



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**KRONİK YAYGIN PRURİTUS, PRURİGO
NODÜLARİS VE DERMATİTİS HERPETİFORMİS
SEBEBİYLE BAŞVURAN HASTALARDA MOZAİK
TABANLI İNDİREKT İMMÜNFLORESAN (İİF)
BİYOÇİP YÖNTEMİNİN DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burçin Cansu BOZCA

Antalya, 2020



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**KRONİK YAYGIN PRURİTUS, PRURİGO
NODÜLARİS VE DERMATİTİS HERPETİFORMİS
SEBEBİYLE BAŞVURAN HASTALARDA MOZAİK
TABANLI İNDİREKT İMMÜNFLORESAN (İİF)
BİYOÇİP YÖNTEMİNİN DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burçin Cansu BOZCA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Soner UZUN

‘Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir’

Bu çalışma Türk Dermatoloji Derneği’nin 10.01.2020 tarihli 1 no’lu kararına istinaden alınan
“Uzmanlık Öğrencileri Araştırma Projeleri Destek Bursu” ile desteklenmiştir.

Antalya, 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Pruritus.....	3
2.2.Prurigo Nodularis.....	36
2.3.Otoimmün Büllü Hastalıklar(OBH).....	41
2.4.OBH Tanısında Biyoçip.....	71
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	73
3.1.Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması.....	73
3.2.EUROIMMUN Mozaik Tabanlı İİF Biyoçip Yöntemi.....	74
3.3.ELİSA Testi.....	77
4. BULGULAR.....	78
4.1.Kronik Pruritus Grubu.....	78
4.2.Prurigo Nodularis Grubu.....	83
4.3.Dermatitis Herpetiformis (DH) Grubu.....	91
5. TARTIŞMA.....	97
6. SONUÇLAR.....	107
7. ÖZET.....	109
8. ABSTRACT.....	110
9. KAYNAKLAR.....	111

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde hiçbir bilgi ve yardımını esirgemeyen, bilimsel olma yolunda bana ışık tutan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Soner UZUN' a, eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Ertan YILMAZ, Prof. Dr. Erkan ALPSOY, Prof. Dr. Özlem DİCLE, Prof. Dr. Ayşe AKMAN KARAKAŞ, Doç. Dr. Sevil ALAN ve Dr. Öğr. Üyesi Aslı BİLGİÇ'e teşekkür ederim.

Araştırma Projesi Destek Bursu ile tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde büyük katkı sağlayan Türk Dermatoloji Derneği'ne, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan değerli hocam Prof. Dr. Derya MUTLU'ya, değerli meslektaşlarıma ve bu süreçte her daim yanımda olduğunu hissettiğim aileme katkıları için teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

BP.....	Büllöz pemfigoid
DEB.....	Dermoepidermal bileşke
DİF.....	Direkt immünfloresan tetkik
DH.....	Dermatitis herpetiformis
ELİSA.....	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
eTG.....	Epidermal transglutaminaz
GAF 3X.....	Deamide gladin analog füzyon proteini
GFD.....	Glüten-free diyet
HLA.....	Human Leucocyte Antijen
İİF.....	İndirekt immünfloresan tetkik
KP.....	Kronik pruritus
PAS.....	Prurigo Aktivite Skoru
PN.....	Prurigo nodularis
tTG.....	Doku transglutaminaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Pruritus Yolağı	6
Şekil 2.1. Dermoepidermal bileşkede yer alan pemfigoid grubu hastalıklarda hedef alınan antijenler.....	44
Şekil 2.2. BP’de bül oluşumu.....	46
Şekil 2.3. Tuzla ayrıştırılmış insan derisinde İİF.....	50
Şekil 2.4. DH patogeneğinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörler.....	57
Şekil 2.5. DH patogenezi.....	60
Şekil 2.6. Mozaik tabanlı indirekt immünfloresan (İİF) biyoçip.....	72
Şekil 2.7. Biyoçipte pozitif bulgular	73
Şekil 3.1. Mozaik tabanlı İİF biyoçip.....	75
Şekil 3.2. Hasta serumunun substratla inkübasyonu.....	76
Şekil 3.3. İlk inkübasyon sonrası PBS-Tween ile yıkama işlemi.....	76
Şekil 3.4. Floresan işaretli antikorlarla yapılan ikinci inkübasyon.....	77
Şekil 4.1. İki farklı prurigo nodularis hastasına ait serumlarda maymun özefagusunda bazal membranda lineer depolanma.....	85
Şekil 4.2. Prurigo nodularis benzeri BP tanısı konulan hastada biyoçipte BP 180 pozitifliği.....	85
Şekil 4.3. Prurigo nodularis benzeri BP tanısı konulan hastada biyoçipte BP 230 pozitifliği.....	86
Şekil 4.4. Prurigo nodularis benzeri BP tanısı konulan 2 hastaya ait serumda tuzla ayrıştırılmış deri testinde epidermal tarafta depolanma.....	86

Şekil 4.5. İki prurigo nodularis hastasında zayıf GAF 3X pozitifliği.....	89
Şekil 4.6. Glütensiz diyet altındaki DH tanılı bir hastada güçlü GAF 3X pozitifliği.....	92
Şekil 4.7. DH tanısı alan hastamızda tipik herpetiform dizilimli papüller ve psöriazis benzeri dağılım.....	93
Şekil 4.8. Hastada ense, sırt ve gluteada simetrik dizilimli herpetiform papüller.....	94
Şekil 4.9. DH tanısı konulan bir hastada güçlü GAF 3X pozitifliği.....	95
Şekil 4.10. DH tanısı konulan bir hastada maymun karaciğer endomisyumunda pozitiflik.....	96

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Döküntü Yapmadan Kronik Pruritusa Yol Açabilen İlaçlar.....	14
Çizelge 2.1. Kronik Pruritusta Laboratuar ve Görüntüleme Yöntemleri.....	25
Çizelge 2.2. Kronik Pruritusta İleri Laboratuar Testleri.....	25
Çizelge 2.3. Sistemik Hastalıklara Bağlı Kronik Pruritusta Laboratuar ve Radyolojik İncelemeler	26
Çizelge 2.4. Kronik pruritusta basamaklı tedavi yaklaşımı.....	30
Çizelge 2.5. Epitop yayılma fenomeninin DH'ta rol oynayabildiğini gösteren durumlar.....	58
Çizelge 2.6. DH'ta eTG\ Ig A Agregatının Patojenik Rolünü Destekleyen Bulgular.....	58
Çizelge 2.7. DH'taki eTG\ Ig A Agregatlarının Patojenik Rolünü Desteklemeyen Bulgular.....	59
Çizelge 2.8. Biyoçip Yönteminin Avantajları.....	71
Çizelge 4.1. Kronik pruritus hastalarında yaş, cinsiyet ve hastalık süresine göre 12 maddelik kaşıntı ölçeği ortalamalarının karşılaştırılması.....	79
Çizelge 4.2. Kronik pruritus hastalarında ek hastalıkların yaygınlığı.....	80
Çizelge 4.3. Kronik pruritus grubunda olası BP tanısı için biyoçip ve ELISA yönteminin uyumluluğu.....	81
Çizelge 4.4. Kronik pruritus grubunda olası OBH olarak DH düşünülen hastaların özellikleri.....	82
Çizelge 4.5. Etyolojide otoimmün büllü hastalık (OBH) yer alabileceği düşünülen hastalar ve almayan hastaların yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süreleri, 12 maddede kaşıntı şiddeti özelliklerinin karşılaştırılması.....	83

Çizelge 4.6. Prurigo nodularis benzeri BP tanısı konulan hastaların özellikleri.....	87
Çizelge 4.7. Maymun özefagusunun tanıda uyumluluğu.....	87
Çizelge 4.8. Biyoçipte BP 180'in tanıda uyumluluğu.....	88
Çizelge 4.9. Tuzla ayrıştırılmış deri testinin tanıda uyumluluğu.....	88
Çizelge 4.10. Biyoçipte BP 230'un tanıda uyumluluğu.....	88
Çizelge 4.11. ELISA'nın tanıda uyumluluğu.....	88
Çizelge 4.12. Olası DH olan kliniği DH ile uyumlu prurigo nodularisli hastalarda özellikler.....	89

1.GİRİŞ

Kronik pruritus 6 haftadan uzun süren pruritus olarak tanımlanmakta olup etyolojide birçok dermatolojik, sistemik, nörolojik ve psikiyatrik hastalık yer alabilmektedir (1). Kronik yaygın pruritus, hastaların yaşam kalitesini önemli oranda olumsuz etkileyen bir semptom olup günlük pratikte de dermatologların en sık gördüğü hastalık gruplarından birini oluşturmaktadır. Patofizyolojisindeki karmaşık mekanizmaların tam olarak aydınlatılamaması, etyolojide yer alabilen hastalıkların çeşitliliği ve eşlik edebilen komorbiditeler nedeniyle kronik pruritusun yönetimi zor olabilmektedir. Epidermis veya dermoepidermal bileşkenin (DEB) yapısal proteinlerine karşı otoantikor gelişimi ile karakterize nadir bir hastalık grubu olan otoimmün büllü hastalıklar (OBH) kronik pruritus etyolojisinde yer alabilmektedir. Büllöz pemfigoid (BP) ve dermatitis herpetiformis (DH) kronik pruritus ve prurigo nodularise yol açan OBH grubu hastalıkların başında gelmektedir. Nadir görülmekle birlikte önemli morbiditeye yol açan bu hastalıkların erken tanınması kronik pruritusun yönetimi ve dolayısıyla hastanın yaşam kalitesine olumlu etkisi açısından büyük önem taşımaktadır.

Mozaik tabanlı indirekt immünfloresan (İİF) biyoçip yöntemi tek bir serum numunesinden farklı OBH alt tipleri arasında ayırıcı tanı sağlamak amacıyla son yıllarda geliştirilen bir yöntemdir. Biyoçip tekniğinde tek bir inkübasyon alanında ayrı pencerelerde çoklu antijenik yapılar bulunmakta olup bu durum birden fazla OBH otoantikorumun eş zamanlı olarak tespitine olanak sağlar (2,3). Daha önce biyoçip yönteminin pemfigus ve BP tanısındaki yeri çeşitli çalışmalarda incelenmiş ve bu grup hastalıkların tanısında değerli, zaman tasarrufu sağlayan, maliyet etkin bir yöntem olarak bulunmuştur (3-9). Bildiğimiz kadarıyla kronik yaygın pruritus ve prurigo nodularis etyolojisinde yer alabilecek OBH grubu hastalıkların tanısında biyoçipin yerinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. DH tanısında biyoçipin yerini araştıran bir çalışma bulunmakla beraber bu çalışmadaki hasta sayısı oldukça kısıtlıdır (10).

Bu araştırmanın amacı kronik yaygın pruritus ve prurigo nodularis klinik tablosuyla başvuran hastalarda biyoçip yönteminin etyolojik tanı ve ayırıcı tanıdaki değerini saptamaktır.



1. GENEL BİLGİLER

2.1. Pruritus

Pruritus veya kaşıntı kaşıma ve/veya deriyi ovma isteği uyandıran duyu olarak tanımlanmaktadır. Hastalar sadece kaşınmakla kalmaz; aynı zamanda deriyi değişik aletler ile ovalarlar, sıkıştırırlar veya kazırlar (*scraping fiilinin karşılığı olarak*). Bu hareketler de kaşınma tanımının içinde kullanılabilmektedir (1).

