aktivasyonu
Granülositmakrofaj kolonisiuyarıcı faktör	GM-CSF	Makrofajlar, stromal hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, lenfosit	Granülosit ve makrofaj proliferasyonu, matürasyonu ve aktivasyonu
İnterferon alfa	IFN- α	Macrophages, B and T cells, fibroblasts, epithelial cells	Makrofaj aktivasyonu, fibroblast proliferasyon inhibisyonu
İnterlökin 1	IL-1	Makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri, lenfositler, fibroblastlar, osteoblastlar	Proinflamatuvar peptid, lökosit ve keratinosit kemotaksis indüksiyonu
İnterlökin 4	IL-4	T hücreleri, bazofiller, mast hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri	Fibroblast proliferasyonu aktivasyonu, kolajen ve proteoglikan sentezi
İnterlökin 8	IL-8	Monositler, nötrofiller, fibroblastlar, endotel hücreleri, keratinositler, T hücreleri	Nötrofil ve makrofaj kemotaksisinin aktive edilmesi Keratinosit marjinasyon ve matürasyonu
Endotelial nitrik oksit sentezleyici	eNOS	Endotelial hücreler, nöronlar	Endotelial hücrelerden nitrik oksit sentezi
Uyarılabilir Nitrik Oksit sentezleyici	iNOS	Nötrofil, endotelial hücreler	Makrofaj ve basal keratinositlerin nitrik oksit sentezi

Tablo 1'in devamı

2.4 Epidermolizis Bülloza Sınıflandırma ve Patofizyoloji

EB deri ve mukozal yüzeylerde artmış fragilité ve bül formasyonu ortak özelliği olan bir dizi hastalığı kapsayan genel bir tanımdır. Kendi içerisinde fenotip, kalıtım şekli ve genotipine göre sınıflandırılmaktadır. 30'un üstünde farklı alt tipi olan bu hastalık kalıtım şekli ve bül formasyonunun gerçekleştiği deri katmanına bağlı olarak 4 ana grupta incelenmektedir. EBS, DEB, JEB ve Kindler sendromudur [4].

2.4.1 Epidermolizis Bülloza Simpleks:

Epidermolizis bülloza simpleks, EB'nın ana alt tipleri arasında %70 oranıyla en sık karşılaşılan tipidir. Görülme sıklığının bir milyon canlı doğumda 1,3-30 olduğu tahmin edilmektedir. EBS'de ayrışma bazal tabakada izlenmektedir. Otozomal dominant olarak aktarılmakla birlikte bu grubun alt tipleri arasında otozomal resesif olarak aktarılan tipler bulunmaktadır. En sık görülen alt tipi Weber-Cockayne hastalığı (EBS-WC) olarak da bilinen avuç içi ve ayak tabanında lokalize bül formasyonu ile karakterize tablodur [24].

EBS alt tiplerinin çoğunda keratin kodlamasında görev alan *K5* ve *K14* genlerinde mutasyon bulunmaktadır. Bu mutasyonlara bağlı olarak keratin filamanları formasyonu duraksar ve bazal keratinositler için artmış hücre fragilitesi, keratinosit hücre iskeleti bozulması ve sitoliz (hücre parçalanması) ile sonuçlanmaktadır [25].

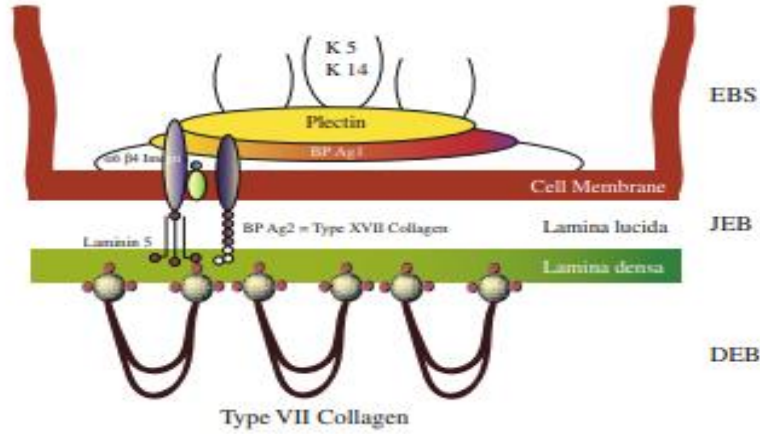
EBS' de hastalık aktivitesi infantil dönemde başlar deri bulguları bu dönemde görülse de eşlik eden bulgular ile yaşamın ilerleyen evresinde karşılaşılabilmektedir. Bu grubun normal sürelerde yaşam beklentisi olmakla birlikte EBS-DM ve EBS- MD tiplerinde azalmış yaşam süreleri ile karşılaşılabilmektedir [26].

EBS Dowling-Meara, otozomal dominant olarak aktarılan, hastalık seyrinin en şiddetli olduğu EBS alt tipidir. Infantil dönemde tanı alır. Palmoplantar keratoz, tırnak distrofisi, atrofik skarlar, milia ve mukozal tutulum izlenmektedir. Hastalarda mukozal tutulumla bağlı olarak laringeal stenoz, büyüme geriliği izlenmektedir. Agresif seyri nedeniyle erken yaşta ölüm ile bu alt tipte karşılaşılabilmektedir [27-29].

Epidermolizis bülloza simpleks ve musküler distrofi, EBS'in nadir görülen varyantlarından biridir. Plektin proteinini kodlayan *PLEC1* geninde mutasyona bağlı olarak gelişen bu tabloda hemidezmosom ve kas hücrelerinde bulunan Z disklerinde yapısal bozulmalar izlenmektedir. Bül formasyonları doğuştan itibaren izlenmekte iken musküler bulgular ise yaşamın ileri evresinde açığa çıkmaktadır [27-29].

EB (sub-) type	Inheritance	Mutated gene	Affected protein
Epidermolysis bullosa simplex, EBS (intraepidermal [epidermolysis] blisters)			
Suprabasal EBS (cytolysis of suprabasal keratinocytes)			
Acral peeling skin syndrome	AR	TGAB3	Transglutaminase-3
Superficial EBS	AD	?	?
Acantholytic EBS (includes variants formerly termed lethal acantholytic EBS and lethal congenital EBS)	AR	DSP, JUP	Desmoplakin, plakophilin
Skin fragility syndromes (very rare variants)			
Desmoplakin deficiency (skin fragility/weddy hair syndrome)	AR	DSP	Desmoplakin
Plakophilin deficiency	AR	JUP	Plakophilin
Plakophilin deficiency (skin fragility/ectodermal dysplasia syndrome)	AR	PKP4	Plakophilin 1
Basal EBS (cytolysis of basal keratinocytes)			
Localized EBS (formerly type Weber-Cockayne)	AD	KRT5, KRT14	Keratin 5, keratin 14
Generalized severe EBS (formerly type Dowling-Meara, herpetiform EBS)	AD	KRT5, KRT14	Keratin 5, keratin 14
Generalized intermediate EBS (formerly EBS, generalized other; non-Dowling-Meara) EBS, type Kosteren)	AD	KRT5, KRT14, COL17A1	Keratin 5, keratin 14, type XVII collagen
EBS with mottled pigmentation	AD	KRT5	Keratin 5
EBS with migratory circinate erythema	AD	KRT5	Keratin 5
Autosomal-recessive EBS K14	AR	KRT14	Keratin 14
Trauma-induced skin blistering	AR	EXPF03	Eosophilin-3
EBS with muscle dystrophy	AR	PLEC1	Plectin
EBS with pyloric atresia	AR	PLEC1, ITGA6, ITGB4	Plectin, integrin $\alpha 6$, integrin $\beta 4$
EBS type Ogna	AD	PLEC1	Plectin
Autosomal-recessive EBS, BP180 deficiency	AR	DST	Bullous pemphigoid antigen 1 (BP180)
Autosomal-recessive EBS, eosophilin-3 deficiency	AR	EXPF03	Eosophilin 3
Junctional epidermolysis bullosa, JEB (junctional [laridolytic] blisters within the basement membrane zone)			
Generalized JEB			
Generalized severe JEB (previously type Herlitz)	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2	Laminin $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$ laminin 332 chain
Generalized intermediate JEB (formerly type non-Herlitz; JEB, generalized other; GABEB)	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2	Laminin $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$ laminin 332 chain
JEB with pyloric atresia	AR	ITGA6, ITGB4	Integrin $\alpha 6$, integrin $\beta 4$
JEB, late onset (formerly progressive)	AR	COL17A1	Type XVII collagen
Localized JEB	AR	COL17A1	Type XVII collagen
JEB with respiratory and renal involvement (previously EB congenital nephrotic syndrome-interstitial lung disease)	AR	ITGA3	Integrin $\alpha 3$
Localized JEB			
Localized JEB (previously localized JEB, non-Herlitz)	AD	COL17A1	Type XVII collagen
JEB inversa	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2	Laminin $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$ -chains of laminin 332
JEB, laryngo-psycho-cutaneous syndromes	AR	LAMA3A	Laminin $\alpha 3$ chain of laminin 332
Dystrophic epidermolysis bullosa, DEB (dermolytic blistering below the lamina densa)			
Dominant DEB			
Generalized dominant DEB (formerly type Pasini, Cockayne-Touraine)	AD	COL7A1	Type VII collagen
Acral dominant DEB	AD, AR	COL7A1	Type VII collagen
Pretilial dominant DEB	AD, AR	COL7A1	Type VII collagen
Dominant DEB pruriginosa	AD, AR	COL7A1	Type VII collagen
Dominant DEB, nails only	AD	COL7A1	Type VII collagen
Dominant DEB, bullous dermolysis of the newborn	AD, AR	COL7A1	Type VII collagen
Recessive DEB			
Generalized severe DEB (formerly type Hallopeau-Siemens)	AR	COL7A1	Type VII collagen
Generalized intermediate DEB (formerly type non-Hallopeau-Siemens; REB, generalized other)	AR	COL7A1	Type VII collagen
Recessive DEB inversa	AR	COL7A1	Type VII collagen
Localized recessive DEB (formerly acral recessive DEB)	AR	COL7A1	Type VII collagen
Pretilial recessive DEB	AD, AR	COL7A1	Type VII collagen
Recessive DEB pruriginosa	AR	COL7A1	Type VII collagen
Recessive DEB (centripetal variant)	AR	COL7A1	Type VII collagen
Recessive DEB, bullous dermolysis of the newborn	AR	COL7A1	Type VII collagen
Kindler syndrome (intraepidermal, junctional or sub-lamina-densa blisters)	AR	FERMT1 (KIND1)	Fermitin family homolog 1 protein (Kindlin-1)

Şekil 5: Epidermolizis Bülloza Ana ve Alt Tiplerine Yönelik İlgili Mutasyonlar ve Etkilenen Yapıların Listesi



Şekil 6: Hücresel Bağlantılar ve Epidermolizis Bülloza Tipine Göre Etkilenen Yapıların Şematik Gösterimi

2.4.2 Jonksiyonel Epidermolizis Bülloza:

Kendi içerisinde iki ana subtipi bulunan bu EB grubu otozomal resesif olarak aktarılmaktadır. Herlitz JEB (JEB-H) olarak bilinen, vücut genelinde şiddetli tutulum gösteren varyantı erken yaşta ölüm ile sonuçlanması nedeniyle EB letalis olarak da bilinmektedir.

Ayrışma dermo-epidermal bileşkede bulunan lamina lucida tabakasında gerçekleşmektedir. Hastalık JEB-H tipinde ağır ve artmış erken yaş mortalite oranları seyretmekte iken non-Herlitz varyantı (JEB-nH) daha selim seyretmektedir [29-31].

LAMA3, *LAMB3* ve *LAMC2* genlerindeki homozigot mutasyonlar sonrası karşılaşılan JEB-H varyantında temel problem laminin 332'nin 3 zincirinden 1 indeki yapısal bozulmadır [29-31].

JEB-H varyantının patognomonik bulgusu ağız, orta yüz ve burun etrafı artmış granülasyon dokusudur. Bunlara ek olarak geniş büller, erozyonlar, atrofik skarlar, tırnak yatağı kaybı, milia, enamel hipoplazisi eşlik edebilir. Gastrointestinal mukoza tutulumuna bağlı olarak striktürler, yetersiz besin alınımına bağlı olarak büyüme geriliği, anemi ile karşılaşılabılır. Beslenme güçlüğü, pnömoni, sepsis ve solunum sistemindeki darlık ve tıkanıklıklara bağlı olarak özellikle yaşamın ilk yıllarında mortalite oranları yüksektir [32, 33].

JEB-nH varyantı yaşam beklentisinin normal olarak değerlendirildiği ve ektrakütanoz tutulumun JEB-H varyantına göre daha düşük olduğu bir JEB alt tipidir. Patogenezinde *laminin-332* geninde heterozigot mutasyonlar veya *Col17A1* geninde

mutasyonlar yer almaktadır. *Col17A1* geninde gerçekleşen mutasyonlar sonrası tip 17 kolajen üretiminde azalma veya total kayıp izlenmektedir [34].

Tip 17 kollajen, deri, mukoza ve göz epitelinin hemidesmozomlarında bulunmaktadır. Hücre içinde bulunan kısmı, $\beta 4$ integrinlere, büllöz pemfigoid antijenine ve plektine bağlanırken, hücre dışında kalan kısmı laminine bağlanır. Tip XVII kollajenin temel işlevi, epitel hücrelerinin çevresindeki hücre dışı matrikse olan bağlantısının stabilizasyonudur [35].

JEB-nH varyantında atrofik skarlar, deride kabuklanma, vücut genelinde yaygın büller, tırnak yatağı kaybı, erkek tipi alopesi izlenmektedir. Solunum sistemi tutulumu ile nadir olarak karşılaşılmaktadır.

2.4.3 Distrofik Epidermolizis Büllöza:

Otozomal dominant veya resesif olarak her 2 şekilde de kalıtımı olan bu tablonun kendi içerisinde 11 adet klinik subtipi bulunmaktadır. *COL7A* genindeki mutasyon sonucu karşılaşılan bu tabloda fibrillerin bazal membrana tutulmasından sorumlu olan tip 7 kolajen sentezinde problem vardır [4].

DEB kendi içerisinde genetik aktarım paternine göre, Otozomal dominant DEB (DDEB) ve otozomal resesif DEB (RDEB) olarak 2'ye ayrılmaktadır. OR-DEB grubu ise Hallopeau-Siemens (RDEB-HS) ve non Hallopeau-Siemens varyantı olarak kendi içinde 2'ye ayrılmaktadır [4].

Otomozal dominant olarak kalıtılan DEB alt tipinde tip 7 kolajenin pro α zincirinde problem bulunmaktadır. Bu mutasyon kolajenin yapısal stabilizasyonunun bozulmasına neden olmaktadır ancak hala sağlam fibriller olması hastalığın seyrinin daha hafif olmasını sağlamaktadır [36].

OD-DEB vücut genelinde yaygın büller, özellikle ekstremitelerde oluşan atrofik skarlar, tırnak distrofisi ve milia ile karşılaşılmaktadır.

Otozomal Resesif DEB (RDEB):

Tip 7 kolajenin total kaybının izlendiği RDEB otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Deride yaygın büller ile karakterizedir. Büller özellikle alt ekstremitelerde geniş erozyon şeklinde görülür. Onikodistrofi, tırnak kaybı, atrofik skarlaşma, deride kabuklanma, el ve ayaklarda fonksiyon kısıtlılığı yaratan fleksiyon kontraktürü ve psödosindaktili eşlik eden kütanöz bulgular arasında yer almaktadır. El ve ayaklarda görünen yapışıklık sonrası bu bölgelerde eldiven görünümü ortaya çıkmaktadır. Ekstakütanöz tutulum RDEB'da yaygın olup ürogenital ve gastroinsetinal sistem

tutulumu mevcuttur. Oral mukozal tutulumu bağı olarak mikrostomi, ağız içi ve sindirim sisteminde bulunan tekrarlayan erozyonlara bağı olarak odinofaji (yutma işlemi esnasında ağrı) mevcuttur. Bu nedenle hastalarda malnütrisyon (beslenme yetersizliği) ve buna bağı olarak büyüme geriliği karşımıza çıkmaktadır [37-39].

2.4.4 Kindler Sendromu

Doğumda veya erken infantil dönemde tespit edilen akral bül formasyonu ve artmış deri kırılganlığıyla karakterize nadir bir EB alt tipidir. Otozomal resesif kalıtım gösterir ve *FERMT1* mutasyonu tespit edilmiştir. Diğer EB tiplerinden farklı olarak bül formasyonu derinin farklı katmanlarında olmaktadır.

Eşlik eden kütanöz bulgular arasında palmoplantar hiperkeratoz, psödosindaktili, yaygın deri atrofisi ve adölesan dönemde şiddeti giderek azalan fotosensivite yer almaktadır. Mukozal tutulumun izlendiği bu EB tipinde mukozit, gingivit, erken yaşta diş kaybı görülmektedir. Ürogenital sistemde mukozal tutulumu bağı olarak üretral stenoz ve fimozis görülmektedir [40].

Hastalığın şiddeti hafif seyredebileceği gibi başlangıç yaşı, organ tutulumu ve eşlik eden bulgulara göre şiddetli de olabilmektedir. Büller doğumdan itibaren görülmekte ve çoğunlukla ekstremitelerde lokalizedir. KS erken infantil dönemde diğer EB tipleri ile karıştırılsa da poikiloderma, fotosensitivite, akral deri atrofisi ve bül formasyonunun yıllar içerisinde azalması Kindler sendromunun diğer EB tiplerinden ayrımının yapılmasını sağlamaktadır [41]

KS tanılı hastaların yaklaşık yarısında yassı hücreli karsinom görülmektedir. Hastalar mesanenin ürotelyal karsinom açısından artmış risk altındadır.