Uluslararası Kaşıntı Çalışma Grubu'na göre kronik pruritus (KP) 6 hafta veya daha uzun süren pruritus olarak tanımlanmaktadır (11). Bu, tanısız bir araştırma yapılması kararını kolaylaştırmak için klinisyenler tarafından tanımlanan pratik bir ayrımdır. Bazı durumlarda pruritus, altta yatan hastalığın teşhisinden yıllarca önce gelebilir (uyarıcı pruritus); diğerlerinde ise Hodgkin lenfoma gibi neoplastik bir hastalığın erken belirtisidir (paraneoplastik hastalık). Tespit edilmiş altta yatan bir hastalığı bulunmayan hastalarda, “bilinmeyen kökenli kaşıntı” veya “nedeni saptanamamış kaşıntı” terimi kullanılmaktadır (1). Uluslararası Kaşıntı Çalışma Grubu'na göre pruritus 3 gruba ayrılmaktadır (11):

1. Pruritus primer olarak inflame deride görülür
2. Normal görünümlü deride kaşıntı vardır
3. Kaşımaya sekonder ekskoriasyonlar vardır

Bu sınıflamaya göre, KP etyolojik olarak “dermatolojik”, “sistemik”, “nörolojik”, “somatoform”, “karışık kökenli” ve “diğerleri” olarak sınıflandırılabilir (11). Yaygın idiopatik pruritus ise primer döküntü ile ilişkili olmayıp büyük alanları etkileyebilir ve uzun süre devam edebilir. Önemli olarak jeneralize pruritus sıklıkla sistemik hastalığın primer bulgusu da olabilmektedir (12).

2.1.1. Epidemiyoloji

KP prevalansına ilişkin veriler çok sınırlıdır. KP prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (13) ancak epidemiyolojik çalışmalar eksiktir. Son araştırmalar, genel yetişkin popülasyonunda KP sıklığının % 13.5 civarında olduğunu (14,15) ve malignite taraması için başvuran kişilerde % 16.8 olduğunu göstermektedir (16).

Alman populasyonlu bir kesitsel çalışmada 12 aylık KP prevalansı % 16.4 ve yaşam boyu prevalansı % 22.0 olarak bulunmuştur (14). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, 12 aylık kümülatif KP insidansı % 7 olarak bulunmuş ve pruritus yüksek yaşla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli analizde dermatit, kserozis kutis, astım, karaciğer hastalığı, yüksek vücut kitle indeksi ve yüksek anksiyete skorlarının KP prevalansının belirleyicisi olduğu bulunmuştur (15). Birinci basamakta pruritus sıklığını sadece birkaç çalışma ele almıştır. Avustralya'daki BEACH programına göre pruritus, perianal, periorbital veya kulak çevresi pruritusu hariç konsültasyonların % 0.6'sı için ilk şikayettir (17). İngiltere'de, genel uygulamadan dördüncü ulusal morbidite istatistiği çalışması 1991/1992'de 502.493 hasta (%1 İngiltere ve Galler örneği) ile yürütülmüştür ve 468.042 kişi\yıl riskine yol açmıştır. Kaşıntı ve ilgili durumlar konsültasyonların %1.04'ünde (erkek % 0,73; kadın % 1,33) saptanmıştır (18). 1999-2000 yıllarındaki SESAM2 çalışmasında Almanya ve Hollanda'da pruritusun 1. basamakta konsültasyon için bir neden olarak prevalansı tüm konsültasyonların yaklaşık % 0,7'sini oluşturduğu tesbit edilmiştir, bunların çoğuysa deri hastalığı tanısı ile sonuçlanmıştır (19).

2.1.2. Pruritusun Nörofizyolojisi

Kaşıntı duyusunun oluşması ve algılanmasında yer alan mekanizmaların karışık olmasından dolayı patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır (20). Yine de son iki dekada sinirbilim ve moleküler biyoloji alanlarında ortaya konan veriler pruritus patofizyoloji konusunda yardımcı olabilmektedir (20).

Pruritus ve Ağrı

Önceki dönemlerde kaşıntı duyumu ağrı iletisi ile ilişkilendirilmiş; ağrıya yol açamayacak şiddette, daha hafif uyaranlar ile ağrı yerine kaşıntının algılanacağı düşünülmüştür (21). Ancak bu iki duyumu birbirinden ayıran özellikler bulunmaktadır. İnsan vücuduna yönelik tehlikelere karşı en önemli bir uyarı sinyali olan akut ağrıya verilen yanıt kaçma/kaçınma davranışı iken kaşıntı duyumuna verilen yanıt kaşıntı olan alana yönelerek ağrılı da olabilen kaşıma davranışını gerçekleştirmektir. Bu teori intensite teorisi olarak adlandırılmıştır (22,23). Ağrı vücutta yaygın yerleşmiş reseptörler aracılığı ile tüm organlardan

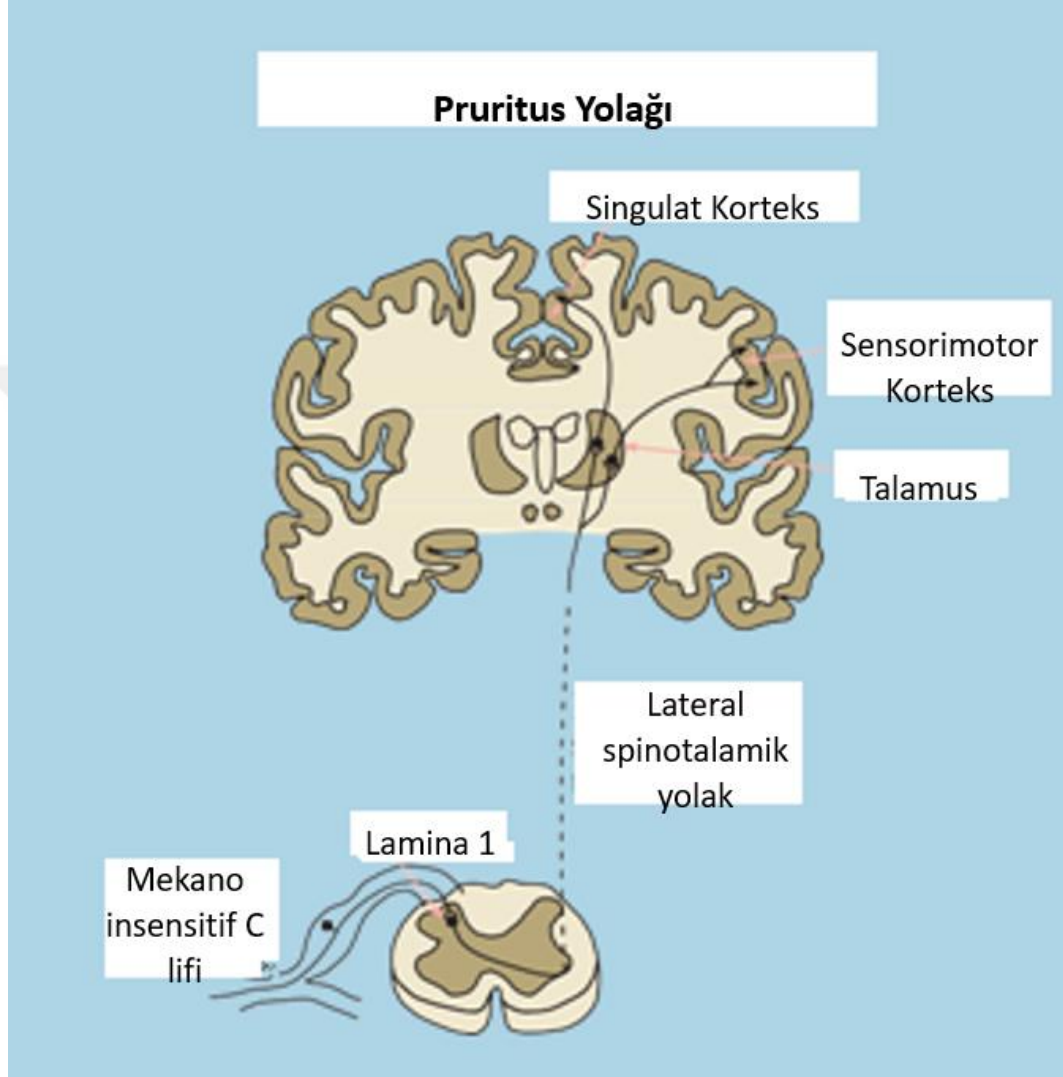
kaynaklanabilirken kaşıntı yalnızca deri ve ilişkili mukozalara sınırlı bir duyumdur. Ağrıyı baskılayan opioidlerin kaşıntıyı ise şiddetlendirici özelliği vardır. Ağrılı uyaranlar ile pruritusun baskılandığı da gösterilmiştir (20). Kaşıntı duyumunun kendine ait ayrı bir yolağı olduğu hipotezi özgüllük teorisi olarak adlandırılmıştır (24). Sun ve ark. (25) 2009'da fare modelinde gastrin salıcı peptid (GRP) reseptörü bulunan nöronların inhibe edilmesiye ağrı duyumunda bir kayıp olmaksızın pruritusun engellenebildiğini göstermişlerdir. Son 2 dekada kaşıntının kendine ait bir yolağı olduğuna dair kanıtlar bulunmakla birlikte bazı araştırmacılar tarafından intensite teorisinin tamamıyla terk edilmemesi gerektiği ve araştırmaların intensite ve lokalizasyon başlığı altında devam etmesi gerektiği de öne sürülmektedir (20). Sikand ve ark. (26) tarafından yapılan bir çalışmada araştırmacılar önce deriye kolayca penetre olan kadife fasulye (*mucuna pruriens*) spiküllerindeki yoğun kaşıntı tetikleyicisi mukunaini ısı ile inaktive etmişler, sonrasında bu spikülleri kapsaisin ve histamine bulayarak deriye temas ettirmişlerdir. 1-3 µm çaplı spiküllerin epidermise 200 µm kadar girmesi sonucunda hem kapsaisin hem de histamin ile şiddetli kaşıntı ortaya çıkmıştır. Deri içerisine enjekte edildiğinde kapsaisinin ağrıya neden olduğu, histamine bağlı gelişen angioödem tablosunda da kaşıntı yerine ağrı ve sızı gibi duyumların belirgin olduğu hatırlandığında aynı medyatöre bağlı olarak ortaya çıkacak farklı yanıtları yani ağrı mı kaşıntı mı olacağını belirleyenin uyaranın derideki lokalizasyonu olabileceği düşünülebilmektedir (26,27).

Pruritus Yolağı

Pruritojen bir tetikleyici ile mediatör salınımı başlar ve bu mediatörler deride epidermiste serbest sinir uçlarını veya dermoepidermal bileşkedeki pruritus reseptörlerini uyarak pruritus sinyalini başlatır (28,29). Pruritus sinyalini taşıyan bu nöronlar pruriseptör olarak adlandırılmaktadır ve iletilen sinyaller sinyal spinal arka boynuz ve trigeminal gangliyonda sekonder duyuşal nöronlara aktarılır. Sinyal iletimi sırasında internöron adı verilen bazı nöronlar pruritus sinyalini azaltabilir veya artırabilir (30,31). Bunların devamında talamustan beynin santral sulkusunun arka kısmında bulunan primer somatosensoriyel kortekse iletilmektedir (**Şekil 1.1**). Somatosensoriyel homunkulusu da sergileyen bu bölgenin pruritik uyaranın hem

şiddetinin hem de lokalizasyonunun kodlanmasında görev üstlendiği düşünülmektedir (32).

Şekil 1.1. Pruritus Yolağı (Wallengren'den, 28)



Tetikleyiciler, Mediyatörler ve Reseptörler

Pruritusu tetiklediği bilinen çeşitli eksojen faktörler arasında bazı mikroorganizmalar, parazitler ve bitkiler ile deri yüzeyinden farklı pH, nem ve ısıya sahip olan diğer iritanlar yer almaktadır (29,33,34). Çeşitli çalışmalarda endojen pruritojenler ile nöronlar, keratinositler ve immun sistem hücrelerinden pruritus medyatörlerinin salındığı gösterilmiştir (34). Serotonin, proteazlar, bradikinin, asetil kolin, interlökinler, P maddesi, kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP), sinir büyüme faktörü (NGF), beyin natriüretik peptidi (BNP), glutamat, gastrin salıcı

peptid (GRP), opioid peptidler, araşidonik asit metabolitleri olan eikozanoidler ve kanabinoidler ile trombosit aktive edici faktör (PAF) pruritus mediatörüdür (34). Pruritus mediatörleri arasında en çok bilinen histamin olmakla birlikte histamin tüm pruritik olaylarda aracı değildir (20). Genelde Lewis'in üçlü yanıtında ve ürtikerde olduğu gibi eritem ve ödemin eşlik ettiği akut pruritusun mediyatörüdür (34). Proteazlar ile aktive olan reseptörlerden (PAR) pruritus iletiminde rolü gösterilmiş olanlar PAR1, PAR2 ve PAR4'tür. Bu reseptörleri uyaran endojen proteazlar arasında mast hücrelerinden salınan triptaz ve kimaz, keratinositlerden salınan kallikreinler, antijen sunucu hücrelerden salınan katepsin sayılabilir (35). İmmun sistemin sinyal molekülleri olan interlökinlerinden interlökin (IL)-2 ve IL-6'nın histamin aracılı pruritusun ortaya çıkışında rol oynadığı, Th2 hücrelerden salınan IL-4, IL-6 ve IL-13'ün nöropeptidler ve proteazlar aracılığıyla pruritus gelişimine katkıda bulundukları gösterilmiştir (36).

Morfin başta olmak üzere opioidlerin histaminden bağımsız olarak santral sinir sistemini uyarak şiddetli ve yaygın pruritusa yol açtıkları bilinmektedir. Hem periferik hem de santral sinir sistemi üzerinde etkileri olan opioid peptidlerden endojen olanlar endorfinler, enkefalinler, dinorfinler, endomorfinler ve noziseptin olup etkilerini μ , κ , ve δ reseptörler aracılığı ile gösterirler. Pruritusu duyumunu μ reseptör (MOR) agonistlerinin aktive ettiği, κ reseptör (KOR) agonistlerinin ise inhibe ettikleri gösterilmiştir. Özellikle santral sinir sisteminde gerçekleşen bu antagonistik ilişkiden faydalanarak MOR antagonisti veya KOR agonisti özellikli antipruritik sağıltım ajanlarının geliştirilmesi hedeflenmiştir. Araşidonik asit türevi olan kanabinoidlerin de santral sinir sisteminde gösterilmiş olan reseptörleri aracılığıyla endojen endorfinlerin etkilerini potansiyelize ettikleri, böylelikle pruritus duyumunun hissedilmesine dolaylı yoldan katkıları olduğu bildirilmiştir (36).

Sitokin reseptörleri, toll benzeri reseptörler (TLR) ve G proteini ile eşleşmiş reseptörler (GPCR) pruritojen maddeler ile aktive olabilen reseptörlerdir (20). Bu reseptörler hücre membranında yer alan geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları aracılığı ile sodyum kanallarının aktive olmasını sağlayarak pruritus iletimini yönlendirirler (34). Bu reseptörler arasında histamin ve diğer pruritojen maddeler

tarafından en çok aktive edilen reseptör GPCR'dir. Sitokin reseptörleri arasında pruritus ile en çok ilişkili reseptör IL 31 reseptörüdür (34,36).

Santral ve Periferik Sensitizasyon

Santral ve periferik sensitizasyon uzun süreli kronik pruritojen maruziyeti sonrası gelişmekte olup hiperkinezi ve allokinezi oluşumundan sorumludur (20). Normal şartlarda pruritusa neden olmayacak özellikte uyaranlar ile pruritusun ortaya çıkması hiperknezi, pruritik uyaran abartılı pruritus yanıtı alloknezi olarak adlandırılmaktadır (37). Periferik sensitizasyonda bradikinin, nörotrofinler ve prostoglandinler gibi inflamatuvar medyatörlere uzun süreli maruz kalan periferik sinirlerdeki reseptörlerin pruritus eşiğinde azalma olduğu gösterilmiştir. Kronik inflamasyona bağlı olarak periferik sinirlerde tomurcuklanma şeklinde morfolojik değişiklikler ortaya çıktığı gösterilmiş olup bunun da kronik pruritusu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Santral sensitizasyonda ise sekonder duyuşal nöron ve ilerisindeki santral sinir sistemi elemanlarında bir duyarlanma söz konusudur. Sekonder nöronları normal şartlarda aktive etmeyecek olan uyaranlara sürekli maruziyet sonucunda uyarılabilir hale gelen santral sinir sisteminde pruritus ortaya çıkabilmektedir (38). Sıklıkla santral sensitizasyon ile ilişkilendirilen özel bir pruritus formu nöropatik pruritustur (39).

2.1.3. Klinik Tipleri

Kronik pruritus primer deri lezyonu olan hastalarda veya primer deri lezyonu olmaksızın sistemik, nörolojik, psikiyatrik/ psikosomatik hastalığı olanlarda sık görülen bir semptomdur (11). Primer deri lezyonunun olmadığı hastalarda deri normal olarak görülebilir veya kaşımaya sekonder ekzoriyasyonlar mevcut olabilir. Kronik ve şiddetli hastalarda prurigo nodularis lezyonları oluşmaktadır (40).

Sistemik Hastalıklarda Kronik Pruritus

Yaygın kronik pruritus etyolojisinde yer alabilen durumlar arasında metabolik hastalıklar (Kronik renal yetmezlik, kolestazın eşlik ettiği veya etmediği karaciğer patolojileri), enfeksiyonlar [(Hepatit C, insan immün yetmezlik virüsü (HIV)], hematolojik patolojiler (Demir eksikliği, polistemia vera), endokrin hastalıklar

(Diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları), paraneoplastik durumlar (Lenfoma ve solid organ tümörleri) bulunmaktadır (41).

Üremik Pruritus

Pruritus ile ilişkili tüm sistemik hastalıklar arasında böbrek yetmezliği muhtemelen en yaygın altta yatan patolojidir. Üremik pruritus terminal böbrek hastalığı hastalarında sık görülen komplikasyonlardan biridir ve akut böbrek yetmezliğinde mevcut değildir. Pruritus periton diyalizi veya hemodiyalize giren hastaların %50 ile 90'ını etkiler. Semptomlar genellikle diyalizin başlamasından yaklaşık altı ay sonra başlar ve lokalize ve hafif formdan jeneralize ve şiddetli forma kadar değişebilir (42). Üremik pruritusun altında yatan mekanizma, kserozis, sekonder hiperparatiroidizm, hipervitaminoz A, periferik nöropati ve nörolojik değişiklikler, inflamasyon, anormal mast hücre proliferasyonu ve hemodiyaliz hastalarında görülen yüksek serotonin konsantrasyon seviyelerine veya bunların bir kombinasyonuna bağlı görünmektedir. Bununla birlikte, mevcut veriler immün ve opioiderjik sistemlerin merkezi rolüne işaret etmektedir (43). Kseroz veya kuru deri, diyaliz tedavisi gören hastalarda en sık görülen dermatolojik belirtilerdir (44). Son dönem böbrek hastalığı pruritusunun klinik özellikleri değişkendir. Hastaların üçte ikisinde pruritus jeneralize iken kalan hastalarda ağırlıklı olarak sırt, yüz ve koldaki arteriyovenöz fistülü etkilemektedir. Pruritus sabit veya aralıklı olabilir ve genellikle geceleri en yoğundur (45). Üremi özellikle yaz aylarında pruritusun ciddi ataklarına sebep olur ve bazı hastalar diyaliz sırasında veya hemen sonrasında pruritus olduğunu bildirmektedir (46).

Hepatojenik Pruritus

Pruritus karaciğer hastalığı ve kolestaz hastalarında sık görülen bir semptomdur. Sarılık hastalarının yaklaşık % 20 ile 25'inde görülür (47). İntrahepatik kolestazda ekstrahepatik kolestazdan daha sık görülmektedir. Primer sklerozan kolanjit (PSK) hastalarının yaklaşık % 80'i kaşıntıdan şikayet eder ve hastaların % 50'sinde başlangıç semptomu olarak ortaya çıkar. Pruritus PSK'ye erken tanı konulması için klinik bir gösterge olabilir. Karaciğer hasarı olan veya olmayan kolestatik pruritus, oral kontraseptiflerin, fenotiyazinlerin, tolbutamid, anabolik steroidlerin ve diğer ilaçların kullanımı sonrası görülebilmektedir.

Tedavinin başlamasından haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir (48). Karaciğer hastalığındaki pruritus uyku yoksunluğuna yol açmakta ciddi olabilir ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir olumsuz etkiye sahip olabilir; kalıcı olduğunda karaciğer yetmezliği olmasa bile karaciğer nakli için bir endikasyon oluşturur (49). Kolestatik pruritus geceleri daha şiddetlidir, el, ayaklar ve giysiler ile temas eden yerlerde daha sık görülmektedir. Ancak jeneralize de olabilmektedir. Diğer pruritus sebeplerinin aksine kaşımak şikayetleri hafifletmez (50,51).

Paraneoplastik Pruritus

Paraneoplastik pruritus malignitenin seyri veya klinik bulgularından önce ortaya çıkabilen pruritustur. Neoplastik kitlenin basıncı veya invazyonundan kaynaklanmaz ve tümörün çıkarılmasından sonra düzelmektedir. Yaygın bir fenomen olarak kabul edilmesine rağmen kronik pruritusu olan hastaların sadece %10'undan azında malign hastalık tespit edilebilir. Lenfoma ve lösemi en sık malignitelerdir (52). Kalıcı ve yaygın kaşıntılarda hodgkin lenfoma, lösemi, polisitemi vera ve multipl miyelom düşünülmelidir (53). Paraneoplastik pruritus bazı araştırmacıların pruritusun Hodgkin hastalığının B semptomu olarak görülmesi gerektiğini öne sürdüğü sıklıkta meydana gelmektedir. Kaşıntının yıllardır Hodgkin lenfomanın en sık görülen belirtisi olduğu bilinmektedir ve hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Yaygın pruritus genellikle Hodgkin lenfomanın ilk teşhisi konmadan aylar hatta yıllar önce ortaya çıkar. Pruritus daha önce sağlıklı bir hastada gizli Hodgkin hastalığının tespiti için önemli bir gösterge olabilir (54). Yeni yapılan araştırmalar Hodgkin lenfoma ve ağır pruritus olan mikozis fungoidesli hastaların tedaviye benzer evredeki pruritik olmayan hastalara göre daha düşük yanıt verdiğini göstermektedir. Hodgkin lenfoma hastalarında kaşıntı, bu hastalar genellikle daha agresif hastalık geçirdiğinden prognostik bir öneme sahip olabilir (55).