Tablo 2: Kindler Sendromunda Görülen bulgular ve Sıklıkları [41]

Bulgular	Görülme Sıklıkları		
	Tüm Hastalarda	Yaygın	Nadir
Bül formasyonu	X		
Deri Atrofisi	X		
Poikiloderma		X	
Fotosensitivite		X	
Palmoplantar hiperkeratoz		X	
Psödosindaktili		X	
Mukozal frajilite		X	
Aksiller çillenme			X

2.5 Epidermolizis Bülloza Histopatolojisi, Teşhis ve Tanı Yöntemleri:

2.5.1 Epidermolizis Bülloza Histopatolojik Özellikleri:

Epidermolizis bülloza dermo-epidermal bileşkedeki ayrışmanın elektron mikroskopu aracılığıyla izlendiği seviyeye göre sınıflandırılmaktadır.

EB Simpleks türlerinde, keratin 5, keratin 14 ve plektini kodlayan genlerde mutasyon izlenmektedir. Bu yapısal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyon sonucu bazal keratinositlerin hücre iskeleti yapısında bozulma ve buna bağlı olarak hücre parçalanması izlenmektedir. Desmoplakin ve plakhopilin-1 genlerindeki mutasyona sekonder gelişen ve suprabazal keratinositlerde bül formasyonu ile karakterize olan EBS süperfisiyalis, plakhopilin -1 eksikliği ise EBS'nin alt tipi olarak sınıflandırmaya dahil edilmiştir [42].

Jonksiyonel EB'de bazal keratinosit ve dermis arasındaki yapısal bütünlükten sorumlu proteinleri kodlayan gen mutasyonları ile karşılaşılmaktadır. *LAMA3*, *LAMC2*, *LAMB2*, *COL17A1*, *ITGB4*, *ITGA6* genlerindeki moleküler defektler sonucu gelişen bu tabloda bül formasyonu bazal membranın lamina lusida tabakasında tespit edilmiştir [42].

Distrofik EB tip 7 kolajen sentezinden sorumlu olan *COL7A1* geninde mutasyon sonucu ortaya çıkmakta ve büller bazal membranın lamina densa tabakasının altında izlenmektedir.

2.5.2 Teşhis ve Tanı Yöntemleri:

Epidermolizis bülloza tanısında kullanılan başlıca yöntemler Transmisyon Elektron Mikroskopisi (TEM), Işık Mikroskopisi, İmmünoflöresan antijenik haritalama ve mutasyon analizidir. Mutasyon analizi, immün haritalama yapıldıktan sonra uygulanabilen ve hızlı sonuç eldesinin mümkün olmadığı bir tanı yöntemidir. Bu teknikler aynı zamanda prenatal tanıda da kullanılırlar. Amnion sıvısında bazal membran proteinlerinin mevcudiyeti tanı açısından önem arz etmektedir. Prenatal tanı yöntemleri arasında fetal deri biyopsisi, koryonik villus örnekleme ve amniyosentez yer almaktadır [43].

2.5.2.1 Işık Mikroskopisi:

Epidermolizis bülloza tanısında tek başına yeterli olmayıp, diğer tanısal metodları desteklemek için kullanılabilen bir metoddur. Epidermolizis büllozanın diğer büllöz hastalıklardan ayrımında kullanılabilir. Keratinosit sitolizi sonrası oluşan intraepidermal boşluklar ışık mikroskopisinde görülebilmektedir [44].

Işık mikroskobu ile yapılan incelemelerde intarepidermal bül formasyonu EBS lehine yorumlanırken, bül formasyonunun subepidermal seviyede izlenmesi JEB veya DEB lehine yorumlanmaktadır. Büllerin subepidermal seviyede olması durumunda, bül tabanında Periyodik Asit–Schiff (PAS) pozitif bazal membran bulunması JEB lehine, bül tavanında PAS pozitif bazal membran bulunması ise DEB lehine yorumlanmaktadır [45].

Bül formasyonunun kesin katmanı elektron mikroskobu ve antijen haritalamasıyla tespit edilebilmektedir. Bu nedenle EBS ve diğer tiplerinin ayrımını yapmada ışık mikroskobu yetersiz kalabilmektedir [46].

2.5.2.2. Transmisyon Elektron Mikroskopisi (TEM):

Elektron mikroskopisi, epidermolizis büllozanın modern sınıflamasının oluşturulmasında majör bir role sahiptir. EB simpleks ve distrofik EB'ye ait bül formasyonu ilk olarak 1960 yılında Pearson tarafından TEM kullanılarak gösterilmiştir. EB tanısında TEM uzun yıllar boyunca altın standart tanı metodu olarak görülmüştür. Hücre, organel ve hemidesmosom, plazma membranı gibi yapısal elemanlara yönelik detaylı inceleme en iyi bu tanı metoduyla gösterilmektedir. EB tanısında dermo-epidermal bileşkedeki antikoları ve EB patogenezindeki epidermis içindeki molekülleri gösterebilmesi nedeniyle indirekt imüno Floresans transmisyon elektron mikroskopisinin yerini almıştır [47].

2.5.2.3 Antijen Haritalaması:

Antijen haritalaması ana alt tip sınıflaması hakkında hızlı sonuçlar eldesini mümkün kılan tanı metodudur. Keratinosit ve dermo-epidermal bileşkede bulunan yapısal proteinlerin ekspresyon miktarları bu metodla tespit edilebilir ve EB'nin tipi ve hastalığın seyri hakkında önemli bilgilerin elde edilmesine imkan tanımaktadır [48].

2.5.2.4 Prenatal Tanı Yöntemleri:

Epidermolizis bülloza patogenezinde rol alan genetik mutasyonlar, hücresel boyutta olan yapısal değişiklikler ve hastalığın klinik bulguları ile ilgili geniş bilgiler elde edilmiş olmasına rağmen hastalığa ait efektif bir tedavisi bulunmamaktadır [49, 50]. Bu nedenle epidermolizis bülloza açısından risk altında olan ailelerin genetik taramaları ve prenatal dönemde hastalığın tespiti veya dışlanması için kullanılan tanı yöntemleri önem arz etmektedir. Fetal cilt biyopsisi, koryonik villus örnekleme ve amniyosentez prenatal tanı yöntemleri olarak kullanılmaktadır.

Fetal Cilt Biyopsisi:

Fetal cilt biyopsisi %1 fetal ölüm oranına sahip invaziv bir işlemdir ve 16. gestasyonel haftadan sonra uygulanabilmektedir [51]. Epidermolizis büllosa için ilk tanısal fetal cilt biyopsisi 1980 yılında gerçekleştirilmiştir. Fetal biyopsi uygulamaları erken dönemlerde uterusu yerleştirilen bir endoskop eşliğinde yapılmıştır, sonografik görüntüleme metodlarındaki gelişmeler sonucunda günümüzde ultrason eşliğinde yapılmaktadır [52, 53]. Bazal membran yapısındaki proteinlere yönelik monoklonal ve poliklonal antikorların keşfi ve immünohistokimyasal tetkiklerin prenatal tanıda kullanılması hastalığın alt tiplerine ait doğru teşhisin konulmasında yardımcı olmuştur [54].

Koryonik Villus Örnekleme ve Amniyosentez:

Koryon, blastokistin trofoblast tabakasından gelişen, embriyonik kesenin en dış tabakasıdır. Uterin duvara tutunan koryon üzerinde koryonik villus denilen mikroskopik çıkıntılar barındırmaktadır. Fetüs ile aynı genetik materyalleri içeren bu yapılar fetal DNA eldesi için verimli kaynaklardır [55]. Plasentanın pozisyonuna göre transabdominal veya trans-servikal olarak 10-12. gestasyonel haftalarda uygulanabilir.

Amniyotik sıvıda fetal epidermal, gastrointestinal ve genitoüriner mukozadan köken alan hücreler bulunmaktadır. Amniyosentez aracılı elde edilen hücreler morfolojik, sitogenetik ve biyokimyasal olarak analiz edilebilmektedir [13]. EB simpleks ve pilorik atrezinin eşlik ettiği EB’de artmış serum ve amniyotik sıvıdaki alfa fetoprotein seviyeleri saptanmıştır [56, 57]. Amniyosentez 16. gestasyonel haftada uygulanan bir tetkik olup sonuçların çıkması 4 haftayı bulabilmektedir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda tek gen kaynaklı kalıtsal hastalıkların tanısında yerini daha hızlı sonuçların eldesini mümkün kılan DNA bazlı prenatal tetkiklere bırakmıştır.

2.6 Epidermolizis Büllozada Etkilenen Yapılar ve Klinik Bulgular:

2.6.1 Deri Bulguları:

Epidermolizis bülloza fenotipik olarak 30 farklı klinik tabloyu kapsayan, en belirgin özelliği epitelyal yüzeylerde artmış fragilite nedeniyle travma sonucu bül ve erozyon formasyonu ile karakterize genetik bir tablodur [58, 59]. Büller içi temiz ve renksiz sıvılarla dolu, boyut itibarıyla 5 mm’den büyük yapılardır ve erozyon formasyonunun öncü lezyonudur. Büller, epidermolizis büllozanın tipine göre avuç içi ve ayak tabanlarında lokalize olabileceği gibi vücut genelinde de görülebilirler.

Eşlik eden deri bulguları arasında tırnakta yapısal deformiteler, tırnak kaybı, milia, orta yüzde artmış granülasyon dokusu, pigmentasyon bozuklukları, palmoplantar keratoderma, alopesi, yaygın skatrizasyon, kronik yaralar, yassı hücreli karsinom ve malign melanom yer almaktadır.

Tırnak ve Saç Deformiteleri:

Jonksiyonel EB ve Distrofik EB de tırnak atrofisi ve tırnak yatağındaki skar doku formasyonuna bağlı olarak tırnak kaybı görülebilir. EB'nin diğer tiplerinde ise tırnak kalınlığı ve konveksitesinde artış, renk değişikliği ile karşılaşılabilir.

Saç folikülüne ait bazal membranda yapısal proteinlerde azalmaya veya bu proteinlerin yokluğuna bağlı olarak artmış saç kırılabilirliği ile karşılaşılabilir. Jonksiyonel ve distrofik EB'de skalpte lamina lusida ve daha derin tabakalarda bül formasyonu sonrası enflamasyona sekonder sikatrizyel alopesi gelişmektedir.



Şekil 7: EB Tanılı Hasta, Sayıca Azalmış ve Gücsüz Saç Folikülleri

Bart Sendromu:

Derinin konjenital yokluğu ile karakterize bu sendrom; kırmızı, sınırları belirgin deprese yamalar ile karakterizedir. EB simpleks, RDEB, DDEB ve JEB tipleri ile ilişkilidir. Yamalar el, el bileği ve ayaklarda çoğunlukla tek taraflı izlenir ancak çift taraflıda olabilir [60].

Keratoderma:

Avuç içi ve ayak tabanında lokalize deri kalınlaşmalarıdır. Lezyonlar doğumda mevcut değildir ve ilerleyen yıllarda tespit edilebilmektedir. EBS'nin alt tipleri arasında EBS DM'nin karakteristik özelliğidir [41].

Epidermolizis Bülloza Nevüs:

EB nevüs çoğunlukla otozomal resesif olarak kalıtılan EB tiplerinde görülen ve asimetrik, sınırları belirli, koyu renkli melanositik lezyonlardır. Lezyonlar sıklıkla bül zemininden gelişmektedir [61]. EB nevüs 10-20'li yaşlarda oluşmaya başlar. Başlangıç aşamasında deriden kabarık olmayan, koyu renki bu lezyon zaman içerisinde pigment kaybına bağlı olarak dermal nevüse benzer bir görünüme sahiptir [62]. Çoğunlukla iyi huylu olmakla birlikte bu lezyonlar malign melanom için öncü lezyon riski taşımaktadırlar. Bu nedenle lezyonların yakın takibi ve malign melanom açısından şüphelenildiğinde biyopsi yapılması önem arz etmektedir.

EB nevüs patogeneğinde bül içerisinde bulunan melanositlerin yer aldığı histopatolojik olarak gösterilmiştir. Literatürde Jonksiyonel Epidermolizis bülloza tanılı bir hastada nevüs yüzeyinde bulunan bülde alınan örnekte melanositik hücrelerin gösterildiği araştırmalar mevcuttur. Bül içerisinde bulunan bu melanositlerin rastgele bir şekilde bir bölgeye yerleşmesi lezyonun etrafında görülen satellit lezyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir [63].



Şekil 8: Epidermolizis Bülloza Nevüs Tanılı Lezyon [64]

2.6.1.2 Epidermolizis Bülloza ve Yassı Hücreli Karsinom

Non-melanositik deri kanserleri arasında Bazal hücreli karsinomdan sonra en sık görülen deri kanseri tipi yassı hücreli karsinomdur [65]. Ana risk faktörleri arasında UV ışınlarına kronik maruziyet, HPV enfeksiyonu, yanık yaraları, kronik yaralar ve immünosupresyon yer almaktadır. Yaş ile görülme sıklığı artmaktadır [66].

Yassı hücreli karsinom (YHK) gelişiminde iyileşmeyen kronik yaralar risk faktörleri arasında yer almaktadır. Yanık ve kronik yara zemininde gelişen YHK'lerin daha agresif seyretmektedir. Yara iyileşmesi esnasında gerçekleşen süreçlerde izlenen artış, tümör oluşumu ve büyümesi için gerekli olan enflame ve fibrotik yapısal zemini sağlamaktadır[67, 68]. Epidermolizis Bülloza alt tiplerinde epidermal-dermal bileşkedeki spesifik yapısal proteinlerde oluşan bozukluklar sonucu yara iyileşme sürecinde aksaklıklar oluşmaktadır. Bu aksamalar sonucunda EB'li hastalarda artmış deri ve mukozal frajiliteye bağlı oluşan bül ve erozyon formasyonları kronik yaralara dönüşmektedir [69]. Bu kronik yara zemininden ise agresif seyirli epitelyal maligniteler gelişebilmektedir. EB ile YHK ilişkisi ilk olarak 1913 yılında tanımlanmıştır [70].

EB'nin alt tipleri olan RDEB, KS ve JEB'de bül formasyonu bazal membranda veya bazal membranın altında bulunan tabakalarda oluşmaktadır. Bu alt tiplerde iyileşmesi zor kronik yaralar ve artmış yassı hücreli karsinom riski ile karşılaşılmaktadır [71]. YHK bu tiplerde birden fazla bölgede olabilmekte ve özellikle RDEB'de agresif seyrettiği bilinmektedir.



Şekil 9: Epidermolizis Bülloza Tanılı Hasta Sol Kol Da 8x6 Cm Yassı Hücreli Karsinom Tanılı Lezyon

Distrofik EB ve Yassı Hücreli Karsinom ilişkisi:

Distrofik Epidermolizis bülloza, *COL7A1* genindeki mutasyon sonrası gelişen ve tip 7 kolajendeki yapısal bozulmaya bağlı epitelyal dokuların alttaki mezenkimal dokulara bağlantısının bozulması ile karakterizedir. Bu yapısal bağlantıdaki bozulmalara bağlı lamina densanın altında bül formasyonu, yara iyileşmesinde bozulma ve kronik yara oluşumu ile karşılaşmaktadır. Oluşan bu kronik yaralardaki fibrozis, mikroorganizmaların artmış kolonizasyonu ve enflamasyon deri maligniteleri gelişimine yakınlığı arttırmaktadır [69, 71, 72]

Amerika Ulusal Epidermolizis Bülloza kayıtlarına (NEBR) göre, RDEB tanılı hastaların 35 yaşına kadar YHK geliştirme oranları %67,8 iken bu oran 55 yaşında %90,1'e kadar yükselmektedir [73]. NEBR verilerine göre RDEB tanılı hastalarda

YHK tanıli lezyonların ortalama sayısı 3 olarak tespit edilmiş olmakla birlikte bazı hastalarda 40 tane YHK tanıli lezyon olduğu da tespit edilmiştir [74]. RDEB tanıli hastalarda en sık ölüm sebebi agresif seyirli olan ve metastaz yapan YHK olarak belirlenmiştir. YHK kaynaklı ölüm oranları 20'li yaşlarda %12.7 iken bu oran 45'li yaşlarda %87.3 olarak saptanmıştır [74].

DEB tanıli hastalarda YHK'nin çoğunlukla ekstremitelerde bulunan kronik yaralar veya skar dokusundan geliştiği bilinmektedir. Histolojik incelemelerde iyi diferansiye olarak sınıflandırılan bu tümörler, lokal relaps ve metastaz açısından yüksek risklidir. YHK'nin kronik yara ve skar zemininden gelişiyor olması, skar ve yara dokusunun geniş yüzey alanları nedeniyle tek biyopsi ile tanının her zaman konulamaması ve yapılan histopatolojik incelemelerde psödoepitelyomatöz hiperplazi ve granülasyon dokusundan ayrımının yapılmasının zor olması tanıyı zorlaştıran faktörler arasında yer almaktadır [75].

RDEB tanıli hastalarda oluşan yassı hücreli karsinomlarda , UV ışınları kaynaklı yassı hücreli karsinomlarda tespit edilmiş olan *TP53*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *HRAS*, *FAT1* ve *CDKN2A* mutasyonları rol almaktadır[66].RDEB tanıli hastalarda yassı hücreli mutasyonların APOBEC (apolipoprotein B mRNA düzenleme enzimi katalitik polipeptid) enzim ailesindeki sitozin deaminaz aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir [76]. APOBEC, keratinosit farklılaşması [77], anti viral savunma mekanizmaları ve lipid metabolizması açısından önemlidir. RDEB olgularında APOBEC'in kronik doku hasarı olan bölgelerde artışı gösterilmiştir [66].

Fibrozis, RDEB tanıli hastalarda bozulmuş yara iyileşmesi sonucunda ortaya çıkan bir komplikasyondur [78]. Dermal fibroblastlar sürekli olarak proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörlerinin etkisi altındadır ve enflamasyon fibroblastların karsinom ilişkili fibroblast (CAF) benzeri hücrelere dönüşümünü tetiklemektedir [9]. RDEB'li ancak henüz tümör gelişimi olmayan hastaların fibroblastlarda yapılan gen transkript incelemelerinde fibroblastların YHK tanıli hastalardaki CAF ile benzerliği ve bu hastaların YHK gelişimine yatkınlıkları gösterilmiştir [79].



Şekil 10: Epidermolizis Bülloza Tanılı Hasta Ayakta Yassı Hücreli Karsinom Tanılı Kitle

Kindler Sendromu ve Yassı Hücreli Karsinom ilişkisi:

Kindler sendromu, kindlin-1 kodlamasından sorumlu olan *FERMT1* geninde oluşan mutasyonlara bağlı olarak gelişen en nadir EB tipidir. Fotosensitivite ve bül formasyonunda yaş ile beraber azalma olması Kindler sendromunu diğer EB tiplerinden ayırmaktadır. Hastalarda bahsedilen bulgulara ek olarak yaygın deri atrofisi, dispigmentasyon, telenjektazi, el ve ayakta psödosindaktili görülmektedir [80]. Kindler sendromlu hastalarda YHK gelişimi açısından yatkınlık bulunmaktadır, yaşla beraber görülme oranlarında artış olmaktadır ve bu oran 60'lı yaşlarda %66 'ya ulaşmaktadır [61].

Kindler sendromu, UV kaynaklı fotohasarın YHK oluşumuna katkıda bulunabileceği tek EB tipidir. Kindlin-1 kaybına bağlı olarak reaktif oksijen türlerinde artış, glutatyon/glutasyon disülfid oranlarındaki azalma, keratinositlerin oksidatif strese ve UV ışınları kaynaklı hasardan etkilenme oranlarını arttırmaktadır [81].

2.6.2 Deri Dışı Bulgular:

Epidermolizis Büllozalı hastalarda görülen deri dışı bulgular şu şekilde sıralanabilir [72]:

- Oral Mukoza Komplikasyonları
- Oküler Komplikasyonlar
- Genitoüriner Sistem ile ilişkili komplikasyonları
- Gastrointestinal Sistem ile ilişkili Komplikasyonları
- Üst solunum Yolu Komplikasyonları
- Muskoskeletal Komplikasyonlar
- Kardiyak Komplikasyonlar
- Malnütrisyon
- Enfeksiyon
- Anemi

Oral Bulgular:

Epidermolizis büllozada oral mukozada küçük boyutlu veziküllerden büyük boyutlarda yaygın büllere kadar değişen lezyonlar görülebilmektedir. Oral tutulum sıklığı, şiddeti hastalığın alt tipine göre değişmekle birlikte en şiddetli tutulumun izlendiği alt tip RDEB'dir [82].

EB'nin oral bulguları hastalığın tipine göre farklılık göstermekle birlikte şu şekilde sıralanabilir [83]:

- İntraoral büller
- Mikrostomi
- Yaygın diş çürükleri ve Erken diş kaybı
- Mine Hipoplazisi
- Maksiller atrofi
- Ankiloglossi
- Yassı hücreli karsinom

Mikrostomi yani sınırlı ağız açıklığı; oral mukozada, dudak etrafında bulunan cilt dokusunda ve vestibüler sulkusta meydana gelen lezyonların iyileşmesi esnasında meydana gelen skar dokularına sekonder olarak ağız açıklığının azalması durumudur [84].

Hastalar ağız açıklığının sınırlı olmasına bağlı olarak çiğneme güçlüğü, yetersiz besin alımı , fonasyon bozukluğu ve ağız hijyenini sağlamada sorunlar yaşamaktadır [85]. RDEB-HS, mikrostominin en sık görüldüğü EB tipi olup daha az sıklıkta JEB’de de görülmektedir [86]



Şekil 11: EB Simpleks Tanılı Hastada Mikrostominin Gösterildiği Fotoğraf

Oküler Bulgular:

Göz kapakları, kornea ve konjunktiva epidermolizis büllozada etkilenen anatomik bölgeler arasında yer almaktadır [87]. EB ilişkili göz tutulumu ilk olarak 1904 yılında tanımlanmıştır [88]. Tekrarlayan ağrılı büller ve erozyonlar en sık RDEB ve JEB’de görülmektedir [72].

Epidermolizis büllozada görülen oküler bulgular şu şekilde sıralanabilir [89]:

- Korneal bül ve erozyon
- Korneal skar formasyonu
- Konjonktival bül ve erozyon
- Göz kapaklarında bül ve skar formasyonu
- Ektropion
- Simblefaron
- Lakrimal kanal obstüksiyonu

Korneal Bül ve Erozyon:

Deri ve kornea epiteli arasındaki benzerlik nedeniyle, EB’de kornea ve konjonktivada da frajilite artışı ve travma sonucu bül ve erozyon formasyonu ile karşılaşılmatadır [89]. Bül ve erozyon en sık karşılaşılan oftalmik bulgudur. Kornea epitelinde sinir ucu yoğunluğunun fazla olması burda oluşan lezyonların ağırlı olmasına neden olmaktadır [72]. Korneal bül ve erozyon formasyonu ile yaşamın ilk yıllarında karşılaşılabilir.

Simblefaron:

Göz kapağının iç yüzü ile komşu konjonktiva ile birleşmesi ile karakterize tablodur. JEB ve RDEB en sık karşılaşıldığı EB tipidir. Tekrarlayan konjonktival hasarlar sonucu oluşan bu durum görme keskinliğinde azalmaya neden olabilir [89].

Gastrointestinal Komplikasyonlar:

Epidermolizis büllozada deriden sonra en sık gastrointestinal sistem etkilenmektedir. Oral kavite ve özofagusta oluşan ağırlı lezyonlar, bu lezyonlar iyileşirken oluşan skar dokusu kaynaklı darlıklar yeterli besin alımının önüne geçmektedir. İnce bağırsak mukozasının tutulumuna ortaya çıkan malabsorpsiyon büyüme geriliğine neden olabilmektedir [38, 90, 91].



Şekil 12: EB Tanılı Hasta Özofageal Striktürü Gösteren Baryum Grafi [72]

Epidermolizis büllozada görülen sindirim sistemi ile ilgili komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir [72]:

- Yutma güçlüğü
- Özofagus stenozu
- Spontan özofagus perforasyonu
- Gastroözofageal reflü hastalığı
- Hiatal herni
- Gastrit / peptik ülser
- Pilorik atrezi
- Duodenal atrezi
- Kabızlık
- Rektal fissür / striktür
- Hemoroid

Yutma Güçlüğü ve Özofageal Stenoz:

EB'li hastalarda artmış mukozal fragiliteye bağlı olarak katı gıda tüketimi esnasında orofarinks ve özofagusta bül ve ülser formasyonu oluşabilmektedir. Bül formasyonu sadece mukoza ve muskularis mukoza tabakasında olmaktadır ve tekrarlayan bül ve erozyonlar zemininden özofageal darlık ve striktürler gelişebilmektedir [72, 92].

Özofageal striktürler en şiddetli sindirim sistemi komplikasyonudur. Striktürler sıklıkla özofagusun üst bir bölü üçünde görülmekle birlikte herhangi bir yerinde de ortaya çıkabilmektedir. Özofagusun proksimalinde yer alan striktürlerin oluşumunda katı gıdalar kaynaklı mekanik travmalar, distalinde yer alan striktürlerin oluşumunda gastroözofageal reflü hastalığı rol almaktadır [90, 93]. Striktürler en sık DEB'de görülmektedir.

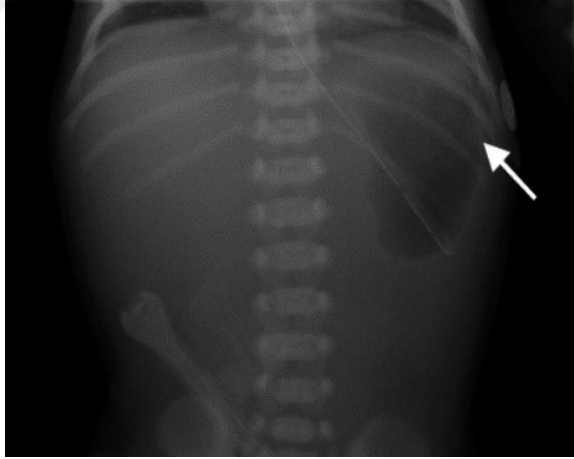
Özofagusta oluşan bu ağırlı lezyonlar ve darlıklara bağlı olarak zaman içerisinde disfaji (yutma güçlüğü) gelişebilmektedir. İlk zamanlarda katı gıdalara karşı olan yutma güçlüğü, lezyonların ilerlemesi ve buna bağlı olarak darlık miktarının artmasıyla sıvı gıdalara karşı da oluşmaktadır [72]. Disfaji başlangıç yaşının en genç olduğu EB tipi RDEB'dir ve en erken 10 aylık bir hastada tespit edilmiştir [92].

Gastroözofageal Reflü Hastalığı:

Gastroözofageal reflü hastalığı asit, safra ve mukustan oluşan mide içeriğinin özofagusa retrograd paternde yer değiştirmesidir [94]. İnfantil dönemde kusma ile karakterizedir, ileri yaşlarda ise asemptomatik seyredebileceği gibi dispeptik semptomlar ile kendi belli edebilmektedir. Özofagusun alt bir bölü üçündeki striktür formasyonu üzerine etkisinin olduğu düşünülmektedir [93, 95].

Pilorik Atrezi:

Epidermolizis büllozaya eşlik eden pilorik atrezi, genellikle şiddetli seyreden ve infantil dönemde ölümle sonuçlanan JEB alt tipidir. Otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır [96]. Hemidesmozomların yapısında bulunan $\alpha 6$ ve $\beta 4$ 'ün kodlanmasından sorumlu olan *ITGA6* ve *ITGB4* genlerinde oluşan mutasyon sonucu meydana gelmektedir[97, 98]. Musküler distrofi ile ilişkili EB' de görülen homozigot PLEC1 mutasyonu ile ilişkisi yapılan genetik analizler sonucu gösterilmiştir [99].



Şekil 13: EB Tanılı Hastada Pilorik Atrezinin Gösterildiği Batın Grafisi [100]

Midedeki obstrüksiyon nedeniyle gıdalar ince bağırsağa geçememektedir ve şişkin bir karın, beslenme sonrası projektıl tarzda kusma ve gayta çıkışının olmayışı hastalık ile karakterize bulgular arasındadır [96].

Genitoüriner Sistem ile ilişkili Komplikasyonlar:

Epidermolizis bülloza tanılı hastalarda genitoüriner komplikasyonlar nadir görülmektedir. Genitoüriner sistem ile ilişkili komplikasyonlara yönelik literatürdeki ilk veri 1973 yılında yayınlanmıştır [101]. Üretral meatal stenoz en sık genitoüriner sistem ile ilişkili komplikasyon olup, JEB-H ise en sık genitoüriner sistem tutulumunun izlendiği EB alt tipidir.

Epidermolizis büllozada görülen genitoüriner sistem ile ilişkili komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- Üretral meatal stenoz [72]
- Glans penis ve labiumda erozyon ve ülserasyonlar
- Labiumların kısmi füzyonu ve vajinal vestibülde daralma [101]
- Glans peniste skar dokusu formasyonu [102]
- Üretral divertikül formasyonu [102]
- Üretral ve penil striktür formasyonu [102]
- Üretral fibrosiz
- Mesane ödemi, mesane duvarında kalınlaşma ve mesane kapasitesinde azalma [102]
- Üretroveziküler bileşkede darlık veya tıkanıklık [103]
- Hidroüreter / Hidronefroz [103, 104]
- Renal yetmezlik [105]
- Renal enfeksiyonlar [105]
- Hipospadias / Epispadias [106, 107]
- Mesane ekstrofisi [107]

Epidermolizis bülloza ilişkili renal tutulum en çok RDEB-HS alt tipinde görülmektedir. Renal hasar oluşumunun altında yatan birden fazla mekanizma olduğu düşünülmektedir. Üreterlerdeki kronik bül formasyonu zemininden gelişen striktürler ilk hasar mekanizması olarak düşünülmektedir. Striktürler zemininden hidronefroz gelişebilmekle birlikte ciddi bir renal hasar yaratmadığı gösterilmiştir.

Deri kaynaklı streptokokal enfeksiyonlar sonrası gelişen glomerülonefrit, IgA nefropatisi, sekonder amiloidoz renal hasara neden olabilen tablolar arasında yer almaktadır[108-110].

Kardiyak Komplikasyonlar:

Dilate kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği, Epidermoliz bülloza tanılı hastalarda nadir olarak görülebilen kardiyak komplikasyonlardır [86].

Dilate kardiyomiyopati, ventriküler dilatasyon ve yaygın miyokardiyal disfonksiyon ile karakterize bir hastalıktır [111]. Nefes darlığı, ortopne, periferik ödem, aritmi, çabuk yorulma hastalığın belirtileri arasında yer almaktadır [78]. Dilate kardiyomiyopati Desmin, Lamin C , miyozinin kodlanmasında sorumlu genlerdeki mutasyona bağlı olabileceği gibi ; enfektif miyokardit ve karnitin, selenyum, tiamin eksikliği sonucu da gelişebilmektedir [111].

Dilate kardiyomiyopati EB'li hastalarda nadir görülmekte olup, en sık görüldüğü EB alt tipi RDEB-HS'dir. Kardiyomiyopati erken yaşlarda görülebilir ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Literatürde kardiyomiyopati tanısı almış en genç hasta 1 yaşında tanı almıştır [112]. Sağlıklı bireylerin kalplerinde tip 7 kolajene karşı monoklonal antikorlar aracılığıyla yapılan immünohistokimyasal testlerde boyanmanın olmaması Distrofik Epidermolizis büllozalı hastalarda görülen dilate kardiyomiyopatinin altında yatan sebebin farklı olduğunun düşünülmesine yol açmıştır [113].

Epidermolizis Bülloza ve Enfeksiyon İlişkisi:

Deri enfeksiyonları EB'li hastalarda sık görülen ve yara iyileşmesini olumsuz etkileyen bir tablodur [114]. EB'li hastalarda artmış deri fragilitesi sonucu oluşan bül ve ülserasyonlarda bozulmuş olan deri bariyeri sonucunda, yara yeri ile bakteri teması kaçınılmaz olmaktadır.

Kontaminasyon; yara yüzeyinde bakteri mevcudiyeti ile karakterize olup bu mikroorganizmaların yara iyileşmesini olumsuz etkilemediği tablodur. Yara iyileşmesinin etkilenmediği ancak yara yerindeki bakteri sayısının kontaminasyondan yüksek olduğu durumlar kolonizasyon olarak değerlendirilmektedir.

Dokuda bakteriyel yükün artmasıyla yara iyileşmesinde aksamalar olmaya başlamaktadır. Enfeksiyon, 1 gram dokuda 10^5 'ten fazla mikroorganizmanın varlığı olarak tarif edilmektedir. Yara boyutundaki artış, kötü kokulu akıntı, ağrı, dokunun

çevresindeki kızarıklık ve şişlik, yara yeri enfeksiyonunda gözlemlenen klinik belirtiler arasındadır [115, 116]

Stafilokok aureus yara yerinden izole edilen en sık organizmadır. Kronik EB yaralarında Psödomonas, Proteus'da izole edilmektedir [86].

Epidermolizis büllozada oluşan yaraların kontaminasyonu sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Kontaminasyon ve kolonizasyonda yara iyileşmesini çoğunlukla olumsuz etkilenmez. Bu nedenle kontaminasyon durumunda yara pansumanı dışında ek tedavi gereksinimi olmamaktadır.

Yara iyileşmesinin bozulduğu kritik kolonizasyonda ise topikal antimikrobiyal kullanımı önerilmektedir. Topikal antimikrobiyal ajanlar arasında neomisin, fusidik asit, mupirosin ve gümüş preparatları yer almaktadır [117]. Yara boyutunda artış, kötü kokulu akıntı, yara etrafı kızarıklık ve ağrı ile karakterize enfeksiyon tablolarında ise topikal antimikrobiyal kullanımına ek olarak sistemik antibiyotik kullanımı önerilmektedir [86, 114, 118].

İskelet ve Kas sistemi ile ilişkili Komplikasyonlar:

EB ilişkili kas iskelet sistemi komplikasyonlar hastaların yürüme, kıyafet değiştirme ve diğer günlük işlerini yapmasını zorlaştırmaktadır. El ve ayaklarda oluşan açık yaraların iyileşmesi esnasında gelişen skar dokuları, yapışıklıklar ve fleksiyon kontraktürleri EB ilişkili kas iskelet sistemi komplikasyonlarının arasında en önemlisi olarak görülmektedir.

El ve ayaklarda görülen bu yapışıklıklar RDEB-HS alt tipinde hayatın ilk yıllarından itibaren görülebilmektedir ve görülme sıklığı zaman içerisinde artarak 20'li yaşlarda %100 'ü bulmaktadır. El ve ayaklarda görülen bu yapışıklıklar için en düşük risk %3.4 ile DDEB alt tipidir [119].