Pruritus ayrıca akciğer, kolon, beyin ve meme ve mide tümörleri, adenokarsinom veya prostat ve larinks tümörleri gibi farklı organların skuamöz hücreli karsinomları gibi solid tümörlerde paraneoplastik bir bulgu olarak görülebilmektedir.

Hematolojik Pruritus

Demir eksikliği ve polistemia vera pruritusa yol açabilen hematolojik hastalıklardır. Aneminin eşlik ettiği veya etmediği demir eksikliği yaygın pruritusun bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Özellikle yaşlı erkeklerde, demir eksikliği olan yaygın pruritus, serum ferritini, demir dışkı gizli kanı ve idrar tahlili yapmanın en kısa sürede yapılması zorunluluğunu öne süren bir uyarıdır. Demir eksikliğine bağlı pruritus demir replasman tedavisine yanıt verir. Hemogloblin düzeyi normale döndükten sonra 3 ay daha tedaviye devam edilmelidir (56). Polistemia rubra veralı hastaların %30 ile 50'sinde pruritus görülür. Pruritus, genellikle herhangi bir sıcaklıkta banyo veya duş sırasında suyla temas yoluyla, ancak daha az sıklıkta soğuk suyla temas yoluyla karakteristik olarak artırılabilir. Polistemia veralı hastalarda su ile temasın kaşıntıyı tetiklemenin tek yolu olmayıp egzersizden sonra terleme, alkol tüketimi ve sıcaklıktaki ani değişim de pruritusa yol açabilmektedir. Kaşıntı, tanıdan birkaç yıl önce oluşabilmektedir. Kaşıntı o kadar şiddetli olabilir ki hastalar banyo yapmayı reddederler ve çoğu hasta pruritusun polistemia veranın en sıkıntılı yönü olduğuna inanır (57). Bu hastalıkta ekstremitelerin proksimalinin dorsal tarafı, interskapular alan, göğüs ve karın daha sık etkilenen alanlardır (58).

Endokrin Hastalıklar

Pruritus, tirotoksikozlu hastaların %4-11'inde, özellikle uzun süreli, tedavi edilmeyen Graves hastalığında görülür. Hipertiroidizm ile ilişkili pruritus da bazı durumlarda kolestatik sarılık nedeniyle ortaya çıkabilir (59). Miksödem ve hipotiroidizm ile ilişkili pruritus nadirdir ve hastaların %80-90'ında görülen deri kuruması ile ilişkili olabilir. Bu kaşıntı nemlendiricilere ve tiroid hormon replasmanına cevap verir (60).

Anormal paratiroid bezi aktivitesi genellikle pruritusa neden olabilen kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkmaktadır (61). Kaşıntı ve serum paratiroid hormon düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen, subtotal paratiroidektomi bazı hastalarda pruritusun dramatik bir şekilde düzelmesine neden olabilir.

Diyabetes mellitusta jeneralize pruritus çok nadirdir ancak perianal / genital bölgedeki lokalize pruritus, Candida albicans veya dermatofit enfeksiyonu nedeniyle diabetik kadınlarda daha sık görülmektedir ve böbrek yetmezliği,

anhidrozu ile otonom fonksiyon bozukluğu veya diyabetik nöropati nedeniyle metabolik anormalliklerin bu durumdan sorumlu olup olmadığı açıktır (62).

Enfeksiyonlar

Birçok enfeksiyon pruritus ile ilişkilendirilmiştir ancak çok azının herhangi bir karakteristik deri lezyonu olmadan kronik genelleşmiş pruritusa neden olduğu düşünülmektedir.

Hepatit C Enfeksiyonu

Hepatit C virüsü (HCV) ile enfeksiyon tipik olarak kronik karaciğer hastalıkları ve hepatit ile sonuçlanır; bununla birlikte, böbrek hastalıkları, otoimmün hastalıklar, hematolojik hastalıklar ve dermatolojik durumlar gibi birçok ekstrahepatik bulgularla da ilişkilidir (63). Lebovics ve ark. (64) kronik HCV hastalarında kolestaz olmayan pruritusun nadir görülen bir fenomen olmadığını göstermiştir. Bu çalışmalar çeşitli müdahalelere rağmen tedaviye yeterli cevap verilmemesi ve pruritusun kronik hepatit hastalarında tekrarlayan seyri sebebi ile pruritus için kolestatik karaciğer hastalığından farklı bir patogeneze olabileceğini öne sürmektedir (64,65,66). Lebovics ve ark. (64) kronik HCV'li 175 hastayı inceleyerek refrakter kronik jeneralize prurituslu 9 hastayı (% 5,1) hastayı saptamış olup bu hastalar altta yatan hastalık olmadan derilerinde ekssoriasyon ve likenifikasyon bulguları göstermiştir.

Kronik jeneralize prurituslu hastalarda HCV enfeksiyonunun görülme oranı üzerine bazı çalışmalar vardır. Bir çalışmada 140 kronik jeneralize pruritus vakasını kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve her iki grupta sadece 1 hastanın HCV için pozitif olduğunu göstermiş olup bu oran yakındaki bölgelerde genel popülasyonda HCV enfeksiyonu insidansı ile aynı bulunmuştur. Hiçbir risk faktörü bulunmadığında kronik jeneralize prurituslu hastalarda HCV testinin gerekli olmadığı belirtilmiştir (67). Aydınöz ve ark. (68) kronik jeneralize prurituslu 50 hastayı araştırmış ve HCV pozitif olan sadece iki (%4) hasta bulmuş olup bu oran genel popülasyondan hafifçe yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, her iki çalışmada da o bölgenin HCV insidansı ile karşılaştırıldığında, çalışmalarının popülasyonu küçük bir oranda görünmektedir.

Kronik jeneralize pruritusta kronik hepatit C'nin patogenezdaki yeri ve insidansı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır ve kronik jeneralize pruritusta hastalarda HCV taraması ihtiyacını değerlendirmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, klinisyenlerin kronik jeneralize pruritusta HCV'nin olası rolünün farkında olmaları önerilmektedir.

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ve Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)

Kronik pruritus yüksek aktif antiretroviral tedavi (HAART) ve kombinasyon antiretroviral tedavi yeni döneminde bile, HIV hastalarında yaygın bir semptom olmuştur. 2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, HIV ile enfekte 201 hastada % 45 prevalans oranı bildirilmiş olup bu oran İspanya'da 2003 yılında 303 HIV bulaşmış hasta üzerinde yapılan bir çalışma ile belgelenen % 31'e yakın bir orandır (69,70). HIV ile enfekte olan hastada pruritusun birçok nedeni bulunmaktadır. Birçok primer deri hastalığı (Kseroz, atopik dermatit, seboreik dermatit, psöriazis, uyuz gibi enfestasyonlar ve dermatofit enfeksiyonları gibi) pruritusun etiyolojisinde rol oynayabilmekte veya alevlenmesine, relapsına, altta yatan deri hastalığının daha da şiddetlenmesine sebep olabilmektedir. Kronik pruritus, HIV ile enfekte hastalarda gözlenebilen (örneğin lenfomalar, kronik böbrek hastalıkları, diyabetes mellitus ve diğer endokrinopatiler, kolestaz gibi hepatik hastalıklar ve ilaç reaksiyonları) sistemik bozukluklarla da ilişkilendirilebilir (71). Shapiro ve ark. (72) kronik jeneralize pruritusun 65 yaşında bir hastada erken HIV enfeksiyonunun ilk bulgusu olduğunu göstermiştir. Hastaya, giderek kötüleşen pruritus başlangıcından yaklaşık 1 yıl sonra HIV tanısı konulmuştur. Etiyolojisi belirlenememiş kronik jeneralize pruritus tanılı hastalarda HIV'in düşünülmesi gerekmektedir. Ayrıca HIV ile enfekte hastalarda pruritus, altta yatan bir neden açısından değerlendirilmeli ve pruritusun yan etkileri buna göre tedavi edilmelidir. Bunun yanı sıra yoğun pruritus HIV / AIDS hastalarında agresif ve ilerlemiş hastalık durumunun bir göstergesi olabilmektedir (72).

İlaçlar

Deri lezyonları olmayan ilaca bağlı pruritus, advers kutanöz reaksiyonların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (**Çizelge 1.1**). Neredeyse her ilaç pruritus meydana

getirebilir (73). Bazıları akut pruritus ile birlikte ürtikeryal veya morbilliform döküntülere neden olabilir. Ayrıca ilaca bağlı hepatotoksisite veya kolestazın yanı sıra, kseroz, fotoalerji ve fototoksisiteye neden olan ilaçlar normal deri üzerinde kronik pruritusa yol açabilir (74). Deride artmış pruritogen salınımı (histamin, serotonin, nöropeptitler), nörolojik değişiklikler ve nöronal birikimi patogeneizde rol oynayabilse de ilaca bağlı pruritusun sebebi tam olarak bilinmemektedir (75).

Çizelge 1.1. Döküntü Yapmadan Kronik Pruritusa Yol Açabilen İlaçlar

Döküntüsüz Kronik Pruritusa İlişkili İlaçlar	
ACE inhibitörleri	• Kaptopril • Enalapril • Lisinopril
Antiaritmik ilaçlar	• Amiodaron • Disopyramide • Flecainide
Antibiyotikler	• Amoksisilin • Ampisilin • Sefotaksim • Seftriakson • Kloramfenikol • Siprofloksasin • Klaritromisin • Klindamisin • Cotrimoxazol • Eritromisin • Gentamisin • Metronidazol • Minosiklin • Ofloksasin • Penisilin • Tetrasiklin
Antidepresanlar	• Amitriptilin • Sitalopram • Klomipramin • Desipramin • Doksepin

	• Fluoksetin • Fluvoksamin • İmipramin • Lityum • Maprotilin • Mirtazapin • Nortriptilin • Paroksetin • Sertralin
Antidiyabetikler	• Glimepiride • Metformin • Tolbutamid
Antihipertansifler	• Klonidin • Doksazosin • Hidralazin • Metildopa • Minoksidil • Prazosin • Reserpin
Antikonvülzanlar	• Karbamazepin • Klonazepam • Gabapentin • Lamotrigin • Fenobarbital • Fenitoin • Topiramet • Valproik asit
Antiinflatuar İlaçlar	• Asetilsalisilik asit • Selekoksib • Diklofenak • İbuprofen • İndometasin • Ketoprofen • Naproksen • Piroksikam
Anjiyotensin 2 antagonistleri	• İrbesartan • Telmisartan