Şekil 14: EB Tanılı Hastada Başparmakta Addüksiyon ve Ekstansiyon Kontraktürleri, Diğer Parmaklarda Fleksiyon Kontraktürleri Mevcut Olan Hastanın Ameliyat Öncesi Fotoğrafı

Epidermolizis bülloza tanılı hastalarda görülen kas iskelet sistemi ile ilgili komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir [86]:

- El ve ayak parmakları arasında yapışıklık
- Birinci parmak aralığındaki oluşan skar dokusuna bağlı olarak başparmakta addüksiyon kontraktürleri
- El ve ayaklarda eldiven deformitesi
- İnce motor beceri gerektiren aktiviteleri yapmada güçlük
- El ve el bileğinde fleksiyon veya ekstansiyon kontraktürleri
- Kalça ve dirsek kontraktürleri
- Kas distrofisi
- Ostopeni / Osteoporoz

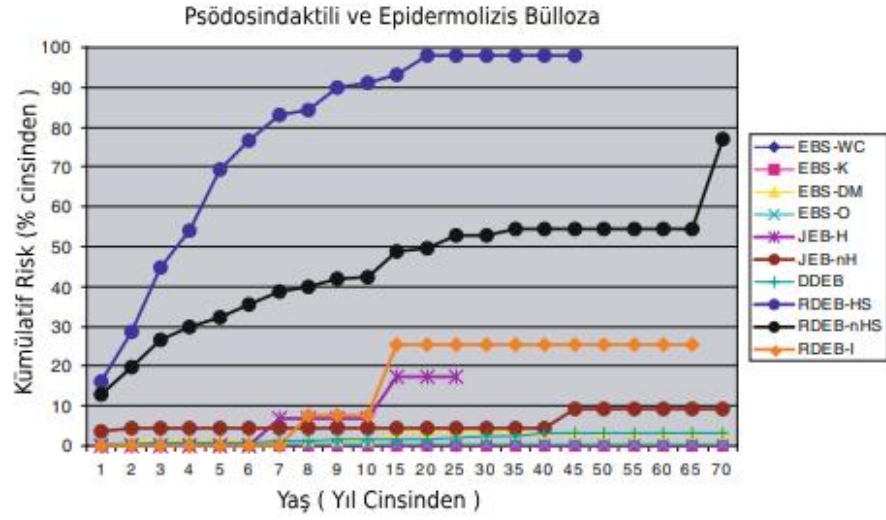


Şekil 15: EB Tanılı Hastanın El Bileğinde Bulunan Ekstansiyon Kontraktürü ve Parmaklarda Bulunan Fleksiyon Kontraktürlerini Gösteren Ameliyat Öncesi Fotoğrafı

El ve Ayaklarda Eldiven Deformitesi:

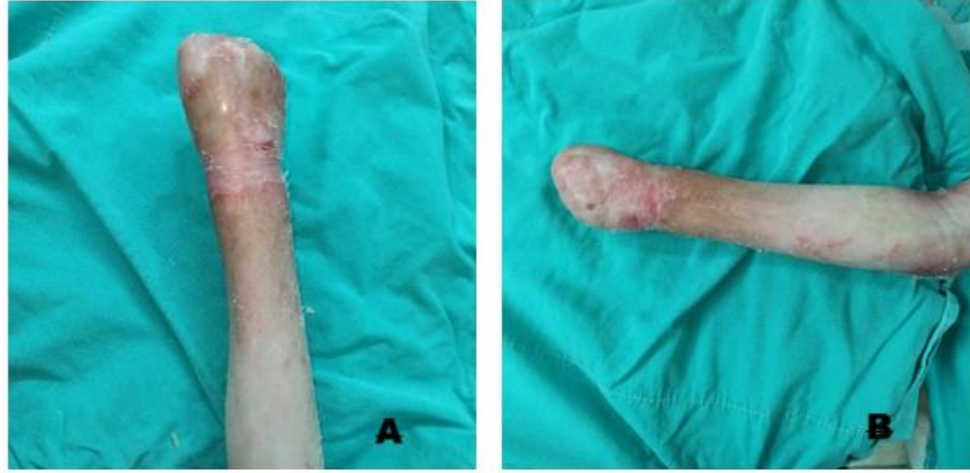
Psödosindaktili EB'li hastalarda el ve ayaklarda görülen, en sık kas iskelet sistemi ile ilişkili komplikasyondur. Bu deformite parmak proksimallerinde ağ formasyonu olarak başlar ve progresif olarak ilerlemeye devam etmesi durumunda tüm eli etkilemektedir. Deformite ilerledikçe tüm parmaklar birbirine yapışır, parmaklarda fleksiyon kontraktürleri gelişir ve el yumruk şeklinde bir görünüm alır. Bu deformite eldiven veya pençe deformitesi olarak adlandırılmaktadır [86, 119-121].

Eldiven deformitesinde el ve ayaklar keratinize bir kese içerisindedir. Bu kese incelendiği zaman normal epidermis tabakasında bulunan stratum korneum tabakasının 5 katı kalınlıkta stratum korneum tabakası içerdiği tespit edilmiştir [121].



Şekil 16: Epidermolizis Bülloza Alt Tiplerinin Yaş ve Psödosindaktili Oranları Arası İlişkiyi Gösteren Grafik [98]

Eldiven deformitesine en sık RDEB’de izlenmektedir. Bu deformiteye bağlı olarak hastalar el ve ayaklarıyla gerçekleştirdiği aktivitelerde güçlük yaşamaktadır. Eldiven deformitesi RDEB’li hastalarda %95 oranında görülmektedir. Bu deformite ileri yaşlarda ortaya çıkabileceği gibi hayatın ilk yılında da izlenebilmektedir. RDEB-HS ve RDEB-nHS çocuklarının %16.2’si ve %13.0’u hayatın ilk yılında etkilenebilir [119]. Eldiven deformitesi EB’nin diğer tiplerinde de görülmektedir ve en düşük görülme oranlarına sahip olan EB tipleri DDEB ve EBS’dir [119].



Şekil 17: Epidermolizis Bülloza tanılı Hastanın Sağ Elinde Bulunan Eldiven Deformitesinin A) Dorsal Yüzden Görünümü B) Volar Yüzden Görünümü

Osteopeni ve Osteoporoz:

Epidermolizis bülloza tanılı hastalarda, özellikle hastalığın daha şiddetli formlarında, osteopeni, osteoporoz ve kırıkların ortaya çıkma olasılığı bulunmaktadır. RDEB ve JEB kemik ilişkili komplikasyonların daha sık görüldüğü EB tipidir [122]. Gastrointestinal sistemde oluşan yaralara bağlı hastaların beslenme alışkanlıklarında bağlı olarak zaman içerisinde gelişen kas atrofisi, büyüme ve ergenliğin gecikmesi kemik metabolizmasını ve uzun dönemde kemik sağlığını etkilemektedir [123, 124].

Hastaların dışarıda yapılan günlük aktivitelerden kendini kısıtlaması, vücutlarında bulunan açık yaraları örtme amacıyla kullanılan bandajlar hastaların güneş ışığına maruziyetini azaltmaktadır. Azalmış güneş ışığı maruziyetine bağlı olarak deride D vitamini üretimi ve D vitamini aktivasyonu azalmaktadır. Ağız ve yemek borusunda bulunan yaralara bağlı olarak hastaların beslenme alışkanlıklarındaki değişim kalsiyum ve D vitamini alımını seviyelerini olumsuz etkilemektedir [86, 123].

Radyolojik Bulgular:

Epidermolizis bülloza tanılı hastaların yapılan radyolojik incelemeler sonucu tespit edilen bulguları şu şekilde sıralanabilir [120, 125, 126]:

- Osteoporoz
- Distal falanks rezorpsiyonu (akro-osteoliz)
- Fleksiyon kontraktürleri
- Metatarsofalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerin subluksasyonu
- Parmakların epitelyal köprüleşmesi veya birleşmesi
- Başparmağın ilk web alanının silinmesi sonucu adduksiyon kontraktürü
- Kısalmış metatarsal kemikler
- Karpal ve tarsal kaynaşma veya yıkım
- Distal radius ve ulna'nın kistik değişiklikleri
- Yumuşak doku kalsifikasyonu
- Proksimal interfalangeal eklemlerin kemik ankilozu
- Metatarsal ve metakarpal başlarının rezorpsiyonu

Anemi:

Anemi toplam eritrosit sayısının veya eritrosit içindeki hemoglobin miktarının azalması sonucu oluşan bir hastalıktır. Anemi, hastalarda genel sağlık durumu üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Hastalarda düşük enerji seviyeleri, iştahsızlık, yorgunluk, egzersiz toleransında azalma, nefes darlığı yaratabilir. Anemi yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir; en sık rastlanan EB tipleri ise RDEB ve JEB'dir. Sürekli oluşan açık yaralar ve bu yaralardan kanama ile eritrosit kaybı sonucunda EB'li hastalarda demir kaybında artış; beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler nedeniyle demir alımında azalma mevcuttur [86]. Bazı EB'li hastalarda bağırsaktan demir emilim kapasitesinde azalma izlenmiştir [127]. EB'li hastalarda aneminin nedeni çoğunlukla demir eksikliği anemisi olup, kronik enflamatuar süreç anemiye neden olan başka bir mekanizma olarak düşünülebilir.



Tablo 3: Epidermolizis Bülloza Tanılı Hastalarda Görülen Klinik Bulgular

Organ ve Sistem	Klinik bulgular	Predominant EB tipi
Tırnak	Periungual veya subungual kabarcıklar	EBS, JEB, DEB
	Kanamalar ve tırnak yatağı hiperkeratozu ile onikoliz,	EBS, JEB
	Periyodik tırnak dökülmesi ve progresif onikodistrofi	EBS, JEB
	Tam tırnak kaybı, tırnak yatağı ve matris skarları, eldiven deformitesi	DEB
	Tekrarlayan kabarcıklar nedeniyle ince, kırılğan, kısa, atrofik tırnaklar	JEB, DEB
	Distal parmaklarda tekrarlayan kabarcıklardan kaynaklanan papağan gagası tırnak deformitesi, distal parmaklarda yumuşak doku ve kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanan tırnak ucu etrafında bükülme	KİNDLER
Saç	Üst folikülün (infundibulum, isthmus, bulge bölgesi) çevre bağ dokulara yetersiz stabilizasyonu nedeniyle artmış saç ve cilt kırılğanlığı	DEB, JEB
	Büller veya enfeksiyon kaynaklı oluşan skar dokusuna sekonder dökülme	JEB, DEB
	Anemi veya sepsis nedeniyle geçici telogen effluvium	
	Seyrek, kısa, kuru, kıvrıkcık, yün gibi saç (hipotrikoz)	
	Eksik kaşlar ve kirpikler (ektodermal displazi-cilt kırılabilirlik sendromu)	
	Skar dokusuna sekonder olarak saç dökülmesi (JEB ile pilor atrezisi)	EBS, JEB, DEB
Oral Kavite	Çürük, yatay hipoplastik bantlar, beyaz lekeli mine, genelleşmiş hipoplazi, anormal diş çıkışı içeren mine lezyonları	JEB
	Normal diş minesini, artmış diş çürüğü, yaygın diş plak oluşumu ve bakteriyel inokülasyon	DEB
	Mukozal fragilitate, lokalize bül ve ülserasyon	EBS
	Şiddetli bül ve ülserasyon, oral skar dokusu	EBS
	Değişken kabarma ve ülserasyon; aşırı perioral granülasyon dokusu nedeniyle ağız açıklığında azalma (mikrostomi) ve dudaklarda ve perioral dokularda doku hareketinin kaybı	JEB
	Sınırlı ağız açıklığı, ankiloglossi, vestibül obliterasyonu, lingual papillae kaybı, ablasyonlu palatal rugae; intraoral keratokistler (milia), intraoral skuamöz hücre karsinomu için yüksek risk	RDEB

	Erken başlangıçlı periodontal hastalık, diş eti iltihabı ve hiperplazisi; bazen yenidoğan ve bebeklerde şiddetli ağız içi bül formasyonu, yaşla birlikte azalır	KİNDLER
	Ağrılı yemek borusu kabarcıkları, erozyonlar, skarlaşma, örümcek oluşumu, daralmalar; hiatal herni, anormal özofageal peristalsis, atoni, spontan perforasyon	RDEB
Göz	Kırmızı, sulanan gözler, fotofobi, göz ağrısı; konjunktival enjeksiyon, ödem, kabarcıklar; subkonjunktival kanama, blefarokonjunktivit (şiddetli RDEB; RDEB, inversa), maruziyet keratopatisi	RDEB
	Kornea kabarcıkları, erozyon, ülserasyon, çizikler, oyuklar, opaklıklar, skarlar; periferik korneal vaskülarizasyon, korneal panus oluşumu, limbal genişleme, cornea plana, sklerokornea, katarakt	
	Göz kapağı bül veya ektropion ile aşırı granülasyon dokusu (şiddetli JEB), göz kapağı skarları, psödotrijum, simblefaron (JEB, RDEB), ankyloblefaron	JEB, RDEB
	Gözyaşı kanalı tıkanıklığı	JEB
Gastrointestinal Sistem	Gastroözofageal reflü hastalığı	RDEB, JEB, Şiddetli EBS
	Malabsorpsiyon, ishal; protein kaybı enteropatisi, irritabl bağırsak sendromu; inflamatuvar bağırsak hastalığı, divertiküler hastalık; megakolon, kolon perforasyonu ve peritonit	EBS, DEB
	Rektal yırtıklar, prolapsus, daralmalar; perianal fistül, hemoroid, invajinasyon; megarektum	
	Kabızlık	
	Anemi, belirli besin maddeleri ve vitamin eksiklikleri (demir, selenyum, çinko, A, B6, B12, C, D), hipoalbuminemi, osteoporoz/osteopeni	
	Büyüme geriliği ile birlikte görülen hiperkatabolik durum	RDEB, JEB
Genitoüriner Sistem	Dizüri	RDEB, JEB
	Penis glansında kabarma, fibrozis ve skar; üretral meatal stenoz (RDEB); idrarla temas sonucu denüde edilmiş dokuların kronik iltihabı	RDEB ve Şiddetli JEB
	Labia üzerinde erozyon veya ülserasyon (RDEB, inversa), labia kısmi birleşmesi, vajinal vestibül daralması; idrarın vajinaya geri kaçması ve uterus boşluğunun dolması	RDEB ve Şiddetli JEB
	Mesane içinde makroskopik büller, mesane ödemi, mesane sistiti, azalmış mesane kapasitesi, kalınlaşmış mesane duvarı, mesane ektopiyası	RDEB; DDEB, JEB

	Mesane, böbrek pelvisi, üreter içinde mikroskopik yarık oluşumu	RDEB ve Şiddetli JEB
	İdrar retansiyonu, üreterovezikal birleşimde stenoz veya tıkanıklık, üreter fibrozis ve stenoz, üreter reflüsü ile posterior üretral kapaklar, hidroureter, hidronefroz, böbrek pelvis stenozu, pielokalektazisi, üreterektazi	RDEB ve Şiddetli JEB
	Piyelonefrit; poststreptokok, IgA veya mezangial glomerulonefrit renal amiloidoz tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, tekrarlayan ürosepsis	RDEB ve Şiddetli JEB
	Üretral divertikül, penis ve bulbar üretral darlıklar, hipospadias, epispadias	RDEB ve Şiddetli JEB
	Böbrek yetmezliği	
Kas-iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem	Psödosindaktili ve eldiven deformitesi; ellerde, ayaklarda, popliteal ve antekübital fossada ve aksiller folda kontraktürler; ilerleyen fonksiyonel kısıtlılık, kas atrofisi; kemik rezorpsiyonu	
	Hareket kabiliyetinde kısıtlılığa bağlı olan osteopeni, osteoporoz	
	Kardiomyopati malnütrisyon ve mikrobesein (selenyum ve karnitin) eksikliği, kronik anemi, transfüzyonla ilişkili demir yüklenmesi, viral miyokardit	

2.7 Epidermolizis Bülloza El Bulgularının Cerrahi Tedavisi:

Epidermolizis bülloza tanılı hastaların elleri günlük aktiviteler esnasında bile karşılaşılan travmalar sonucunda tekrarlayan bül formasyonu, erozyon ve ülserasyonlara yatkındır. Travma sonucu oluşan yaralar iyileşirken ortaya çıkan skar dokusu ise hastaların günlük hayatını etkileyecek deformitelerin oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Başparmağın addüksiyon kontraktürü, psödosindaktili, metakarpal ve interfalangeal eklemlerde fleksiyon kontraktürleri, eldiven deformitesi EB ilişkili el bulguları olarak karşımıza çıkmaktadır [128-130].

El bulguları EB'nin her alt tipinde görülmekle birlikte görülen bulguların şiddeti EB'nin alt tipine göre değişmektedir. En sık RDEB alt tipinde görülmektedir ve RDEB'li hastalarda bu oran 20'li yaşlarda %98 oranında olduğu tespit edilmiştir [131].

Muskülotendinöz yapıların etkilenmesini sonucunda fleksör tendonlarda kısılma ve kas atrofileri; interfalangeal ve metakarpofalangeal eklem fleksiyonlarının neden olduğu eklem yüzeylerinde yapısal değişimler, eklem sublüksasyonları ile karakterize olan şiddetli el deformiteleri sonucu hastalar ince ve kaba motor becerilerini kaybederek günlük işlerini yapmaktan geri kalmaktadırlar. Cerrahi tedavi ile düzeltilebilen bu deformiteler sonucu hastalar fonksiyonlarını geri kazanabilmektedir [128-130]. Cerrahi tedavinin ana hedefi, fonksiyonel bir başparmak işaret parmağı teması elde etmektir. Başparmak addüksiyon kontraktürünün serbestlenmesi, hastalar için en dramatik iyileşmeyi sağlar, ancak mümkünse tüm parmaklarda bulunan kontraktürler serbestleştirilmelidir [132].

Cerrahi Teknik:

El deformitesine yönelik cerrahi tedavi genel veya lokorejyonal anestezi altında gerçekleştirilmektedir.

Birinci parmak aralığının dorsumundan başlayarak 1. metakarpal ekleme ve avuç içine uzanım gösteren insizyon araçılığıyla bu bölgedeki yapışıklar serbestlenmektedir. Diğer parmak boşluklarında bulunan avasküler nitelikteki yapışıklıklar da ilgili parmaklara ait metakarpofalangeal eklem seviyesine kadar yapılan insizyonlarla serbestlenmektedir. Parmak arası bölgelerde bulunan yapışıklıklar serbestlendikten sonra elin volar yüzünde interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerde dermis seviyesine kadar yapılan insizyonlarla parmak

kontraktürleri serbestlenmektedir. Parmak ekstansiyonu eksternal manipülasyon aracılığıyla sağlanmaktadır.



Şekil 18: Epidermolizis Bülloza Tanılı Hastanın A) Ameliyat Öncesi B) Ameliyat Sonrası Görünümü

Parmaklar distal falanks seviyesinden ilgili parmağın metakarpofalangeal eklemine ilerletilen kirschner telleri aracılığıyla istenilen abdüksiyon ve ekstansiyonda sabitlenmektedir. Elde ve parmaklarda yapılan insizyonlar sonrası oluşan açık yaraların onarımı için ise seçilecek yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

- Sekonder yara iyileşmesi
- Kısmi / Tam kalınlıkta deri grefti
- Aseüler dermal matriks

GEREÇ VE YÖNTEM:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniğinde 01.01.2008 ve 31.12.2023 tarihleri arasında ellerindeki kontraktür ve yapışıklıklar nedeniyle operasyonları gerçekleştirilmiş Epidermolizis Bülloza tanılı %46,7'si 7'si (n=14) kız, %53,3'ü (n=16) erkek toplam 30 çocukla yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Epidermolizis Bülloza tanılı olmak, hasta yaşının 18'den küçük olması, el ve parmaklarda cerrahi tedavi gereksinimi duyan fleksiyon kontraktürlerinin mevcudiyeti olarak belirlendi. Hastanın başka merkezde tedavi görmesi çalışma dışı bırakılma kriteri olarak belirlendi.