	• Valsartan
Beta blokerler	• Asebutolol • Atenolol • Bisoprolol • Metoprolol • Nadolol • Pindolol • Propranolol
Bronkodilatörler, Mukolitik Ajanlar, Solunum Uyarıcı İlaç	• Aminofilin • Doksapram • İpratropium bromür • Salmeterol • Terbutalin
Kalsiyum Antagonistleri	• Amlodipin • Diltiazem • Felodipin • İsradipin • Nifedipin • Nimodipin • Nisoldipin • Verapamil
Diüretikler	• Amilorid • Furosemid • Hidroklorotiyazid • Spironolakton • Triamteren
Hormonlar	• Klomifen, • Danazol, • Oral kontraseptifler, • Östrojen, • Progesteron, • Steroidler, • Testosteron ve türevleri, • Tamoksifen
İmmüsupresif İlaçlar	• Siklofosfamid • Siklosporin • Metotreksat

	• Mikofenolat mofetil • Takrolimus • Talidomid
Antilipid İlaçlar	• Klorfibrate • Fenofibrate • Fluvastatin • Lovastatin • Pravastatin • Simvastatin
Nöroleptikler	• Klorpromazin • Haloperidol • Risperidon
Plazma Genişleticiler, Kan Takviye İlaçları	• Hidroksietil nişasta • Pentoksifilin
Trankilizan İlaçlar	• Alprazolam • Chlordiazepoksid • Lorazepam • Oxazepam • Prazepam
Ürostatik İlaçlar	• Allopurinol • Kolşisin • Probenesid • Tiopronine

Somatik ve Psikiyatrik Komorbidite

Kronik kaşıntı hastalarında dermatoloji hastalarından yüksek psikiyatrik hastalık insidansı (%70) tanımlanmıştır (76). Ayrıca, özellikle sosyal desteğin olmadığı yerlerde, olumsuz yaşam olaylarının kaşıntının ortaya çıkması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77). Bununla birlikte, psikiyatrik hastalıklar veya olumsuz yaşam olayları kendi başlarına psikojen pruritus tanısını oluşturmamalıdır. Kaşıntı oluşumunun bir veya birkaç yaşam olayı ile süre olarak ilişkisi ve pruritusta psikotrop ilaçlar veya psikoterapilerle iyileşme bu yönde bir tanıyı doğrulayabilmektedir (78). Psikojenik pruritusta özellikle skalp ve yüzde kaşıntı sık görülmektedir. Antidepresanlar skalp pruritusunda başarılı bir tedavi olarak

tanımlanmıştır. Yapılan bir araştırmada 139 kronik prurituslu hastanın 23'ünde (%22) psikiyatrik hastalık tesbit edilmiştir (79). Başka bir araştırmada ise bu oran %70 olarak bulunmuştur (76). Bu oranlar hastanede yatan psikiyatri hastalarda pruritus görülme oranı olan %32 ile 42 ile uyumludur (80,81).

2.1.4. Özel Hasta Grupları

Yaşlılarda Kronik Pruritus

Yaşlılarda pruritusu araştıran az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bir araştırmada yaşlılarda kutanöz şikayetler arasında en sık pruritus bulunmakta olup tüm şikayetlerin % 29'unu oluşturmuştur (82). Türkiye'de 4.099 yaşlı hastada yapılan bir araştırmada pruritusun en sık görülen deri semptomu olduğu ve hastaların %11.5'ini etkilediği bulunmuştur. Kadınlar (%12) erkeklerden (%11.2) daha sık etkilenmiştir. 85 yaşından büyük hastalar en yüksek prevalansı göstermiş olup (% 19.5) ve pruritus kış aylarında (% 12.8) daha sık bulunmuştur (83). Yaşlılarda KP'nin kesin mekanizmaları bilinmemektedir. Yaşlı derinin patofizyolojik değişiklikleri, stratum korneumun azalmış fonksiyonu, kserozis kutis, komorbiditeler ve çoklu ilaç kullanımının tümü etiolojiye katkıda bulunabilmektedir (84).

Gebelikte Kronik Pruritus

Gebelikte kronik pruritus prevalansını değerlendiren geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışma yoktur. Pruritus, gebelikte yaklaşık %18 oranında meydana geldiği öngörülen gebelikte önde gelen dermatolojik semptomdur (85). Gebeliğin spesifik dermatozları olan gebelik polimorfik erüpsiyonu (PEP), pemfigoid gestasyonis (PG), gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), gebeliğin atopik erüpsiyonu (GAE) olarak ortaya çıkabildiği gibi gebeliğe bağlı olarak tesadüfen diğer dermatozlar da ortaya çıkabilmekte veya önceden mevcut dermatozlar nüks edebilmektedir (85). Gebelikteki pruritus için yapılan her 5 konsültasyondan biri gebeliğin spesifik dermatozuyla ilişkili değildir. Diğer dört konsültasyonsa spesifik gebelik dermatozuyla ilişkilidir. (86).

Çocuklarda Kronik Pruritus

Çocuklarda kronik pruritus prevalansını değerlendiren epidemiyolojik çalışma yoktur. Çocuklarda kronik pruritus ayırıcı tanısında birçok hastalık bulunabilmektedir (85). Çocuklarda KP'nin sistemik nedenlerinin çoğunlukla genetik hastalıklara veya sistemik hastalıklara (Safra yolu atrezisi veya hipoplazisi, ailevi hiperbilirubinemi sendromu, polikistik böbrek hastalığı veya KBH) dayandığı ileri sürülmektedir (87). Dermatolojik hastalıklar arasında da atopik dermatit ön plana çıkmaktadır. Yapılan bir araştırmada adolesan çağda pruritus prevalansı %8.8 olarak tesbit edilmiştir (88). Pruritus stres, cinsiyet, sosyodemografik faktörler, astım, rinokonjonktivit ve egzama ile ilişkilendirilmiştir (88). Spesifik deri belirtileri olmadan ilaca bağlı pruritus çocuklarda nadir görülmektedir (89). Yetişkinlerde KP ile ilişkili yaygın ilaçlar o yaşta sınırlı kullanım nedeniyle çocuklarda küçük bir rol oynamaktadır.

2.1.5. Pruritus Şiddetinin Ölçülmesi

Pruritus şiddetinin belirlenmesi hastalık aktivitesinin takip edilmesi ve antipruritik tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Pruritus subjektif bir semptom olduğundan şiddeti direkt ölçülemez (90). Kaşıntı yoğunluğu, görsel analog skala (VAS), sayısal derecelendirme ölçeği (NRS) ve sözel derecelendirme ölçeği (VRS) gibi tek boyutlu ölçekler ve kaşıntı şiddeti ölçeği (ISS) dahil olmak üzere birçok çok boyutlu anketler kullanılarak ölçülebilir. Ancak, hiçbir yöntem tek başına altın standart olarak kabul edilmemektedir (91,92,93,94).

Kaşıntı Değerlendirme Ölçekleri

Visual Analog Scale (VAS) sol ucunun “kaşıntı yok” olarak işaretlendiği ve sağ ucunun ise “hayal edilebilecek en kötü kaşıntı” olarak işaretlendiği, 10 cm yatay ölçeğe sahip görsel bir skaladır. Hastalardan, yatay ölçekte pruritus yoğunluğuna karşılık gelen bir skor vermesi istenilmektedir. Ölçeğin sol ucundan seçilen işarete kadar olan uzunluk cm cinsinden ölçülmektedir (91).

Numeric Rating Scale (NRS) benzer bir araçtır ve kaşıntı ölçümü için onaylanmıştır (92). Hastalardan, kaşıntı yokluğunu belirten 0 ila 10 arası bir ölçekte pruritus

yoğunluğuna karşılık gelen sayısal bir puan vermeleri istenmiştir. (0 kaşıntı yok, 10 en kötü kaşıntı)

Verbal Rating Scale (VRS) farklı kaşıntı yoğunluklarını gösteren skorları 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (şiddetli), 4 (çok şiddetli) şeklinde sınıflandırmaktadır (93).

Kaşıntı şiddeti ölçeğinde (ISS) sıklık, kaşıntı tanımı, vücut yüzey alanı, kaşıntı durumuna göre kaşıntı yoğunluğu (en iyi, ortalama veya en kötü), ruh hali üzerindeki etki, cinsel arzu üzerindeki etki / fonksiyonu ve uykuya etkisi olmak üzere 7 kategori bulunmaktadır (94).

Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Pruritus yaşam kalitesi anketi (ItchyQoL) 22 adet pruritus spesifik parametreden oluşan prurituslu hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan ankettir. ItchyQoL 6 semptom, 7 işlevsel sınırlılık ve 8 duyguyu inceleyen sorulardan oluşmaktadır. Tüm sorulara verilen yanıtlar 1 (asla), 2 (nadiren), 3 (bazen), 4 (sıklıkla), 5 (her zaman) şeklinde puanlanmaktadır (95). ISS VAS, NRS ve VRS'ye göre ItchyQoL ile daha güçlü bir şekilde koreledir ve yeniden test güvenilirlik skoru daha yüksektir. Bununla birlikte ISS rutin klinik kullanım için çok zaman alıcıdır.

Pruritusun çeşitli yönlerini değerlendirecek güvenilir pruritus değerlendirme araçlarının olmaması sebebiyle pruritus yoğunluğunu, kaşınma tepkisini ve pruritusun hastanın ruh hali ve konsantrasyonu üzerindeki etkisini değerlendirecek yeni bir pruritus şiddeti anketi geliştirilmesi ve doğrulanması ihtiyacı mevcuttur. Reich ve ark. (96) mevcut kaşıntı değerlendirme araçları, hastalarla tartışma ve kronik kaşıntılı hastaların tanı ve tedavisinde kendi klinik deneyimleriyle ilgili literatürün gözden geçirilmesine dayanarak 12 madde pruritus şiddet ölçeğini oluşturmuştur. Bu anket ayrıca uluslararası pruritus çalışması forumu (IFSI) üyeleri tarafından başlatılan özel ilgi grubunun (SIG) kronik pruritusu daha iyi değerlendirmek için bir pruritus anketinde hangi alanların değerlendirileceğine yönelik bir görüş birliğine de dayandırılmıştır (97).

12 madde pruritus şiddet ölçeği kaşıntının farklı yönlerini değerlendiren 12 maddeden oluşan tek sayfalık bir araçtır. Sorular beş alanda gruplanmıştır: Pruritus

yoğunluğu (9 ve 10. soru), pruritus yaygınlığı (11. soru), pruritusun sıklığı ve süresi (1. soru), pruritusun günlük aktiviteler ve duygu durum üzerine etkisi (2, 3, 4 ve 5. soru) ve pruritusa reaktif olarak geliştirilen kaşınmanın değerlendirilmesi (6, 7, 8 ve 12. soru) Toplam puanlar 3 (minimal pruritus) ile 22 (en şiddetli pruritus) arasında değişebilmektedir (Ek 1).

12 madde pruritus şiddet ölçeği kaşıntı yoğunluğunu değerlendirmek için basit, çok boyutlu bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Anketin psikometrik özelliklerinin değerlendirilmesi, ölçümün yüksek iç tutarlılık ve geçerlilik, VAS ve yaşam kalitesi düzeyi ile anlamlı bir korelasyon ve yüksek tekrarlanabilirlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Anketteki soruların anlaşılması ve tamamlanması kolaydır ve tamamlanması oldukça kısa ve hızlıdır (genellikle 3 dakikadan az). Anket pruritusun farklı yönleri ile ilgili sorular içermektedir. Kaşıntılı hastalarda lokalizasyon, pruritusun süresi, sıklığı ve yoğunluğu, kaşınma yanıtı ve yaşam kalitesi bozukluğu hakkında veri sağlayabilmektedir. Pruritusun ilgili özellikleri hakkında önemli bilgiler sağlar ve farklı pruritus türleri arasında ayrım yapar. Kaşıntıdaki zaman içindeki değişiklikleri tespit edebilmektedir (96). VAS pruritus şiddetini belirlemek için kullanılan güvenilir bir ölçek olsa da yaşam kalitesi gibi pruritusun diğer yönlerini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte, kronik kaşıntı hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabildiğinden önemlidir. Bu nedenle, psikiyatrik komorbiditeleri, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini ve hasta memnuniyetini değerlendiren ek araçlar da kronik kaşıntı rutin bakımına alınmalıdır. Bu nedenle, etkilenen hastaların yaşam kalitesini değerlendiren çeşitli araçlar vardır. Dermatoloji yaşam kalite indeksi (DLQI) onaylanmış ve yaygın olarak kullanılan bir araçtır (98). Bununla birlikte, pruritusun hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren ölçek kullanımı zaman alıcıdır ve bazen günlük uygulamada uygulanması imkansızdır. 12 madde pruritus şiddet ölçeğinin DLQI ile anlamlı derecede korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pruritusun hastanın günlük hayatı, ruh hali ve konsantrasyonu üzerindeki etkisi hakkında sorular içermektedir. Yeni geliştirilen bu anket pruritus şiddetini ve pruritusun yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için başarılı bir şekilde kullanılabilir (96).

2.1.6. Tanısal Yönetim

Hasta Öyküsü ve Fizik Muayene

Hasta öyküsü ve fizik muayene pruritus etiyolojisinin saptanmasına ve uygun bir tedavinin belirlenmesine yardımcıdır. Hastanın öyküsündeki süre, lokalizasyon, kaşıntı süresi ve tetikleyici faktörler gibi bazı bilgiler pruritus–nedenini ortaya koymaya yardımcı olabilmektedir. Hastanın kendi öyküsünün yanı sıra aile öyküsünün de alınması gerekir. (1)

1. Kaşıntı süresi ve başlangıcı (“Kaşıntı ne zaman başladı?”):

Akut ve kronik pruritusu (6 haftadan az veya daha fazla) ayırt etmeyi sağlamaktadır.

2. Kaşıntının lokalizasyonu (“Neresi kaşınıyor?”):

Lokalize kaşıntıyı genel kaşıntıdan ayırt etmeyi sağlar.

Lokalize pruritus, inflamasyonun olduğu deri alanlarındaysa bu genellikle kaşıntılı bir dermatozla bağlıdır. İnflamasyonun eşlik etmediği deri alanındaki bir kaşıntı, özellikle asimetrik olduğunda, öncelikle nörolojik bir hastalığı işaret edebilir. (99). Sırttaki tek taraflı lokalize pruritus, notalgia paraesthetica için tipiktir. Kolların lateral kısımlarındaki kaşıntı (özellikle önkollarda) brakioradial pruritus için karakteristiktir. Ve her iki hastalık da nöropatik kökene sahiptir (100). Pruritus sistemik hastalıklara bağlı olduğunda da tipik lokalizasyonlarda ortaya çıkabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde pruritus özellikle sırt ve bacakta görülmektedir. Kolestatik pruritusta ise palmar ve plantar alanda olmaktadır. Demir eksikliğinde lokalize vulvar pruritus görülebilmektedir (1).

Jeneralize pruritus, psöriazli hastalarda olduğu gibi, inflamatuvar deri patolojisi yayılım göstermese bile kaşıntılı dermatozdan kaynaklanabilir. İlginçtir ki bir çalışmada tüm vücut pruritusu, dermatozlu hastalarda sistemik hastalıklara bağlı pruritustan daha sık bulunmuştur (101).

3.Kaşıntının Zamansal Paterni (“Aralıklı mı, sürekli mi?”):

Ya kaşıntı ya da pruritus diyelim...aynı cümle içerisinde hem pruritus hem de kaşıntı deniyor bazen

Aralıklı pruritusu devamlı pruritustan ayırt etmek için kullanılabilmektedir. Aralıklı pruritus spontan ürtikerin bir belirtisi olabilir. Faktisyel ürtikerli hastalarda pruritus aralıklı olarak görülmekte olup genellikle lokalize kaşıntı olarak başlayıp kaşıma ile yaygın hale gelebilir. Devamlı kaşıntı ise sistemik hastalıklar için tipiktir (1).

4. Kaşıntının Zamansal Paterni (“Kaşıntı ne zaman en az/en çok?”):

Pruritusun ortaya çıkma zamanını belirlemek birçok hastalık için önem taşımaktadır. Gece pruritusu üşüme, halsizlik ve B semptomları (Kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi) ile birlikte olduğunda Hodgkin lenfomayı işaret edebilmektedir. Mevsimsel pruritus özellikle kış aylarında olduğunda yaşlılarda kserotik egzema için tipiktir (1).

5.Pruritusun Başladığı Dönemde Derinin Durumu:

Hasta öyküsünde önceden var olan deri hastalıklarının tanımlanması özellikle inflame deride kaşıntı varsa çok önemlidir. Bu gibi durumlarda atopik dermatit, psöriazis veya liken planus öyküsünün olması pruritusun bilinen hastalığın alevlenmesi nedeniyle meydana geldiğini düşündürebilir. Hastalarda atopik yapı olup olmadığı her zaman sorgulanmalıdır. Sebebi bilinmeyen prurituslarda atopik yatkınlığın pruritusun açıklanabilen tek sebebi olma durumu nadir görülmemektedir. Normal görünümlü deride ortaya çıkan bir pruritus varsa sistemik, nöropatik veya psikiyatrik bir hastalık, ilaç yan etkisi, gebelik veya görünür deri değişikliğine yol açmayan bir dermatoz ön planda düşünülmelidir (1,11).

6.Tetikleyici Faktörler ile İlişki:

Fiziksel aktivite sırasında ortaya çıkan pruritus atopik dermatit, kolinerjik pruritus ve kolinerjik ürtikerden kaynaklanabilir. Sıcak bir duştan / banyodan çıktıktan sonra derinin soğuması ile tetiklenen pruritus akuajenik pruritus, polistemia vera veya kserozis kutis belirtisi olabilir. Pruritusun başlamasından önceki 12 ay içinde ilaç kullanımı ve ilaç değişimi öğrenilmelidir. Geçmiş cerrahi öyküsü ve infüzyon tedavisi olan hastalarda hidroksietil nişasta (*Hydroxy ethyl starch; HES*) olası bir neden olarak düşünülmelidir (1).

Tanısal Testler

IFSI 2007’de kaşıntılı hastalıkları sınıflandırmıştır (11). Bu sınıflamaya göre kaşıntı hastalıklı (inflamm) deride pruritus (grup 1), hastalısız (inflammasyonsuz) deride pruritus (grup 2) ve prurigo nodularis gibi ağır kronik sekonder ekskoryasyonla başvuran pruritus (grup 3) olmak üzere deri belirtilerine göre üç gruba ayrılmıştır. Ayrıca dermatolojik hastalıklarda, hamilelikte görünen hastalıklar ve ilaca bağı pruritus dahil olmak üzere sistemik hastalıklarda, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda görülen pruritus olmak üzere altta yatan hastalıklara göre farklı kategorilerde sınıflandırma yapılmıştır. Bazı hastalarda birden fazla neden kaşıntıya neden olabilir (Miks grup), bazılarında ise altta yatan hiçbir hastalık tespit edilemez (Diğerleri). Dikkatli bir anamnezden sonra hasta, herhangi bir deri lezyonu için ayrıntılı bir fizik muayeneye tabi tutulmalıdır. Primer lezyonu, ekskoryasyondan kaynaklanan değışikliklerden ayırt etmek için dikkat gösterilmelidir. Böylece IFSI tarafından önerilen kaşıntının üç ana klinik görünümüne göre sınıflaması ve ayırıcı tanısı yapılabilir. Kaşıntılı hastada primer olarak bir deri hastalığından şüpheleniliyorsa deri biyopsisi, mikrobiyolojik tetkikler, IgE, otoantikör testleri (direkt ve indirekt immunfloresan, ELISA) gibi hastalığa yönelik testler yapılmalıdır. Kaşıntılı bir hastada sadece sekonder deri lezyonları görülür ve hasta kaşıntının başlangıcında hiçbir deri lezyonu tariflemeyse öncelikle hastalıklı (inflamm) deride pruritus olarak değerlendirilir. Böyle bir durumda sebep bir iç hastalığı, gebelik dermatozu veya ilaçlar olabilir. Bu durumda gerekli testler yapılmalıdır (Çizelge 2.1, 2.2, 2.3, Ek 2).

Çizelge 2.1. Kronik Pruritusta Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri (Weisshaar'dan, 1)

İlk Aşamada Yapılması Önerilen Laboratuvar Testleri:

Hemogram

Kan üre azotu (BUN), Kreatinin

Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Alkalen Fosfataz

Laktat dehidrojenaz (LDH)

Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

Glukoz

Ferritin

Sedimentasyon, C reaktif protein (CRP)

Dışkıda gizli kan (40 yaş üzerinde)

Çizelge 2.2. Kronik Pruritusta İleri Laboratuvar Testleri (Weishaar'dan, 1)

Serum immünelektroforez

Hepatit serolojisi

Kolesterol, Trigliserid

Kalsiyum, Parathormon (PTH)

Deri biyopsisi ve direkt immünfloresan tetkik

Candida için sürüntü (Mukokutanöz pruritus)

İdrarda mast hücre metaboliti

Mastositoz için ileri radyolojik test ve kemik iliği biyopsisi

Çizelge 2.3. Sistemik Hastalıklara Bağlı Kronik Pruritusta Laboratuvar ve Radyolojik İncelemeler (Weisshaar’dan, 1)

Bazal İnceleme: Hemogram, BUN, Kreatinin, AST, ALT, GGT, Alkalen Fosfataz, TSH, Glukoz, Akciğer Grafisi, Anogenital pruritusta dışkıda parazit testi

1. Metabolik ve Endokrin Patolojiler:

a) Renal Yetmezlik:

Laboratuvar 1: Kreatinin (Yaşlı hastalarda BUN)

Laboratuvar 2: Kalsiyum, fosfor, PTH, bikarbonat, tam idrar tetkiki, idrarda protein, antinükleer antikor (ANA), Anti çift sarmallı DNA antikor (Anti ds DNA), Anti-Nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), Anti glomerüler bazal membran antikor (Anti GBM)

Radyolojik: Renal ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR)

b) Kolestazın Eşlik Ettiği veya Etmediği Karaciğer Patolojileri:

Laboratuvar 1: AST, ALT, GGT, Alkalen fosfataz, Hepatit B ve Hepatit C serolojisi

Laboratuvar 2: Bilirubin, LDH, antimitokondrial antikor (AMA), anti düz kas antikor (ASMA), ANA, ANCA

Radyolojik: Karaciğer US, BT veya MR (Primer sklerozan kolanjiti dışlamak için MR kolanjiogram veya endoskopik retrograd kolanjiogram)

c) Hiperparatiroidi:

Laboratuvar 2: Serum kalsiyum yüksek ise PTH, vitamin D

Radyolojik: Paratiroid gland US, Sintigrafi, MR

d) Hipertiroidi ve Hipotiroidi:

Laboratuvar 1: TSH

Laboratuvar 2: Serbest T3 ve T4, Anti Tiroid peroksidaz antikor (anti TPO), Anti tiroglobulin antikor (anti hTG), TSH reseptör antikor

Radyolojik: Tiroid US

e) Anemi:

Laboratuvar 1: Hemogram, LDH, ferritin

Laboratuvar 2: Retikülosit, haptoglobin, vitamin B12, folik asit, kemik iliği aspirasyon biyopsisi

Çizelge 2.3. Sistemik Hastalıklara Bağlı Kronik Pruritusta Laboratuvar ve Radyolojik İncelemeler, Devamı (Weisshaar'dan, 1)

f) Demir Eksikliği:

Laboratuvar 1: Ferritin

Laboratuvar 2: Serum demir, transferrin, transferrin satürasyonu, dışkıda gizli kan

g) Malabsorbsiyon (Bilinen pankreas hastalığı, intestinal cerrahi öyküsü veya kronik ishal veya steatore ve kilo kaybı gibi belirtiler durumunda):

Laboratuvar 2: Serum albümin ve protein, antigliadin antikor, vitamin A (Hiperkeratoz), vitamin B12 (Nöropati)

Görüntüleme: Endoskopi

h) Yaşlılarda Pruritus:

Laboratuvar 1: Hemogram, BUN, Kreatinin, GFR, AST, ALT, GGT, Alkalen Fosfataz, TSH

ı) Enfeksiyöz Hastalıklar:

Öyküye bağlı klinik şüphe durumunda: HIV antikor

Öyküye bağlı klinik şüphe veya eozinofili: Dışkı kültürü ve parazitler için mikroskopik inceleme

i) Hematolojik Hastalıklar:

Polistemia vera:

Laboratuvar 1: Hemogram (Yüksek hematokrit ve hemoglobin, eritrosit artışı, lökositoz, trombositoz), sedimentasyon

Laboratuvar 2: Sekonder eritrositozu dışlamak için eritropoetin, JAK 2 V617F

Laboratuvar 3: Kemik iliği

Radyolojik: Abdominal US, BT veya MR

Lenfoma:

Laboratuvar 1: Hemogram, Sedimentasyon

Laboratuvar 2: Kemik iliği, flow sitometri

Radyolojik: US, Torakal ve Abdominal BT veya MR

Çizelge 2.3. Sistemik Hastalıklara Bağlı Kronik Pruritusta Laboratuvar ve Radyolojik İncelemeler, Devamı (Weisshaar'dan, 1)

k) Nörolojik Patoloji:

Şüpheli nörolojik patoloji durumunda: Lomber ponksiyon ve MR

Multipl skleroz:

Laboratuvar: BOS analizi (Oligoklonal bant)

Radyolojik: Beyin MR (BT)

Beyin tümörleri:

Laboratuvar: BOS analizi

Radyoloji: Beyin MR (BT)

Notalgia paraesthetica:

Torasik vertebra MR

Brakioradial pruritus:

Torasik ve servikal vertebra MR

l) Psikiyatrik Hastalık:

Psikiyatrik değerlendirme (Depresif ve anksiyete bozuklukları için kısa anket formu ile)

m) Kolestazın Eşlik Ettiği veya Etmediği Gebelik:

Laboratuvar 1: AST, ALT, GGT, Alkalen fosfataz

Laboratuvar 2: Safra asidi, bilirubin, hepatit A, hepatit B, hepatit C, Epstein Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) serolojisi, kronik aktif hepatit ve primer biliyer siroz için otoimmün tarama (AMA, ASMA)

Radyolojik: Karaciğer US

n) İlaç ile İndüklenen Pruritus:

Laboratuvar 1: AST, ALT, GGT, alkalen fosfataz, LDH, HES maruziyetinde deri biyopsisi

2.1.7. Tedavi

Genel Önlemler

İlk aşamada hasta genel pruritus azaltıcı önlemler hakkında bilgilendirilmelidir. Bunlar arasında oda sıcaklığını düşük tutmak ve deri bariyerini iyileştirmek ve kaşıntıyı azaltmak için nemlendiriciler uygulamak gibi kolay ve yararlı olabilecek uygulamalar bulunmaktadır. Birçok hasta soğuk duşların kaşıntıyı azalttığını bildirmesine rağmen, bu durumu doğrulamak için araştırma yapılmamıştır. Öte yandan, kısa süreli sıcak duşlar, kronik pruritusa ve atopik deriye ısı uygulayan deneysel çalışmalarda kaşıntı giderici etkiler göstermiştir (102,103). Su ve sıvı parafin bazlı nemlendiriciler yatıştırıcı kremlerde ve emülsiyonlarda kullanılır. Kuru deri için uygun yumuşatıcılarda birkaç aktif bileşen kullanılmaktadır. Üre (% 5-10) ve gliserol (% 20) pruritus üzerine etkileri en iyi araştırılan maddelerdir (104). Propilen glikol (%20) ve laktik asit (% 1.5-5) ayrıca derinin nemlenmesine ve pruritusta azalmaya katkıda bulunabilir. Antimikrobiyal özelliklere sahip başka bir antipruritik ajan, banyolarda aktif bir bileşen olarak kullanılabilen potasyum permanganattır. Hastaların hava geçiren yumuşak pamuk gibi kıyafetleri tercih etmeleri, gece düşük oda sıcaklığının sağlanması, hafif, alkali olmayan, parfüm içermeyen sabunlar, nemlendirici sentezler ve duş / banyo yağlarının kullanılması, nemlendiricilerin günlük olarak, özellikle duş ve banyodan sonra uygulanması, yumuşatıcılar, özellikle gece: kremler / losyonlar / jeller, örneğin; üre (% 5-10), gliserol (% 20), kafur (% 2), mentol (% 1), çinko (% 10), pramoksin (% 1), polidosanol (% 2-10) kullanılması, ılık su, banyo (en fazla 20 dakika) hastalara önerilebilir (1).

Kaçınma;

Kuru iklim, sauna, alkollü kompresler, sık yıkama ve banyo gibi kuru deriye katkıda bulunabilecek faktörler

Heyecan, gerginlik ve stres

Çok sıcak ve baharatlı yiyecekler, çok miktarda sıcak içecek ve alkol

Allerjenik ve tahriş edici maddelerle temas (örneğin; koku, koruyucu ve yüzey aktif maddeler)

Kaşıntı devam ederse, ardışık veya basamaklı semptomatik tedavi gereklidir. Sistemik tedaviyi düşünmeden önce deri bakımı da dahil olmak üzere topikal tedaviye uyumluluğun sağlanması gerekmektedir. Şiddetli yaygın kronik pruritus genellikle tek başına veya farklı kombinasyonlarda uygulanabilen ve bazen tekrarlanabilen çoklu tedavi yaklaşımları gerektirmektedir (1). Son Avrupa pruritus kılavuzuna göre pruritusta basamaklı tedavi yaklaşımı çizelge 2.4'te gösterilmektedir.

Çizelge 2.4. Kronik pruritusta basamaklı tedavi yaklaşımı (Weisshaar'dan, 1)

1.basamak:

Genel terapötik önlemler özellikle nemlendiriciler ile temel tedavi

İlk semptomatik tedavi: sistemik H1 antihistaminikler, topikal kortikosteroidler

2.basamak:

Etyoloji bilinmiyorsa semptomatik hastalığa yönelik tedavi

3.basamak:

Kökene bilinmeyen pruritusta veya 2. adımdaki tedaviye dirençli vakalarda;

Semptomatik topikal tedavi, özellikle lokalize formlarda kalsinörin inhibitörleri, kanabinoid agonistleri, kapsaisin ve/veya gabapentin veya pregabalin, antidepresanlar (doksepin, mirtazapin, paroksetin), ultraviyole (UV) fototerapi, naltrekson, immünosupresanlar (siklosporin) ile sistemik tedavi

Her adımda eşlik eden tedavi;

Teşhis ve altta yatan hastalığın tedavisi

Genel terapötik önlemler

Uyku bozukluklarında: sakinleştirici H1-antihistaminikler, sakinleştiriciler, trisiklik antidepresanlar veya nöroleptikler

Kaşımaya bağlı erozif lezyonlarda topikal antiseptikler, topikal kortikosteroidler

Nedensel Tedavi ve Etyolojiye Spesifik Tedavi

Kronik pruritus altta yatan dermatozlar için spesifik tedaviler, temas alerjenlerinden kaçınma, dahil edilen ilaçların kesilmesi, spesifik internal, nörolojik ve psikiyatrik tedaviler, altta yatan bir tümörün cerrahi tedavisi veya organ nakli gibi altta yatan hastalığın tedavisi ile düzelebilmektedir. Normal olarak, altta yatan hastalık düzeldiğinde pruritusun ani bir rahatlama söz konusudur. Bazı altta yatan hastalıklarda, belirli tedavilerin, altta yatan hastalık tedavi edilmese bile pruritusun hafifletilmesinde başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Etiyolojiye özgü tedaviler, altta yatan hastalıklarda, pruritusun bilinen veya tahmin edilen bir patogeneze etki eder. Bu tedavilerden sadece birkaç tanesi için kontrollü çalışma bulunmaktadır (1).

Topikal Tedaviler

1.Lokal Anestezikler:

Lokal anestezikler (LA), heterojen bir bileşikler grubu olup pruritusun periferik nöral geçişini engelleyen farklı deri reseptör grupları yoluyla etki ederler. Topikal LA, nöropatik prurit, KBY ile ilişkili pruritus, yanık sonrası pruritus ve paraneoplastik pruritus gibi lokalize kronik pruritus formlarının semptomatik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (105).

2.Kapsaisin:

Kapsaisin (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamid) ağrı giderici bir ilaç olarak kullanılmaktadır (106). Kapsaisin topikal uygulaması, doza bağlı eritem ve yanmayı indükleyen nörotransmitterleri serbest bırakmak için duyuşal C liflerini aktive eder. Kapsaisin tekrarlanan uygulamalarından sonra, yanma ve epidermal sinir liflerinin retraksiyonu nedeniyle kaybolur (106). Bununla birlikte, pruritus, tedavinin kesilmesinden birkaç hafta sonra tekrar eder, bu da sinir liflerinde kalıcı bir dejenerasyon olmadığını gösterir (107). İlk kapsaisin dozu arttıkça ve uygulamalar ne kadar sık olursa, o kadar çabuk duyarsızlaşma ortaya çıkacak ve pruritus yok olacaktır. Topikal tedaviye eşlik eden yanma hissi lidokain veya derinin soğutulmasıyla azaltılabilir (108). Kapsaisin konsantrasyonu farklı çalışmalarda değişiklik gösterir ancak %0.025 oranında kapsaisin çoğu hasta tarafından iyi tolere edilmektedir.

3.Topikal Glukokortikosteroidler:

Topikal glukokortikosteroidler gösterdikleri antipruritik etki, antiinflamatuvar özellikleri nedeni ile inflamatuvar dermatozlar için 1. basamak tedavidir. Bu nedenle bir deri hastalığı yokluğunda kaşıntı tedavisi için önerilmez. Uzun süreli kullanım ve geniş alanlara uygulamadan kaçınılmalıdır. Çocuklar, hamile kadınlar ve yaşlı hastalar, özellikle glukokortikosteroidlerin olumsuz etkilerine karşı hassastır ve yakından izlenmelidir (1).