Hastalara ameliyat öncesi ve taburculuk sonrası kontrol amaçlı poliklinik başvurularında Abilhand çocuk ve modifiye Epidermolizis Bülloza Hayat Kalite (EB-QOL) anketlerinde yer alan sorular sorulmuş ve cevapları not edildi.

3.1 İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için SPSS 27 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, Q1, Q3) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Cronbach's Alfa katsayısının değerlendirilmesi aşağıdaki ölçüte göre yapılır:

$0,0 \leq \alpha < 0,40$ ise ölçek güvenilir değildir.

$0,40 \leq \alpha < 0,60$ ise ölçek düşük güvenilirliktedir

$0,60 \leq \alpha < 0,80$ ise oldukça güvenilirdir.

$0,80 \leq \alpha < 1,00$ ise ölçek yüksek derecede güvenilir bir ölçektir.

4. BULGULAR:

Tablo 4: Eb-QoL Ölçeği Sorularına Verilen Cevapların Dağılımı

			0	1	2	3
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Evin içinde dolaşın	Ameliyat Öncesi		3 (10)	16 (53,3)	9 (30)	2 (6,7)
	Ameliyat Sonrası		6 (20)	20 (66,7)	3 (10)	1 (3,3)
Banyo/duş yapabilme	Ameliyat Öncesi		0 (0)	5 (16,7)	15 (50)	10 (33,3)
	Ameliyat Sonrası		2 (6,7)	14 (46,7)	10 (33,3)	4 (13,3)
Fiziksel acı	Ameliyat Öncesi		1 (3,3)	5 (16,7)	15 (50)	9 (30)
	Ameliyat Sonrası		2 (6,7)	17 (56,7)	8 (26,7)	3 (10)
Yazma yeteneği	Ameliyat Öncesi		0 (0)	0 (0)	13 (43,3)	17 (56,7)
	Ameliyat Sonrası		1 (3,3)	21 (70)	6 (20)	2 (6,7)
Yemek yeme yeteneği	Ameliyat Öncesi		0 (0)	5 (16,7)	11 (36,7)	14 (46,7)
	Ameliyat Sonrası		6 (20)	17 (56,7)	5 (16,7)	2 (6,7)
Alışveriş yapabilme	Ameliyat Öncesi		0 (0)	1 (3,3)	14 (46,7)	15 (50)
	Ameliyat Sonrası		1 (3,3)	2 (6,7)	18 (60)	9 (30)
Spor aktiviteleri	Ameliyat Öncesi		0 (0)	0 (0)	0 (0)	30 (100)
	Ameliyat Sonrası		0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	28 (93,3)
Hüsran	Ameliyat Öncesi		2 (6,7)	6 (20)	16 (53,3)	6 (20)
	Ameliyat Sonrası		4 (13,3)	16 (53,3)	6 (20)	4 (13,3)
Evin dışında dolaşın	Ameliyat Öncesi		1 (3,3)	5 (16,7)	14 (46,7)	10 (33,3)
	Ameliyat Sonrası		2 (6,7)	12 (40)	12 (40)	4 (13,3)
Aile ilişkisi	Ameliyat Öncesi		10 (33,3)	8 (26,7)	12 (40)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası		12 (40)	14 (46,7)	4 (13,3)	0 (0)
Utanç	Ameliyat Öncesi		5 (16,7)	7 (23,3)	18 (60)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası		9 (30)	16 (53,3)	5 (16,7)	0 (0)
Ev değişikliği	Ameliyat Öncesi		23 (76,7)	3 (10)	4 (13,3)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası		20 (66,7)	7 (23,3)	3 (10)	0 (0)
Dostluk ilişkileri	Ameliyat Öncesi		2 (6,7)	9 (30)	16 (53,3)	3 (10)
	Ameliyat Sonrası		3 (10)	18 (60)	7 (23,3)	2 (6,7)
Endişe	Ameliyat Öncesi		3 (10)	5 (16,7)	18 (60)	4 (13,3)
	Ameliyat Sonrası		3 (10)	13 (43,3)	13 (43,3)	1 (3,3)
Mali yük	Ameliyat Öncesi		2 (6,7)	15 (50)	12 (40)	1 (3,3)
	Ameliyat Sonrası		2 (6,7)	17 (56,7)	10 (33,3)	1 (3,3)
Depresyon	Ameliyat Öncesi		5 (16,7)	3 (10)	18 (60)	4 (13,3)
	Ameliyat Sonrası		7 (23,3)	13 (43,3)	8 (26,7)	2 (6,7)
Alay etmek/bakmak	Ameliyat Öncesi		1 (3,3)	0 (0)	17 (56,7)	12 (40)
	Ameliyat Sonrası		1 (3,3)	5 (16,7)	19 (63,3)	5 (16,7)
Telefon Kullanımı	Ameliyat Öncesi		0 (0)	3 (10)	18 (60)	9 (30)
	Ameliyat Sonrası		7 (23,3)	18 (60)	5 (16,7)	0 (0)

Çalışmaya katılan çocukların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Eb-QoL Ölçeği sorularına verdikleri cevapların dağılımı Tablo 1’de görülmektedir. Ölçeğin iç tutarlılıkları incelendiğinde; ameliyat öncesi fonksiyonel alt boyutu için $\alpha=0,817$ olarak, duygusal alt boyutu için $\alpha=0,815$ olarak, ölçek toplamı için $\alpha=0,890$ olarak saptanırken, ameliyat sonrası fonksiyonel boyutu için $\alpha=0,792$ olarak, duygusal boyutu için $\alpha=0,793$ olarak ve ölçek toplamı için $\alpha=0,878$ olarak saptanmıştır.

Tablo 5: Abilhand-Kids Testi Sorularına Verilen Cevapların Dağılımı

		İmkânsız	Zor	Kolay
		n (%)	n (%)	n (%)
Reçel kavanozunu açmak	Ameliyat Öncesi	24 (80)	5 (16,7)	1 (3,3)
	Ameliyat Sonrası	12 (40)	10 (33,3)	8 (26,7)
Sırt çantasını/ okul çantasını takmak	Ameliyat Öncesi	14 (46,7)	15 (50)	1 (3,3)
	Ameliyat Sonrası	3 (10)	10 (33,3)	17 (56,7)
Diş macununun kapağını açmak	Ameliyat Öncesi	28 (93,3)	2 (6,7)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	14 (46,7)	12 (40)	4 (13,3)
Çikolata paketini açmak	Ameliyat Öncesi	24 (80)	6 (20)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	10 (33,3)	14 (46,7)	6 (20)
Vücudun üst kısımlarını yıkamak	Ameliyat Öncesi	18 (60)	12 (40)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	1 (3,3)	14 (46,7)	15 (50)
Kazağın kollarını yukarı sıvamak	Ameliyat Öncesi	21 (70)	9 (30)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	3 (10)	10 (33,3)	17 (56,7)
Kurşun kalem açmak	Ameliyat Öncesi	28 (93,3)	2 (6,7)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	14 (46,7)	12 (40)	4 (13,3)
T-shirt'ü çıkarmak	Ameliyat Öncesi	24 (80)	6 (20)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	3 (10)	15 (50)	12 (40)
Diş fırçasına diş macunu sıkamak	Ameliyat Öncesi	28 (93,3)	2 (6,7)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	16 (53,3)	10 (33,3)	4 (13,3)
Ekmeğin kutusunu açmak	Ameliyat Öncesi	22 (73,3)	8 (26,7)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	2 (6,7)	16 (53,3)	12 (40)
Şişe kapağını açmak	Ameliyat Öncesi	25 (83,3)	5 (16,7)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	13 (43,3)	12 (40)	5 (16,7)
Pantolonun fermuarını çekmek	Ameliyat Öncesi	29 (96,7)	1 (3,3)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	15 (50)	11 (36,7)	4 (13,3)
Gömlek/ kazağın düğmelerini iliklemek	Ameliyat Öncesi	27 (90)	3 (10)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	17 (56,7)	10 (33,3)	3 (10)
Bardağa su doldurmak	Ameliyat Öncesi	22 (73,3)	8 (26,7)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	6 (20)	11 (36,7)	13 (43,3)
Masa üstündeki gece lambasını açmak	Ameliyat Öncesi	2 (6,7)	20 (66,7)	8 (26,7)
	Ameliyat Sonrası	0 (0)	6 (20)	24 (80)
Şapka takmak	Ameliyat Öncesi	8 (26,7)	18 (60)	4 (13,3)
	Ameliyat Sonrası	0 (0)	4 (13,3)	26 (86,7)
Ceketin çitçitlerini kapatmak	Ameliyat Öncesi	23 (76,7)	7 (23,3)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	7 (23,3)	12 (40)	11 (36,7)
Pantolonun düğmelerini iliklemek	Ameliyat Öncesi	27 (90)	3 (10)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	16 (53,3)	9 (30)	5 (16,7)
Bir cips poşetini açmak	Ameliyat Öncesi	25 (83,3)	5 (16,7)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	10 (33,3)	10 (33,3)	10 (33,3)
Ceket fermuarını çekmek	Ameliyat Öncesi	27 (90)	3 (10)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	15 (50)	11 (36,7)	4 (13,3)
Cepten bozuk para çıkarmak	Ameliyat Öncesi	30 (100)	0 (0)	0 (0)
	Ameliyat Sonrası	22 (73,3)	8 (26,7)	0 (0)

Çalışmaya katılan çocukların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Abilhand-Kids testi sorularına verdikleri cevapların dağılımı Tablo 2’de görülmektedir. Testin

iç tutarlılığı incelendiğinde; ameliyat öncesi için $\alpha=0,941$ olarak, ameliyat sonrası için $\alpha=0,965$ olarak saptanmıştır.

Tablo 6: Cinsiyetlere Göre Eb-QoL ve AbilHand-Kids Puanlarının Değerlendirilmesi

			Cinsiyet		Toplam	^a p
			Kız (n=14)	Erkek (n=16)		
Eb-QoL Fonksiyonel	Ameliyat Öncesi	Ort±Ss	23,71±4,21	22,88±4,30	23,27±4,21	0,552
		Medyan (Q1-Q3)	25 (19-27)	23,5 (20,5-26)	24,5 (20-27)	
		^b p	0,001**	0,001**	0,001**	
	Ameliyat Sonrası	Ort±Ss	17,64±5,67	15,56±2,68	16,53±4,38	0,377
		Medyan (Q1-Q3)	17 (14-23)	15,5 (14-17,5)	16 (14-19)	
		^b p	0,001**	0,001**	0,001**	
	Fark	Ort±Ss	-6,07±3,63	-7,31±2,82	-6,73±3,23	0,224
		Medyan (Q1-Q3)	-5 (-10- -4)	-6,5 (-10- -6)	-6 (-10- -4)	
Eb-QoL Duygusal	Ameliyat Öncesi	Ort±Ss	9,93±4,23	11,06±3,55	10,53±3,86	0,637
		Medyan (Q1-Q3)	11,5 (7-14)	12 (10-13)	12 (8-13)	
		^b p	0,003**	0,001**	0,001**	
	Ameliyat Sonrası	Ort±Ss	7,57±4,29	8,13±2,78	7,87±3,51	0,498
		Medyan (Q1-Q3)	7 (4-12)	8 (7-9,5)	7 (6-11)	
		^b p	0,003**	0,001**	0,001**	
	Fark	Ort±Ss	-2,36±1,98	-2,94±1,57	-2,67±1,77	0,334
		Medyan (Q1-Q3)	-2 (-4- -1)	-3 (-4- -2)	-3 (-4- -1)	
Eb-QoL Toplam	Ameliyat Öncesi	Ort±Ss	33,64±7,96	33,94±7,53	33,80±7,6	0,918
		Medyan (Q1-Q3)	34,5 (26-41)	36,5 (31,5-40)	36 (30-40)	
		^b p	0,001**	0,001**	0,001**	
	Ameliyat Sonrası	Ort±Ss	25,21±9,47	23,69±5,16	24,4±7,39	0,951
		Medyan (Q1-Q3)	22,5 (19-37)	23 (21-27,5)	23 (21-28)	
		^b p	0,001**	0,001**	0,001**	
	Fark	Ort±Ss	-8,43±4,96	-10,25±3,97	-9,40±4,48	0,257
		Medyan (Q1-Q3)	-6,5 (-12- -5)	-10 (-13,5- -8,5)	-9,5 (-13- -6)	
AbilHand-Kids Testi	Ameliyat Öncesi	Ort±Ss	6,93±6,83	4,44±3,83	5,60±5,49	0,525
		Medyan (Q1-Q3)	4 (2-10)	3,5 (2-5)	3,5 (2-7)	
		^b p	0,001**	0,001**	0,001**	
	Ameliyat Sonrası	Ort±Ss	20,00±12,90	22,19±9,40	21,17±11,02	0,525
		Medyan (Q1-Q3)	17,5 (9-30)	21 (15,5-29)	20,5 (11-29)	
		^b p	0,001**	0,001**	0,001**	
	Fark	Ort±Ss	13,07±9,17	17,75±8,70	15,57±9,08	0,224
		Medyan (Q1-Q3)	10 (7-21)	18 (11,5-20,5)	15 (8-21)	

^aMann Whitney U Test

^bWilcoxon Signed Rank Sest

**p<0,01

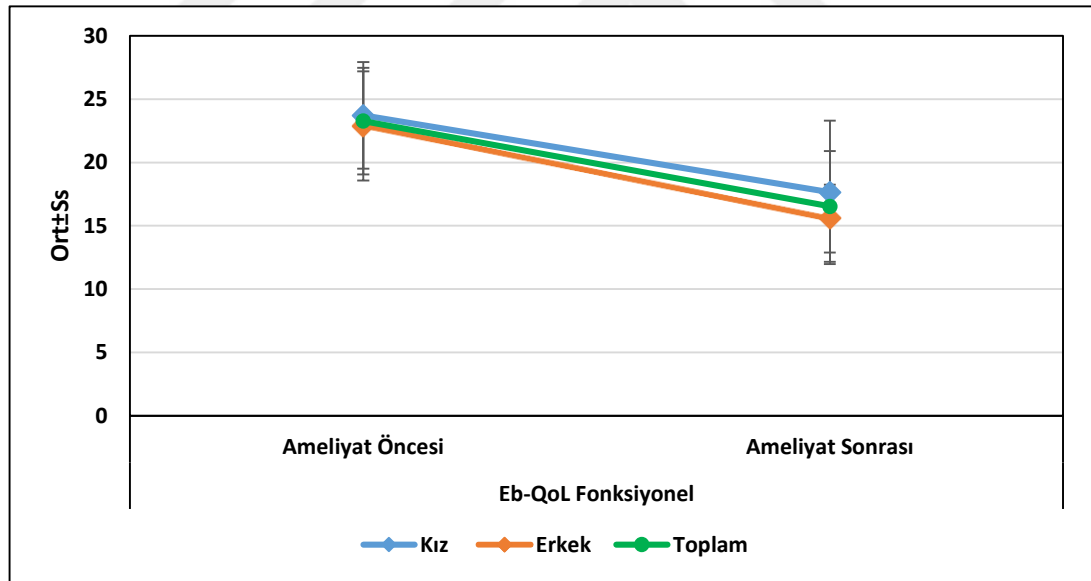
Çalışmaya katılan çocukların cinsiyetlerine göre ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Eb_QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyutundan aldıkları puanlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası fonksiyonel alt boyutundaki ortalama $6,73\pm3,23$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Kız çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası fonksiyonel alt boyutundaki ortalama $6,07\pm3,63$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Erkek çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası fonksiyonel alt boyutundaki ortalama $7,1\pm2,82$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Cinsiyetlere göre çocukların ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası fonksiyonel alt boyutundaki değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 19: Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Sonrası Eb-QoL Fonksiyonel Alt Boyut Puanının Cinsiyetlere Göre Dağılımı

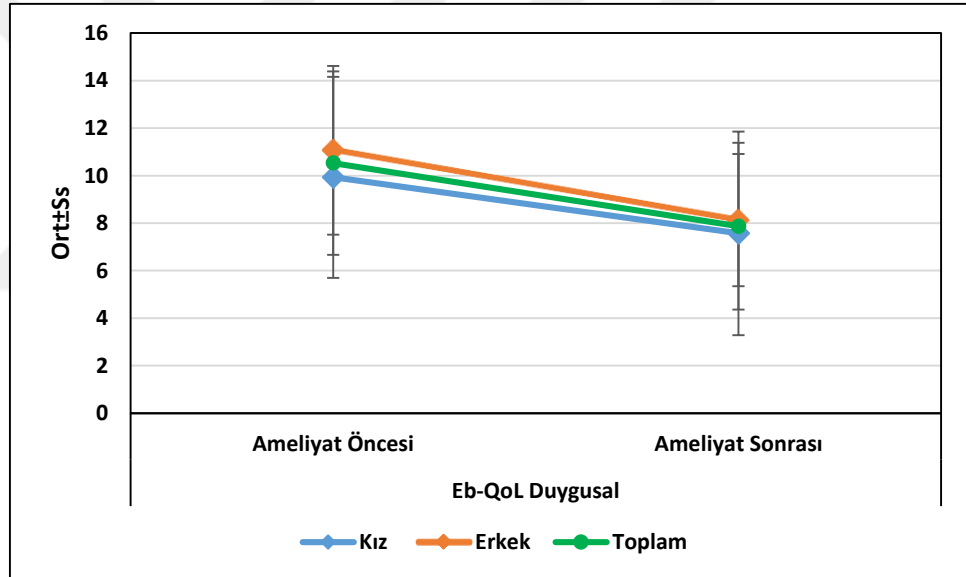
Çalışmaya katılan çocukların cinsiyetlerine göre ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Eb_QoL ölçeği Duygusal alt boyutundan aldıkları puanlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası duygusal alt boyutundaki ortalama $2,67 \pm 1,77$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Kız çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası duygusal alt boyutundaki ortalama $2,36 \pm 1,98$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$; $p<0,01$).

Erkek çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası duygusal alt boyutundaki ortalama $2,94 \pm 1,57$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Cinsiyetlere göre çocukların ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası duygusal alt boyutundaki değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 20: Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Sonrası Eb-QoL Duygusal Alt Boyut Puanının Cinsiyetlere Göre Dağılımı

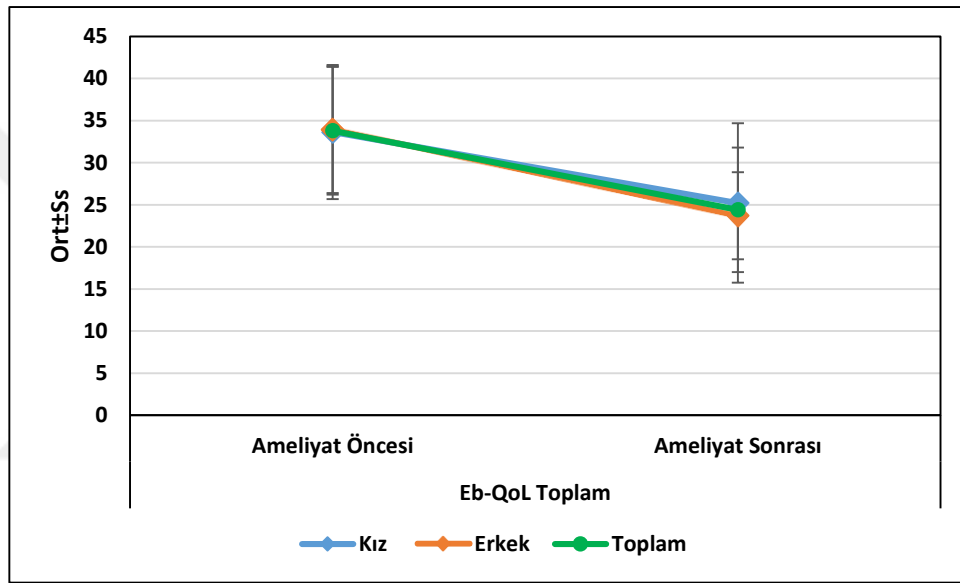
Çalışmaya katılan çocukların cinsiyetlerine göre ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Eb_QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası ölçek toplamındaki ortalama $9,40 \pm 4,48$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Kız çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası ölçek toplamındaki ortalama $8,43 \pm 4,96$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Erkek çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası ölçek toplamındaki ortalama $10,25 \pm 3,97$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Cinsiyetlere göre çocukların ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası ölçek toplamındaki değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 21: Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Sonrası Eb-QoL Toplam Puanının Cinsiyetlere Göre Dağılımı

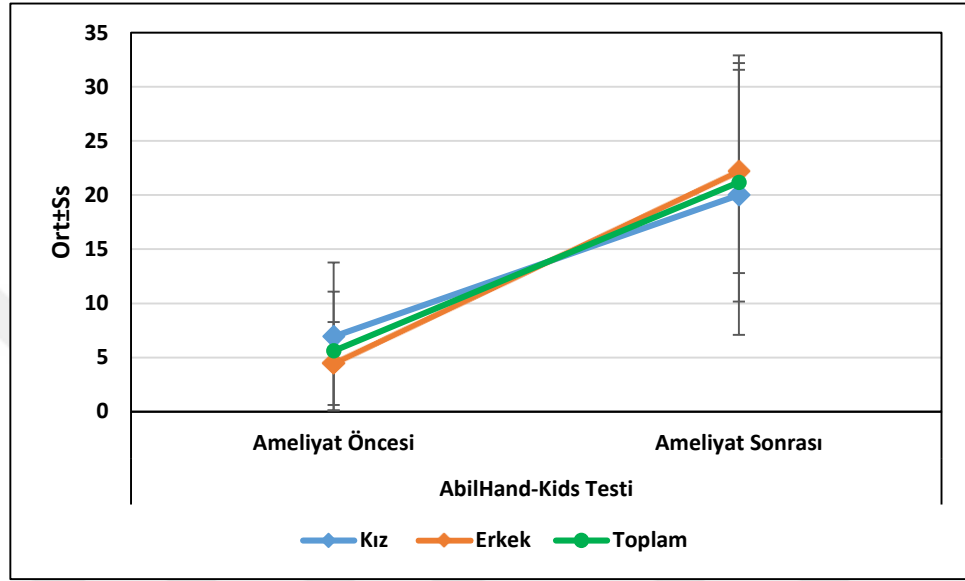
Çalışmaya katılan çocukların cinsiyetlerine göre ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Abilhand-Kids testi toplamından aldıkları puanlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası test puanındaki ortalama $13,07 \pm 9,17$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Kız çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası test puanındaki ortalama $17,75 \pm 8,70$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Erkek çocuklarının ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası test puanındaki ortalama $15,57 \pm 9,08$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Cinsiyetlere göre çocukların ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası Abilhand-Kids testi toplamındaki değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 22: Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Sonrası Abilhand-Kids Testi Toplam Puanının Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Tablo 7: Ölçek ve Test Sonuçları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Fonksiyonel		Duygusal		Toplam Puan		AbilHand-Kids Testi	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Kız									
Eb-QoL Fonksiyonel	Ameliyat Öncesi	-	-	0,826	0,001**	0,946	0,001**	-0,247	0,394
	Ameliyat Sonrası	-	-	0,778	0,001**	0,953	0,001**	-0,771	0,001**
Eb-QoL Duygusal	Ameliyat Öncesi	-	-	-	-	0,949	0,001**	-0,254	0,380
	Ameliyat Sonrası	-	-	-	-	0,911	0,001**	-0,594	0,025*
Eb-QoL Toplam	Ameliyat Öncesi	-	-	-	-	-	-	-0,200	0,493
	Ameliyat Sonrası	-	-	-	-	-	-	-0,698	0,006**
AbilHand-Kids Testi	Ameliyat Öncesi	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ameliyat Sonrası	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkek									
Eb-QoL Fonksiyonel	Ameliyat Öncesi	-	-	0,700	0,003**	0,934	0,001**	-0,093	0,731
	Ameliyat Sonrası	-	-	0,839	0,001**	0,950	0,001**	-0,396	0,129
Eb-QoL Duygusal	Ameliyat Öncesi	-	-	-	-	0,881	0,001**	-0,060	0,825
	Ameliyat Sonrası	-	-	-	-	0,954	0,001**	-0,287	0,281
Eb-QoL Toplam	Ameliyat Öncesi	-	-	-	-	-	-	-0,048	0,860
	Ameliyat Sonrası	-	-	-	-	-	-	-0,321	0,226
AbilHand-Kids Testi	Ameliyat Öncesi	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ameliyat Sonrası	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam									
Eb-QoL Fonksiyonel	Ameliyat Öncesi	-	-	0,754	0,001**	0,944	0,001**	-0,193	0,306
	Ameliyat Sonrası	-	-	0,747	0,001**	0,921	0,001**	-0,650	0,001**
Eb-QoL Duygusal	Ameliyat Öncesi	-	-	-	-	0,920	0,001**	-0,198	0,295
	Ameliyat Sonrası	-	-	-	-	0,939	0,001**	-0,452	0,012*
Eb-QoL Toplam	Ameliyat Öncesi	-	-	-	-	-	-	-0,171	0,367
	Ameliyat Sonrası	-	-	-	-	-	-	-0,560	0,001**
AbilHand-Kids Testi	Ameliyat Öncesi	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ameliyat Sonrası	-	-	-	-	-	-	-	-

r =Spearman Korelasyon Testi Katsayısı

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Kız çocuklarda;

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyutundan aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü (Fonksiyonel puanı arttıkça Duygusal puanı artan) %82,6 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,826$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyutundan aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %77,8 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,778$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %94,6 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,946$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %95,3 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,953$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü %77,1 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,771$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %94,9 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,949$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %91,1 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,911$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü %59,4'lük orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,594$; $p=0,025$; $p<0,05$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği toplam puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği toplam puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü %69,8 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,698$; $p=0,006$; $p<0,01$).

Erkek çocuklarda;

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyutundan aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü

(Fonksiyonel puanı arttıkça Duygusal puanı artan) %70 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,700$; $p=0,003$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyutundan aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %83,9 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,83,9$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %93,4 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,934$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %95 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,950$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %88,1 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,881$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %95,4 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,954$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği toplam puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği toplam puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tüm çocuklarda;

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyutundan aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü (Fonksiyonel puanı arttıkça Duygusal puanı artan) %75,4 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,754$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyutundan aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %75,7 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,757$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %94,4 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,944$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %92,1 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,921$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Fonksiyonel alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü %65 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,650$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %92 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,920$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Eb-QoL ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü %93,9 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,939$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü %45,2'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,452$; $p=0,012$; $p<0,05$).

Çocukların ameliyat öncesi Eb-QoL ölçeği toplam puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği toplam puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü %56'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,560$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Epidermolizis Bülloza ve Yassı Hücreli Karsinom ilişkisi:

Çalışmanın yürütüldüğü 2009-2023 yılları arasında Epidermolizis bülloza tanılı toplam 5 hastada %60 erkek ($n=3$) , %40 kadın ($n=2$) vücutlarında bulunan açık yaralardan alınan biyopsiler sonucunda Yassı hücreli karsinom tespit edildi. Yassı hücreli karsinom tanısı alan hastaların yaşı 11 ila 17 arasında değişmekteydi. Yassı hücreli karsinom 3 hastada üst ekstremitede 2 hastada alt ekstremitede tespit edildi.

Hastaların çekilen lenf nodu ultrasonları ve pozitif emisyon tomografilerinde 5 hastada ilgili lenf nodlarında metastaz ile uyumlu olabilecek niteliklerde lenf nodları tespit edildi. 4 hastaya yassı hücreli karsinoma yönelik cerrahi tedavi uygulandı. Sol üst ekstremitesinde el dorsumundan başlayarak sol ön kola uzanım gösteren 6x5 cm Yassı hücreli karsinom tanılı ve sol aksiller lenf nodlarında metastazı olan 1 hasta önerilen cerrahi tedaviyi kabul etmedi.



Şekil 23: EB Tanılı Ayakta Yassı Hücreli Karsinom Tanılı Kitlesi Olan Hastanın A) İnguinal Lenf Nodu Diseksiyon Materyali B) Ampütasyon Materyali

Hastalarda Yassı hücreli karsinom tedavisine yönelik tercih edilen cerrahi yöntem ilgili uzvun uygun görülen seviyeden amputasyonu ve metastaz şüpheli lenf nodu barındıran bölgeye ait gerçekleştirilen lenfatik dokunun diseksiyon cerrahisi olarak belirlenmiştir. Hasta takip süreleri 5 ay – 6 sene arasında değişmektedir. Ameliyat sonrası takip süreçlerinde 2 hasta post operatif 5. ay ve 4.senede akciğer ilişkili komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Çalışmanın yürütüldüğü süre boyunca bahsedilen 2 hasta dışında Epidermolizis Bülloza ilişkili komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybeden başka hasta olmamıştır.

5. TARTIŞMA

Epidermolizis bülloza otozomal dominant veya otozomal resesif olarak kalıtılan, temelde 4 ana tipte sınıflandırılan; etkilenen gen ve kalıtım paternine bağlı olarak hastalarda farklı şiddetlerde klinik tablolara yol açan bir hastalıktır. Epidermolizis bülloza'da deri ve mukozal yüzeylerde artmış fragilitateye bağlı olarak tekrarlayan minör travmalar sonrasında bu yüzeylerde bül formasyonu, erozyon ve ülserasyonlar oluşmaktadır. EB etkilediği bölgeye göre kişinin hayatında fiziksel kısıtlamalar yaratmakta ve günlük yaşamda temel olarak görülen bazı aktivitelerin bile gerçekleştirilmesini zorlaştırmaktadır. Hastalığın yarattığı bu fiziksel kısıtlılıkların hastaların duygu durumları üzerine olumsuz etkisi olduğu literatürde çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir.

El ve ayaklar gün içerisinde en fazla travmaya maruz kalan vücut bölgeleri arasında yer almaktadır. EB'li bireylerde bu bölgelerde gerçekleşen travmalar ve hastalarda mevcut olan deri fragilitesindeki artışın sonucunda; EB'li bireylerin el ve ayaklarında tekrarlayan açık yaralar oluşmaktadır. Bu yaraların spontan olarak sekonder iyileşmeye bırakılması ve bu esnada vücudun fizyolojik yanıt olarak yara yerini kontrakte etme prensibi göz önünde bulundurulduğunda hastalarda el ve ayaklarda ağ formasyonu, el parmaklarında fleksiyon kontraktürleri ve eldiven deformitesi gerekli önlemler alınmadığı ve travmanın önüne geçilmediği takdirde şiddetli olarak görülen EB tiplerinde kaçınılmaz bir son olarak düşünülebilir.

Frew ve arkadaşları tarafından 2009 yılında geliştirilmiş EB-QoL anketi, Epidermolizis Bülloza (EB) hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmek için önemli bir araç olarak görülmektedir. İlk başta İngilizce olarak oluşturulan bu anket diğer dillere de uyarlanılarak dünya çapında EB tanılı hastaların hayat kalitesini değerlendirmede aktif olarak kullanılmaktadır. EB-QoL anketi, EB tedavisi gören hastalarda terapötik müdahalelerin etkinliğini ve klinik iyileşmeyi değerlendirmek için güvenilir bir araç olarak hizmet etmektedir. Bu anketin kullanılmasıyla, klinik uzmanlar ve araştırmacılar, klinik deneyler veya terapötik müdahaleler sırasında hastaların yaşam kalitesindeki değişiklikleri objektif bir şekilde ölçebilmektedirler. EB-QoL anketi kişiselleştirilmiş tedavi planları oluşturma ve hastaların uzun vadeli sonuçlarını tahmin etme konusunda yardımcı olur [133].

Bu çalışmamızda EB tanılı olup el bulguları hastaları olan ve bunlara yönelik cerrahi tedavi uygulanmış hastalarımızda tedavinin hasta hayatı üzerine olan fonksiyonel ve duygusal etkilerini değerlendirmek amacıyla EB-QoL anketini 18. Soruyu ekleyerek modifiye EB-QoL olarak kullanmış bulunmaktayız. Ankete eklemiş olduğumuz 18. soru Akıllı telefon ve tablet kullanımı olup hastaların ince ve kaba motor becerilerini eş zamanlı değerlendirme amacı ile ankete eklenmiştir. EB-QoL anketinin preoperatif değerleri göz önünde bulundurulduğunda 15 ila 43 arasında değişmekte olup ortalama 33,8 puan olarak hesaplanmıştır. Bu değer, EB el bulguları nedeniyle çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların büyük çoğunluğunun hastalığının günlük hayatında yüksek derecede kısıtlama yarattığı ve duygusal açıdan olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Hastaların çoğunluğu kendini preoperatif dönemde sosyal yaşamdan izole etmiş olup akıllı telefon ve tablet kullanımını yaşıntılarının önemli bir noktası haline getirmişlerdir. Eldiven deformitesi hastaların bu aletleri kullanmasına engel olmaktadır. Hasta ve hasta yakınları ile ameliyat sonrasında yapılan kontrollerde, tedavi sonrası hastaların bu teknolojik aletleri kullanmaya başlaması hastaların duygu durumu üzerindeki olumsuzlukların hızlıca düzelmesine ve ameliyat sonrası önerilere uyumu arttırdığına kanısına varılmıştır. Bu nedenle EB tanılı hastaların hayat kalitesini değerlendiren bu ankete Akıllı telefon / tablet kullanımı sorusunun eklenmesi gerektiğini kanıslındayız. Ayrıca Epidermolizis Bülloza tanılı hastaların vücutlarında en ufak travma sonucu sonrası yara oluştuğu göz önünde bulundurulduğunda anket içinde yer alan sportif faaliyet sorusunun hastalar tarafından cevaplanmak istenmediğini görmüş olup testin 17 soruyla sabit tutulması durumunda orijinal teste eklemiş olduğumuz 18.sorunun ankette bulunan ve 7. soru olan sportif faaliyetler sorusunun yerine geçmesinin hastaların hayat kalitesini değerlendirmede daha faydalı olacağı kanıslındayız.

ABILHAND-Kids, üst ekstremitelerde bozukluğu olan çocukların manuel yeteneklerini ölçen bir standartlaştırılmış bir ölçüdür. Ölçek, üst ekstremitelerini kullanmayı gerektiren günlük aktiviteleri gerçekleştirmedeki yeteneklerini değerlendirmeye odaklanır, kullanılan stratejilere bakılmaksızın. Bu ölçek, bir çocuğun fonksiyonel yeteneklerini değerlendirirken ve günlük görevlerde manuel çeviklik ve bağımsızlığı geliştirmeye yönelik müdahalelerin veya tedavilerin etkinliğini değerlendirirken değerli bilgiler sağlar. İlk olarak cerebral palsili hastaların üst ekstremiteler fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılsa da zaman içerisinde Epidermolizis Bülloza'da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda kullanılmıştır [134,

135]. Bu çalışmamızda EB tanılı hastaların üst ekstremité fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla ABILHAND-Kids ölçütünü kullanmış bulunmaktayız. Elde edilen ABILHAND-Kids sonuçları ve EB-QoL sonuçları göz önünde bulundurulduğunda cerrahi tedavinin etkinliğini ortaya koyan ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği Duygusal alt boyut puanı ile ABILHAND-Kids ölçütü toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü %45,2'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,452$; $p=0,012$; $p<0,05$). ABILHAND-Kids ölçütünün EB tanılı hastaların üst ekstremité fonksiyonlarını değerlendirmede limitasyonları bulunmaktadır. Epidermolizis bülloza deri ve mukozal membranlarda artmış fragilité nedeniyle hastalarda travma sonrası açık yara oluşumu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalar ve ebeveynleri, hastada açık yara oluşumuna neden olabilecek günlük aktivitelerden kaçınmaktadır. Bu nedenle ABILHAND-Kids ölçütünde yer alan ve ince motor aktiviteleri değerlendiren 3,18 ve 21 numaralı sorular hastalar ve ebeveynleri tarafından yapılması tercih edilmeyen aktiviteler arasında yer almaktadır. Tedavinin hastaların üst ekstremité fonksiyon değerlendirilmesinde ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem karşılaştırılmasında istatistiksel olarak olumlu sonuç elde edilmesine engel yaratabilecek bu sorulara rağmen ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası test puanındaki ortalama $13,07\pm 9,17$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ABILHAND-Kids ölçütü ile de cerrahi tedavinin etkinliği ortaya konulmuştur.

Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda post operatif dönemde el ve parmaklarda görülebilecek olan bulgular farklı şekil ve şiddetlerde nüks etmiştir. Uygulanan cerrahi tedavinin hastalığın temel özelliği olan deri ve mukozal membranlarda artmış fragilité üzerine olumlu bir etkisinin olmamaktadır. Cerrahi tedavi ile hastalığın bir komponenti olan el bulgularının hastalar üzerinde yarattığı fonksiyonel ve duygusal olumsuz etkileri gidermek amaçlanmıştır. Bu nedenle el bulguların nüks etmesi son derece olağandır. Çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın 14'ünde (%46,6) ilk 1 sene içerisinde el bulgularında nüks izlenmiştir ve 2 sene içerisinde tüm hastalarımızda farklı şiddetlerde el bulgularının nüksü izlenmiştir. Literatürde ilk 1 sene içerisinde el bulguları nüks oranlarının %50-53 arasında olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmamızda elde etmiş olduğumuz nüks oranları literatür ile uyumludur [136-139].

Epidermolizis bülloza tanılı hastalarda tespit edilen kütanoz Yassı Hücreli karsinomlar çoğunlukla kemik çıkıntılar üzerinde, iyileşmeyen yaralar zemininden

gelişmektedir. Ekstremiteler, en sık etkilenen bölgelerdir, her iki alt (%54,7) ve üst (%30,8) ekstremitelerin tutulumu yaygındır, bu tutulum RDEB'de belirginleşir. Ekstremitte tutulumunun vakaların %91,3-%95'ini oluşturduğunu belirten çalışmalar literatürde bulunmaktadır [140, 141]. Ülserasyon en sık klinik bulgu olup, bu YHK tanılı kitleler tanı esnasında çoğunlukla 2 cm'den büyüktür. Metastaz oranları %36-38.7 arasında değişmektedir. Lokal nüksler cerrahiden 12-15 ay sonra %18-36 arasında görülmektedirler ve hastalarda metastatik lezyonlar sonucunda hayatlarını yitirmektedirler [141]. Bu çalışma sürecinde toplamda 5 hastamıza, vücutlarında bulunan açık yaradan alınan biyopsi sonucunda Yassı Hücreli Karsinom tanılı lezyon saptandı. Lenf nodlarını yönelik yapılan görüntülemelerde hastaların tamamında Yassı hücreli karsinom metastaz ile uyumlu görünümle lenf nodları saptanmıştır. Lezyon boyutları 8x5 cm ile 15x20 cm arasında değişmekteydi. Yassı hücreli karsinom tedavisinde literatürde önerilen cerrahi modalitesi 2 cm cerrahi sınır ile geniş eksizyon olup, ekstremitenin amputasyonunu öneren çalışmalar da mevcuttur [141]. Lokal nüksün %18-36 arası görülüyor olması, histopatolojik özellikleri açısından iyi diferansiyeden zaman içerisinde kötü diferansiye dönüşüm göstermesi göz önünde bulundurulduğunda hastaların cerrahi tedavisinde ekstremitenin uygun görülen seviyeden amputasyonu ve lenf nodu pozitifliği olan bölgede lenf nodu diseksiyonu operasyon planı uygulanmıştır.

Bu çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. İlk olarak Epidermolizis Bülloza nadir görülen genetik hastalıklar listesindedir. Temelde 4 ana alt tipi bulunmaktadır. Hastalara ve hasta yakınlarına hastalığın alt tipine yönelik yönlendirilen sorular çoğunlukla cevaplanamamış, ilgili dokümanlar istendiğinde tarafımıza teslim edilememiştir. Bu nedenle hastalar gruplandırılmamış, grup içi analizler gerçekleştirilememiştir. Hastalığın şiddetinin alt tipine göre değiştiği göz önünde bulundurulduğunda alt grup analizlerinin yapılması ile daha şiddetli seyreden alt gruplar ile daha hafif seyreden alt gruplar arasında tedavi etkinliği değerlendirilmesi yapılamamıştır. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı 30 olup, Yassı hücreli karsinom tanısı olan hasta sayımız beştir. İleride yapılacak çalışmalara dahil edilen hasta sayısının artırılması durumunda hastalık ve tedavi etkinliği ile ilgili daha kapsamlı bilgilerin elde edilmesi mümkün olacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışma kapsamında Epidermolizis Bülloza tanılı ve el bulguları nedeniyle ameliyat edilen hastaların uzun dönem fonksiyonel durumları ve sağkalım oranları değerlendirilmiştir.

Hastalar preoperatif dönemde mevcut olan eldiven deformitesi nedeniyle gerçekleştirmekte zorlandıkları veya gerçekleştiremedikleri günlük aktiviteleri ameliyat sonrası dönemde gerçekleştirebilmektedir. Ameliyat sonrası elde edilen sonuçlar ışığında tedavinin sosyal hayattan izole olmuş bu bireylerin sosyal hayata geri kazanımında rol aldığı görülmektedir.

Bu çalışma el bulguları ile takipli olan Epidermolizis Bülloza hastalarda ameliyatın hasta hayatı üzerine etkilerinin, uzun dönem el fonksiyonlarının ve sağ kalımlarının değerlendirildiği ülkemizde yapılan ilk çalışmadır. Epidermolizis bülloza'nın nadir genetik bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızın ülkemiz hekimlerini bu hastalık hakkında aydınlatacağını, hastaların takip ve tedavi süreçlerine anlamlı katkı vereceğine inanmaktayız.

7. ÖZET

Epidermolizis Bülloza Tanılı Ve El Bulguları İle Takipli Olan Hastalarda Uzun Dönem Fonksiyonel Durum Ve Sağkalım Oranlarının Değerlendirilmesi

Epidermolizis Bülloza deri ve mukozal membranlarda artmış kırılabilirlik sonucu vücut genelinde farklı semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilen nadir görülen genetik bir hastalıktır. Etkilenen bireylerin gündelik yaşamlarını kısıtlayan bu hastalığın kesin bir tedavisi olmayıp, tedavide temel amaç semptomların hafifletilerek etkilenen bireylerin yaşam kalitelerinin artırılmasıdır.

Epidermolizis büllozal bireylerin el, el bileği ve parmaklarında görülebilen fleksiyon, ekstansiyon kontraktürleri, başparmakta addüksiyon kontraktürleri; vücut genelinde gündelik aktiviteler esnasında bile oluşabilen açık yaralar sonucunda hastalar gündelik aktiviteleri gerçekleştirmekten geri kalmaktadır. Bu durum ise hastaların hayat kalitesinde azalmaya neden olmaktadır.

Yassı hücreli karsinom kronik yara zemininden gelişebilen, lenfatikler aracılığıyla metastaz yapabilen kötü huylu bir deri kanseridir. Epidermolizis büllozal bireylerin artmış deri ve mukozal kırılabilirliğe bağlı olarak vücutlarında sürekli olarak yaralar oluştuğu ve bu yaraların bazılarının kronik yaraya dönüştüğü göz önünde bulundurulduğunda; bu bireylerin Yassı hücreli karsinom açısından riskli grupta yer aldıkları görülmektedir.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2008-2023 yılları arasında Epidermolizis Bülloza tanılı ve el bulguları nedeniyle ameliyat edilmiş toplamda 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ameliyat öncesinde EB-QoL ve Abilhand Kids anketleri uygulanmış ve tedavi sonrası yapılan kontrollerinde aynı anketler tekrarlanarak uygulanan tedavinin Epidermolizis Büllozal bireylerin hayatları üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir.

EB-QoL testinde ameliyat öncesine göre çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat sonrası ölçek toplamındaki ortalama $9,40 \pm 4,48$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,001$; $p<0,01$). Hastaların ameliyat sonrası Eb-QoL ölçeği toplam puanı ile Abilhand-kids testi toplamından aldıkları puanlar arasında

negatif yönlü %56'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,560$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çalışmanın yürütüldüğü süre boyunca toplamda 5 Epidermolizis Bülloza tanılı hasta vücutlarının çeşitli bölgelerinde bulunan açık yaralara yapılan biyopsi sonucunda Yassı Hücreli Karsinom tanısı almış olup; bu hastalardan 2'si Yassı hücreli karsinom ilişkili komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Çalışmanın yürütüldüğü süre boyunca bahsedilen 2 hasta dışında Epidermolizis Bülloza ilişkili komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybeden başka hasta olmamıştır.

Epidermolizis bülloza tedavisi olmayan nadir görülen genetik bir hastalıktır. Mevcut tedaviler hastaların semptomlarını gidermeye yöneliktir. EB'li bireyler sosyal hayattan izole yaşayan bireylerdir. Bu çalışma el bulguları ile takipli olan Epidermolizis Bülloza hastalarda ameliyatın hasta hayatı üzerine etkilerinin, uzun dönem el fonksiyonlarının ve sağ kalımlarının değerlendirildiği ülkemizde yapılan ilk çalışmadır. Bu çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda el bulguları olan EB'li bireylere yönelik uygulanan cerrahi tedavinin hastaların günlük aktiviteleri gerçekleştirme güçlükleri ve sosyal hayattan izolasyonları üzerine olumlu etkileri olduğunun inancındayız.

Anahtar Sözcükler: Epidermolizis Bülloza, El Bulguları, kontraktür, Uzun Dönem Fonksiyonel Sonuç

8. ABSTRACT

Evaluation Of Long-Term Functional Status And Survival Rates In Patients Diagnosed With Epidermolysis Bullosa And Followed With Hand Findings

Epidermolysis Bullosa (EB) is a rare genetic disorder characterized by increased fragility of the skin and mucous membranes, leading to various symptoms and signs throughout the body. This condition significantly restricts the daily lives of affected individuals. While there is no definitive cure for this disease, the primary aim of treatment is to alleviate symptoms and improve the quality of life for those affected.

Individuals with EB often experience flexion and extension contractures in their hands, wrists, and fingers, as well as adduction contractures of the thumb. These patients can develop open wounds during daily activities, which further hinders their ability to perform everyday tasks, thereby reducing their quality of life.

Squamous cell carcinoma (YHK) is a malignant skin cancer that can develop from chronic wounds and metastasize via the lymphatic system. Given the continuous formation of wounds in EB patients due to their increased skin and mucosal fragility, some of these wounds become chronic, placing these individuals at a higher risk for developing YHK.

At Akdeniz University Faculty of Medicine, a study was conducted between 2008 and 2023 involving 30 patients diagnosed with EB who underwent surgery for hand manifestations. Before surgery, patients were administered the EB-QoL and Abilhand Kids questionnaires, which were repeated post-surgery to evaluate the impact of the treatment on the lives of individuals with EB.

The EB-QoL test showed a statistically significant reduction of 9.40 ± 4.48 points in the total scale score after surgery compared to pre-surgery ($p=0.001$; $p<0.01$). Additionally, there was a statistically significant negative correlation of 56% between the post-surgery EB-QoL total score and the Abilhand Kids test total score ($r=-0.560$; $p=0.001$; $p<0.01$).

During the study period, a total of 5 patients diagnosed with Epidermolysis Bullosa were found to have Squamous Cell Carcinoma (YHK) based on biopsies of open wounds on various parts of their bodies. Of these patients, 2 died due to complications related to Squamous Cell Carcinoma. Apart from these 2 patients, no

other patients died from complications related to Epidermolysis Bullosa during the study period.

Epidermolysis Bullosa is a rare genetic disease with no cure. Existing treatments focus on alleviating symptoms. Individuals with EB often live isolated from social life. This study is the first in our country to evaluate the impact of surgery on the lives, long-term hand functions, and survival of patients with hand manifestations of Epidermolysis Bullosa. Based on the data obtained from our study, we believe that surgical treatment for EB patients with hand manifestations has positive effects on their ability to perform daily activities and reduce social isolation.

Key words: Epidermolysis Bullosa, Hand Findings, Contracture, Long-Term Functional Outcomes



9. KAYNAKLAR

1. Marinkovich, M.P. and J.Y. Tang, *Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa*. J Invest Dermatol, 2019. **139**(6): p. 1221-1226.
2. Mariath, L.M., et al., *Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects*. An Bras Dermatol, 2020. **95**(5): p. 551-569.
3. Laimer, M., C. Proding, and J.W. Bauer, *Hereditary epidermolysis bullosa*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2015. **13**(11): p. 1125-1133.
4. Fine, J.-D., et al., *Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2000. **42**(6): p. 1051-1066.
5. Marinkovich, M.P. and J.Y. Tang, *Gene therapy for epidermolysis bullosa*. Journal of Investigative Dermatology, 2019. **139**(6): p. 1221-1226.
6. Bonifas, J.M., A.L. Rothman, and E.H. Epstein, Jr., *Epidermolysis bullosa simplex: evidence in two families for keratin gene abnormalities*. Science, 1991. **254**(5035): p. 1202-5.
7. Coulombe, P.A., et al., *Point mutations in human keratin 14 genes of epidermolysis bullosa simplex patients: genetic and functional analyses*. Cell, 1991. **66**(6): p. 1301-11.
8. Yousef, H., M. Alhajj, and S. Sharma, *Anatomy, skin (integument), epidermis*. 2017.
9. Karabulut, A.A., *Yenidoğanda Deri Fizyolojisi ve Topikal İlaç Kullanımı*. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm, 2011. **45**.
10. Stern, C.D., *Neural induction: old problem, new findings, yet more questions*. 2005.
11. MacDonald, B.T., K. Tamai, and X. He, *Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases*. Dev Cell, 2009. **17**(1): p. 9-26.
12. Bleuming, S.A., et al., *Bone morphogenetic protein signaling suppresses tumorigenesis at gastric epithelial transition zones in mice*. Cancer research, 2007. **67**(17): p. 8149-8155.
13. Moll, R., I. Moll, and W. Wiest, *Changes in the pattern of cytokeratin polypeptides in epidermis and hair follicles during skin development in human fetuses*. Differentiation, 1982. **23**(1-3): p. 170-178.
14. Barbieri, J., K. Wanat, and J. Seykora, *Skin: Basic Structure and Function, Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. 2014, Published by Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.03501-2>.
15. JG, M., *Lookingbill and Marks' principles of dermatology*. 2013, Philadelphia, PA: Elsevier Inc.
16. Bryant, R. and D. Nix, *Acute and chronic wounds: current management concepts*. 2015: Elsevier Health Sciences.
17. Losquadro, W.D., *Anatomy of the skin and the pathogenesis of nonmelanoma skin cancer*. Facial Plastic Surgery Clinics, 2017. **25**(3): p. 283-289.
18. Gutowski, K.A., *Grabb & Smith's Plastic Surgery*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2007. **120**(2): p. 570.
19. Wallace, H.A., B.M. Basehore, and P.M. Zito, *Wound healing phases*. 2017.
20. Janis, J.E. and B. Harrison, *Wound Healing: Part I. Basic Science*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2014. **133**(2): p. 199e-207e.
21. Dovi, J.V., L.K. He, and L.A. DiPietro, *Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice*. J Leukoc Biol, 2003. **73**(4): p. 448-55.
22. Yager, D.R. and B.C. Nwomeh, *The proteolytic environment of chronic wounds*. Wound Repair Regen, 1999. **7**(6): p. 433-41.

23. Wang, P.-H., et al., *Wound healing*. Journal of the Chinese Medical Association, 2018. **81**(2): p. 94-101.
24. Fine, J.-D., *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. (No Title), 1999.
25. EV, F., *The molecular biology of epidermolysis bullosa simplex*. Epidermolysis Bullosa, 1999.
26. Fine, J.D., et al., *Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa*. J Pediatr, 2008. **152**(2): p. 276-80.
27. Gache, Y., et al., *Defective expression of plectin/HD1 in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy*. The Journal of clinical investigation, 1996. **97**(10): p. 2289-2298.
28. Jonkman, M.F., *Hereditary skin diseases of hemidesmosomes*. Journal of dermatological science, 1999. **20**(2): p. 103-121.
29. McLean, W., et al., *Loss of plectin causes epidermolysis bullosa with muscular dystrophy: cDNA cloning and genomic organization*. Genes & development, 1996. **10**(14): p. 1724-1735.
30. Pulkkinen, L., *The molecular basis of the junctional forms of eidermolysis bullosa*. Epidermolysis Bullosa, 1999: p. 300-325.
31. Uitto, J., L. Pulkkinen, and A.M. Christiano, *Molecular basis of the dystrophic and junctional forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen and kalinin (laminin 5) genes*. Journal of investigative dermatology, 1994. **103**(5): p. 39S.
32. Fine, J.-D., et al., *Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa*. The Journal of pediatrics, 2008. **152**(2): p. 276-280. e2.
33. Fine, J.-D., et al., *Pseudosyndactyly and musculoskeletal contractures in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986–2002*. Journal of Hand Surgery, 2005. **30**(1): p. 14-22.
34. Fine, J.D., et al., *Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the national epidermolysis bullosa registry*. The Laryngoscope, 2007. **117**(9): p. 1652-1660.
35. Watanabe, M., et al., *Type XVII collagen coordinates proliferation in the interfollicular epidermis*. Elife, 2017. **6**: p. e26635.
36. Uitto, J. and L. Pulkkinen, *The genodermatoses: candidate diseases for gene therapy*. Human gene therapy, 2000. **11**(16): p. 2267-2275.
37. Uitto, J., *The molecular basis of the dystrophic forms of epidermolysis bullosa*. Epidermolysis bullosa. Clinical, epidemiologic, and laboratory advances and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1999.
38. Fine, J.-D., et al., *Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2008. **46**(2): p. 147-158.
39. Fine, J., et al., *Cancer and inherited epidermolysis bullosa: lifetable analyses of the National Epidermolysis Bullosa Registry study population*. Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1999. **20**.
40. Angelova-Fischer, I., et al., *Kindler syndrome: a case report and proposal for clinical diagnostic criteria*. Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat, 2005. **14**: p. 61-7.
41. Youssefian, L., H. Vahidnezhad, and J. Uitto, *Kindler syndrome*. 2022.
42. Fine, J.-D., et al., *The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **58**(6): p. 931-950.
43. Ashton, G.H., R.A. Eady, and J.A. McGrath, *Prenatal diagnosis for inherited skin diseases*. Clinics in dermatology, 2000. **18**(6): p. 643-648.

44. Pearson, R.W., *Studies on the pathogenesis of epidermolysis bullosa*. Journal of Investigative Dermatology, 1962. **39**(6): p. 551-575.
45. Taylor, G., et al., *Suction-induced basal cell cytolysis in the Weber-Cockayne variant of epidermolysis bullosa simplex*. J Cutan Pathol, 1993. **20**(5): p. 389-92.
46. BRUCKNER-TUDERMAN, L., et al., *Type VII collagen is expressed but anchoring fibrils are defective in dystrophic epidermolysis bullosa inversa*. British Journal of Dermatology, 1990. **122**(3): p. 383-390.
47. Anton-Lamprecht, I., *Ultrastructural identification of basic abnormalities as clues to genetic disorders of the epidermis*. Journal of investigative dermatology, 1994. **103**.
48. Marinkovich, M.P., *Update on inherited bullous dermatoses*. Dermatol Clin, 1999. **17**(3): p. 473-85, vii.
49. Irvine, A. and W. McLean, *The molecular genetics of the genodermatoses: progress to date and future directions*. British Journal of Dermatology, 2003. **148**(1): p. 1-13.
50. Mavilio, F., et al., *Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells*. Nature medicine, 2006. **12**(12): p. 1397-1402.
51. Holbrook, K.A., L.T. Smith, and S. Elias, *Prenatal diagnosis of genetic skin disease using fetal skin biopsy samples*. Arch Dermatol, 1993. **129**(11): p. 1437-54.
52. Golbus, M.S., et al., *Prenatal diagnosis of congenital bullous ichthyosiform erythroderma (epidermolytic hyperkeratosis) by fetal skin biopsy*. N Engl J Med, 1980. **302**(2): p. 93-5.
53. Rodeck, C.H. and K.H. Nicolaides, *Fetoscopy and fetal tissue sampling*. Br Med Bull, 1983. **39**(4): p. 332-7.
54. Heagerty, A.H., et al., *Rapid prenatal diagnosis and exclusion of epidermolysis bullosa using novel antibody probes*. Journal of investigative dermatology, 1986. **86**(5): p. 603-605.
55. Alfievic, Z., K. Sundberg, and S. Brigham, *Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(3): p. CD003252.
56. Dolan, C.R., L.T. Smith, and V.P. Sybert, *Prenatal detection of epidermolysis bullosa letalis with pyloric atresia in a fetus by abnormal ultrasound and elevated alpha-fetoprotein*. Am J Med Genet, 1993. **47**(3): p. 395-400.
57. Yacoub, T., et al., *Maternal serum and amniotic fluid concentrations of alphafetoprotein in epidermolysis bullosa simplex*. Br Med J, 1979. **1**(6159): p. 307.
58. Fine, J.D., et al., *The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB*. J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(6): p. 931-50.
59. Fine, J.-D., *Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry*. JAMA dermatology, 2016. **152**(11): p. 1231-1238.
60. Bart, B.J., et al., *Congenital localized absence of skin and associated abnormalities resembling epidermolysis bullosa. A new syndrome*. Arch Dermatol, 1966. **93**(3): p. 296-304.
61. Bauer, J.W., et al., *Large melanocytic nevi in hereditary epidermolysis bullosa*. J Am Acad Dermatol, 2001. **44**(4): p. 577-84.
62. Grubauer, G., et al., *[Acquired, surface giant nevus cell nevi in generalized, atrophic, benign epidermolysis bullosa]*. Hautarzt, 1989. **40**(8): p. 523-6.
63. Lanschuetzer, C.M., et al., *Pathogenic mechanisms in epidermolysis bullosa naevi*. Acta Derm Venereol, 2003. **83**(5): p. 332-7.
64. Lanschuetzer, C.M., et al., *Epidermolysis bullosa nevi*. Dermatologic clinics, 2010. **28**(1): p. 179-183.

65. Keim, U., et al., *Incidence, mortality and trends of cutaneous squamous cell carcinoma in Germany, the Netherlands, and Scotland*. Eur J Cancer, 2023. **183**: p. 60-68.
66. Condorelli, A.G., et al., *Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives*. International Journal of Molecular Sciences, 2019. **20**(22): p. 5707.
67. Foster, D.S., et al., *The evolving relationship of wound healing and tumor stroma*. JCI Insight, 2018. **3**(18).
68. Dvorak, H.F., *Tumors: wounds that do not heal—redux*. Cancer immunology research, 2015. **3**(1): p. 1-11.
69. Cianfarani, F., et al., *Pathomechanisms of altered wound healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa*. The American journal of pathology, 2017. **187**(7): p. 1445-1453.
70. Reed, W.B., et al., *Epidermolysis bullosa dystrophica with epidermal neoplasms*. Arch Dermatol, 1974. **110**(6): p. 894-902.
71. Fine, J.-D., et al., *Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **70**(6): p. 1103-1126.
72. Fine, J.D. and J.E. Mellerio, *Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues*. J Am Acad Dermatol, 2009. **61**(3): p. 367-84; quiz 385-6.
73. Fine, J.-D., et al., *Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2009. **60**(2): p. 203-211.
74. Fine, J.D., et al., *Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006*. J Am Acad Dermatol, 2009. **60**(2): p. 203-11.
75. Mellerio, J.E., et al., *Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines*. Br J Dermatol, 2016. **174**(1): p. 56-67.
76. Cho, R.J., et al., *APOBEC mutation drives early-onset squamous cell carcinomas in recessive dystrophic epidermolysis bullosa*. Sci Transl Med, 2018. **10**(455).
77. Dainichi, T., et al., *APOBEC3 regulates keratinocyte differentiation and expression of Notch3*. Exp Dermatol, 2019. **28**(11): p. 1341-1347.
78. Nystrom, A. and L. Bruckner-Tuderman, *Injury- and inflammation-driven skin fibrosis: The paradigm of epidermolysis bullosa*. Matrix Biol, 2018. **68-69**: p. 547-560.
79. Ng, Y.Z., et al., *Fibroblast-derived dermal matrix drives development of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa*. Cancer Res, 2012. **72**(14): p. 3522-34.
80. Has, C., et al., *Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history*. Hum Mutat, 2011. **32**(11): p. 1204-12.
81. Emmert, H., H. Patel, and V.G. Brunton, *Kindlin-1 protects cells from oxidative damage through activation of ERK signalling*. Free Radical Biology and Medicine, 2017. **108**: p. 896-903.
82. Wright, J.T., J.D. Fine, and L.B. Johnson, *Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1991. **71**(4): p. 440-6.
83. Kudva, P. and R. Jain, *Periodontal manifestation of epidermolysis bullosa: Looking through the lens*. J Indian Soc Periodontol, 2016. **20**(1): p. 72-4.
84. Nava, E.P., E. de la Teja Ángeles, and A.D. Gutiérrez, *Stomatologic management of dental malocclusion in patients with dystrophic epidermolysis bullosa using an interceptive guide of occlusion (IGO): Comparison of two cases*. Revista Mexicana de Ortodoncia, 2014. **2**(2): p. e112-e119.

85. Melvin, O.G., K.M. Hunt, and E.S. Jacobson, *Hyaluronidase Treatment of Scleroderma-Induced Microstomia*. JAMA Dermatol, 2019. **155**(7): p. 857-859.
86. Fine, J.D. and J.E. Mellerio, *Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs*. J Am Acad Dermatol, 2009. **61**(3): p. 387-402; quiz 403-4.
87. Gans, L.A., *Eye lesions of epidermolysis bullosa: clinical features, management, and prognosis*. Archives of Dermatology, 1988. **124**(5): p. 762-764.
88. Pernet, G., *Involvement of the eyes in a case of epidermolysis bullosa*. Ophthalmoscope, 1904. **2**: p. 308-309.
89. Fine, J.-D., et al., *Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. American journal of ophthalmology, 2004. **138**(2): p. 254-262.
90. Ergun, G. and R.A. Schaefer, *Gastrointestinal aspects of epidermolysis bullosa*, in *Epidermolysis bullosa: basic and clinical aspects*. 1992, Springer. p. 169-184.
91. Travis, S.P., et al., *Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa*. Lancet, 1992. **340**(8834-8835): p. 1505-6.
92. Castillo, R.O., et al., *Management of esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002. **34**(5): p. 535-41.
93. Azizkhan, R.G., et al., *Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: an 11-year experience with fluoroscopically guided balloon dilatation*. J Pediatr Surg, 2006. **41**(1): p. 55-60; discussion 55-60.
94. Kellerman, R. and T. Kintanar, *Gastroesophageal reflux disease*. Primary Care: Clinics in Office Practice, 2017. **44**(4): p. 561-573.
95. Wong, W.L., K. Entwisle, and J. Pemberton, *Gastrointestinal manifestations in the Hallopeau-Siemens variant of recessive dystrophic epidermolysis bullosa*. Br J Radiol, 1993. **66**(789): p. 788-93.
96. Pfendner, E.G. and A.W. Lucky, *Epidermolysis bullosa with pyloric atresia*. 2017.
97. Pulkkinen, L., et al., *Novel ITGB4 mutations in lethal and nonlethal variants of epidermolysis bullosa with pyloric atresia: missense versus nonsense*. The American Journal of Human Genetics, 1998. **63**(5): p. 1376-1387.
98. Pulkkinen, L. and J. Uitto, *Hemidesmosomal variants of epidermolysis bullosa*. Experimental dermatology, 1998. **7**(2-3): p. 46-64.
99. Nakamura, H., et al., *Epidermolysis bullosa simplex associated with pyloric atresia is a novel clinical subtype caused by mutations in the plectin gene (PLEC1)*. The Journal of Molecular Diagnostics, 2005. **7**(1): p. 28-35.
100. Lucky, A.W. and E. Gorell, *Epidermolysis bullosa with pyloric atresia*. 2017.
101. Kretkowsk, R.C., *Urinary tract involvement in epidermolysis bullosa*. Pediatrics, 1973. **51**(5): p. 938-41.
102. Eklöf, O. and K. Parkkulainen, *Epidermolysis bullosa dystrophica with urinary tract involvement*. Journal of pediatric surgery, 1984. **19**(2): p. 215-217.
103. Reitelman, C., et al., *The urological manifestations of epidermolysis bullosa*. J Urol, 1986. **136**(6): p. 1320-2.
104. Price, A.P., M. Hanna, and D.S. Katz, *Epidermolysis bullosa of the bladder*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **177**(6): p. 1486-7.
105. Dank, J.P., et al., *Outcome after surgical repair of junctional epidermolysis bullosa-pyloric atresia syndrome: a report of 3 cases and review of the literature*. Arch Dermatol, 1999. **135**(10): p. 1243-7.
106. Chang, C.H., E.V. Perrin, and K.E. Bove, *Pyloric atresia associated with epidermolysis bullosa: special reference to pathogenesis*. Pediatr Pathol, 1983. **1**(4): p. 449-57.
107. Moretti, G., et al., *Epidermolysis bullosa junctionalis associated with urinary bladder exstrophy: a case report*. Pediatric dermatology, 1995. **12**(3): p. 239-241.

108. Mann, J.F., et al., *The spectrum of renal involvement in epidermolysis bullosa dystrophica hereditaria: report of two cases*. American Journal of Kidney Diseases, 1988. **11**(5): p. 437-441.
109. Chan, S.M., et al., *Nephro-urological complications of epidermolysis bullosa in paediatric patients*. Br J Dermatol, 2007. **156**(1): p. 143-7.
110. Nicholls, K.M., et al., *The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults*. Q J Med, 1984. **53**(210): p. 227-50.
111. Weintraub, R.G., C. Semsarian, and P. Macdonald, *Dilated cardiomyopathy*. The Lancet, 2017. **390**(10092): p. 400-414.
112. Fine, J.D., et al., *The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa*. British Journal of Dermatology, 2008. **159**(3): p. 677-682.
113. Sidwell, R.U., R. Yates, and D. Atherton, *Dilated cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa*. Arch Dis Child, 2000. **83**(1): p. 59-63.
114. Mellerio, J.E., *Infection and colonization in epidermolysis bullosa*. Dermatologic clinics, 2010. **28**(2): p. 267-269.
115. Cutting, K.F. and R. White, *Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited*. Br J Community Nurs, 2004. **9**(3): p. S6-15.
116. Sibbald, R.G., K. Woo, and E.A. Ayello, *Increased bacterial burden and infection: the story of NERDS and STONES*. Adv Skin Wound Care, 2006. **19**(8): p. 447-61; quiz 461-3.
117. Flohr, C., et al., *Topical silver sulfadiazine-induced systemic argyria in a patient with severe generalized dystrophic epidermolysis bullosa*. British Journal of Dermatology, 2008. **159**(3): p. 740-741.
118. Mellerio, J.E., et al., *Medical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the 11nd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005*. Int J Dermatol, 2007. **46**(8): p. 795-800.
119. Fine, J.-D. and H. Hintner, *Life with Epidermolysis Bullosa (Eb)*. 2008: Springer.
120. Becker, M.H. and C.A. Swinyard, *Epidermolysis bullosa dystrophica in children. Radiologic manifestations*. Radiology, 1968. **90**(1): p. 124-8.
121. McGrath, J., et al., *Mitten deformity in severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: histological, immunofluorescence, and ultrastructural study*. Journal of cutaneous pathology, 1992. **19**(5): p. 385-389.
122. Reyes, M.L., et al., *Bone metabolism in children with epidermolysis bullosa*. J Pediatr, 2002. **140**(4): p. 467-9.
123. Martinez, A.E. and J.E. Mellerio, *Osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa*. Dermatologic clinics, 2010. **28**(2): p. 353-355.
124. van der Sluis, I.M. and S.M. de Muinck Keizer-Schrama, *Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2001. **14**(7): p. 817-32.
125. Wong, W.L. and J. Pemberton, *The musculoskeletal manifestations of epidermolysis bullosa: an analysis of 19 cases with a review of the literature*. Br J Radiol, 1992. **65**(774): p. 480-4.
126. Mauro, M.A., et al., *Epidermolysis bullosa: radiographic findings in 16 cases*. AJR Am J Roentgenol, 1987. **149**(5): p. 925-7.
127. Fridge, J.L. and E.P. Vichinsky, *Correction of the anemia of epidermolysis bullosa with intravenous iron and erythropoietin*. J Pediatr, 1998. **132**(5): p. 871-3.
128. Bernardis, C. and R. Box, *Surgery of the hand in recessive dystrophic epidermolysis bullosa*. Dermatol Clin, 2010. **28**(2): p. 335-41, xi.
129. Terrill, P.J., B.J. Mayou, and J. Pemberton, *Experience in the surgical management of the hand in dystrophic epidermolysis bullosa*. British journal of plastic surgery, 1992. **45**(6): p. 435-442.

130. Witt, P.D., et al., *Surgical treatment of pseudosyndactyly of the hand in epidermolysis bullosa: histological analysis of an acellular allograft dermal matrix*. Ann Plast Surg, 1999. **43**(4): p. 379-85.
131. Fine, J.D., et al., *Pseudosyndactyly and musculoskeletal contractures in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986-2002*. J Hand Surg Br, 2005. **30**(1): p. 14-22.
132. Abboud, L., et al., *Hand surgery in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Our experience with dermal substitutes*. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2022. **75**(1): p. 314-324.
133. Frew, J., et al., *Quality of life evaluation in epidermolysis bullosa (EB) through the development of the QOLEB questionnaire: an EB-specific quality of life instrument*. British Journal of Dermatology, 2009. **161**(6): p. 1323-1330.
134. Eismann, E.A., A.W. Lucky, and R. Cornwall, *Hand function and quality of life in children with epidermolysis bullosa*. Pediatr Dermatol, 2014. **31**(2): p. 176-82.
135. Arnould, C., et al., *ABILHAND-Kids: a measure of manual ability in children with cerebral palsy*. Neurology, 2004. **63**(6): p. 1045-52.
136. Vozdvizhensky, S. and V. Albanova, *Surgical treatment of contracture and syndactyly of children with epidermolysis bullosa*. British journal of plastic surgery, 1993. **46**(4): p. 314-316.
137. Terrill, P.J., B.J. Mayou, and J. Pemberton, *Experience in the surgical management of the hand in dystrophic epidermolysis bullosa*. Br J Plast Surg, 1992. **45**(6): p. 435-42.
138. Greider, J.L. and A.E. Flatt, *Surgical restoration of the hand in epidermolysis bullosa*. Archives of Dermatology, 1988. **124**(5): p. 765-767.
139. Ciccarelli, A.O., et al., *Plastic and reconstructive surgery in epidermolysis bullosa: clinical experience with 110 procedures in 25 patients*. Ann Plast Surg, 1995. **35**(3): p. 254-61.
140. Montaudié, H., et al., *Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases*. Orphanet journal of rare diseases, 2016. **11**: p. 1-12.
141. Bonamonte, D., et al., *Squamous Cell Carcinoma in Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa: Review of Current Literature*. Cells, 2022. **11**(8).