4.Takrolimus ve Pimekrolimus:

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin pruritus üzerindeki etkilerine hem immünolojik hem de nöronal özellikleri aracılık eder (109). Paradoksal olarak, tedavinin başlangıcında geçici pruritus indükleyebilirken, orta vadede pruritusun birçok nedeni için alternatif bir tedavi sağlayabilirler. TRPV1'in aktivasyonundan kaynaklanabilecek uygulama üzerine ilk yanma hissi, kronik prurituslu hastalardaki antipruritik etkinin biyobelirteçleri olabilir (110). Topikal kalsinörin inhibitörleri atopik dermatitte pruritusa karşı oldukça etkilidir ve topikal kortikosteroidlerin aksine deri üzerine atrofik etkileri yoktur (111). Hem takrolimus hem de pimekrolimus genital pruritus gibi lokalize KP formlarını tedavi etmek için kullanılabilir (112). Topikal takrolimusun primer bilier siroz (113) ve kronik böbrek yetmezliği (114) gibi sistemik hastalıklarla ilişkili pruritusta etkili olduğu gösterilmiştir.

5.Doksepin:

Trisiklik antidepresan doksepin atopik dermatit (115), liken simpleks, numuler dermatit ve kontakt dermatit (116) tedavisi için çift kör çalışmalarda %5 krem olarak uygulandığında antipruritik etkiler göstermiştir.

6.Topikal Mast Hücre İnhibitörleri:

Atopik dermatitteki pruritus plasebo kontrollü bir çalışma ile doğrulanan topikal sodyum kromoglikata (117) yanıt vermektedir. Plasebo ile karşılaştırma, topikal sodyum kromoglikatın (özellikle %4) histamin kaynaklı kaşıntıda (118) etkili olduğunu göstermiştir.

Sistemik Tedavi

1. Antihistaminikler:

Antihistaminikler dermatolojide en yaygın kullanılan sistemik antipruritik ilaçlardır (119). H1 reseptörünü hedef alan ilaçlar, diğerleri arasında, ürtiker veya böcek ısırıkları gibi dermatozların akut kaşıntılarını etkili bir şekilde bloke edebilir (120).

1. kuşak antihistaminiklerin, sadece H1 reseptörlerine değil, aynı zamanda muskarinik, adrenerjik, dopamin veya serotonin reseptörlerine bağlandıkları ve aynı zamanda sedatif etkileri olduğu bilinmektedir. Hidroksizin, sedatif, anksiyolitik ve antipruritik aktiviteler gösteren en sık kullanılan 1. kuşak antihistaminik ilaçtır. Yetişkin hastalarda geceleri 25 mg dozda antipruritik bir ajan olarak tavsiye edilir, gerekirse bu dozun günde 3 veya 4 defa (75-100 mg/gün) kullanılması önerilmektedir. 6 yaşın altındaki çocuklarda etkili doz bölünmüş dozlarda 50 mg / gün, 6-12 yaş arası çocuklar için 50-100 mg / gün'dür (121). Prospektif bir kohort çalışması uzun süreli kullanımının (ve diğer kolinerjik ilaçların) artan demans riski ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (122). Artmış uyku hali yaşlılarda sorunlu olabilir (123). Bu yan etkilerden dolayı, sedatif antihistaminlerin kullanımı sınırlıdır. Hidroksizin antikolinerjik yan etkileri nedeniyle benin prostat hiperplazisi ve dar açılı glokomda dikkatli kullanılmalıdır.

2. kuşak H1 antihistaminikler histaminik olmayan reseptörler üzerinde minimum aktiviteye, az sedatif etkiye ve 1. kuşakla karşılaştırıldığında daha uzun bir etki süresine sahiptir (124). Sebebi bilinmeyen pruritusun tedavisi için loratadin (10 mg/gün), feksofenadin (180 mg/gün) veya setirizin (10 mg/gün) yararlıdır. Setirizin hafif sedatif özellikleri nedeniyle tercih edilebilir (125). Antihistaminikler kronik böbrek yetmezliği, kolestaz, hematopoetik hastalıklar ve tiroid hastalıkları gibi çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkili KP tedavisinde 1. basamak ilaçlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak pruritus tedavisinde sistemik hastalıklarda konvansiyonel antihistaminik dozların etkili olduğu kanıtlanmamıştır (124).

İnsan derisinde tanımlanmasına rağmen H2 reseptörleri pruritusta küçük bir rol oynar ve H2 reseptör antagonistlerinin tek başına antipruritik etkisi yoktur. Pruritus tedavisinde H1 antihistaminikler ve H2 antihistaminlerin bir kombinasyonu kullanılmıştır ancak sonuçlar çelişkilidir. (125,126) Son yapılan araştırmalarda H3

ve H4 histamin reseptörlerinin pruritusta yer aldığı tespit edilmiştir. Bir H4 reseptör antagonistinin etkinliği şu anda klinik çalışmalarda araştırılmaktadır ve yakın gelecekte antipruritik bir tedavi olarak mevcut olabilir. (127) H3 reseptörünün lokal antagonizminin kaşımaya sebep olabileceğine dair klinik öncesi kanıtlar vardır; bu nedenle, gelecekte H3R'yi hedef alan yeni ilaçlar, kronik pruritusun daha etkin bir şekilde tedavisinin gelecekte hastalara önerilebileceği umuduyla öngörülmektedir. (128)

2.Sistemik Steroidler:

Şiddetli, inatçı lenfoma ile ilişkili paraneoplastik KP kısa süreli sistemik steroid ile başarıyla tedavi edilebilir (129). Seçilmiş refrakter KP vakalarında, özellikle paraneoplastik pruritusta sistemik glukokortikoidleri kısa süreli tedavi olarak önerilebilmektedir (1).

3.Opioid Reseptör Agonist ve Antagonistleri:

Çeşitli klinik çalışmalar farklı μ opioid reseptör antagonistlerinin pruritusu önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir (130,131,132). Çift kör randomize kontrollü çalışmada nalmefen, nalokson ve naltrekson gibi μ opioid reseptör antagonistleri, yüksek antipruritik etki göstermişlerdir. K opioid reseptör agonisti olan nalfurafin, iki büyük randomize kontrollü çalışmada kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili KP'de araştırılmıştır (133). Her iki çalışma da tedavinin ilk 7 günü içinde kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili pruritus olan hastalarda nalfurafinin etkisini göstermiştir (134). Dirençli kolestatik pruritusta 318 hastanın araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada günde 2.5 ve 5 mg oral olarak verilen nalfurafinin VAS skalasında ölçüldüğü gibi kaşıntıyı plaseboya göre önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (135).

4.Gabapentin ve Pregabalin:

Gabapentin ve pregabalin kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili pruritus (136), dirençli kronik pruritus ve sebebi bilinmeyen pruritus tedavisinde etkili olabilmektedir.

5.Antidepresanlar:

Son zamanlarda yapılan araştırmalar antidepresanların özellikle refrakter pruritusta, kronik böbrek yetmezliğine bağlı pruritusta, kolestatik veya neoplazmada (137) ve diğer KP formlarında etkili olduğuna dair kanıtlar göstermektedir (138,139). Serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'ların) antipruritik etkisi, 2-3 hafta sonrasına kadar başlamaz ve maksimum etki, genellikle tedavinin başlamasından 4-6 hafta sonra görülür (140); sadece 10–40 mg / gün essitalopram, biraz daha kısa bir etkinlik süresine sahip olabilir. Paroksetin gibi SSRI'lar PV, psikojenik veya paraneoplastik prurituslu hastalar ve kronik sebebi bilinmeyen prurituslu diğer hastalar üzerinde antipruritik bir etkiye sahip olabilir (141). Sertralinin kolestatik pruritusta hem yetişkinlerde (142) hem de çocuklarda (143) ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili pruritusta (144,145) etkili olduğu kanıtlanmıştır. Doksepin (146) gibi trisiklik antidepresanlar ürtiker, atopik dermatit, kutanöz T hücreli lenfoma, karsinom en cuirasse ve HIV ile ilişkili pruritusta etkili olmuştur. Mirtazapinin 15-45 mg / gün dozunda KP tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (147). Özellikle malign, kolestatik ve kronik böbrek hastalığındaki refrakter KP ve psikojenik KP için seçilmiş antidepresanlar (rneğin paroksetin, mirtazapin, doksepin, amitriptilin) nerilmektedir (1).

6.Talidomid:

Kronik pruritus tedavisinde talidomid ile en iyi etkinlik nodüler pruritusta elde edilmiştir. Birçok alışma 50 ile 300 mg / gün dozundaki talidomid tedavisi ile kaşıntıda hızlı bir azalma olduğunu göstermiştir (148). Kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili pruritusta da başarı ile kullanılmıştır (149). Hastaya teratojenite hakkında bilgi verdikten sonra seçilmiş refrakter KP vakalarında talidomid önerilebilmektedir.

7.Fototerapi:

Fototerapi kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili pruritusu olan birçok olguda etkili olmuştur (150,151). UV tedavisinin hepatik ve metabolik bozukluklar ve malignite de dahil olmak üzere diğer sistemik hastalıklarla ilişkili bazı pruritus vakalarında da etkili olduğu bildirilmiştir.

2.2.Prurigo Nodularis

Kronik nodüler prurigo olarak da tanımlanan prurigo nodularis (PN) bir kronik prurigo alt tipidir (152). Klinik olarak genellikle simetrik olarak dağılmış, hiperkeratotik ve eroziv papüllerin ve nodüllerin varlığı ile tanımlanan oldukça kaşıntılı, kronik bir hastalıktır (153,154). Papüler, nodüler, plak, umblike ve lineer prurigo alt tipleri bulunmaktadır (152,153,154). Yoğun kaşıntı hissine bağlı olarak kaşıntı kaşıma kısır döngüsü olur ve buna bağlı olarak prurijinöz tipik deri lezyonları oluşmaktadır (155,156).

2.2.1. Patogenez

PN'nin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Patolojik incelemede artmış dermal sinir lifi yoğunluğu ve mast hücreleri, kollajen lifleri, Merkel hücreleri, epidermal keratinositler, dendritik hücreler ve endotelial hücreler de dahil olmak üzere birçok deri hücresi tipindeki değişiklikler ortaya çıkmıştır (157,158,159). Bu hücreler triptaz, IL 31, prostaglandinler, eozinofil katyonik protein, histamin ve madde P, CGRP ve NGF gibi nöropeptitlerin salınması yoluyla inflamasyon ve pruritusu yol açmaktadır (159,160,161,162). PN'li deride IL 31 mRNA düzeyi normal derinin 50 katı bulunmuştur (163). Antihistaminik ilaçların tedavide etkili olmaması ise patogeneizde histaminin rol oynamadığını göstermektedir (164). NGF'nin (165) artan ekspresyonu, substans P kaynaklı bir sinyalin nöronal ve dermal hiperplaziye katkıda bulunabileceğini göstermektedir (166). Benzer şekilde, CGRP'nin aşırı ekspresyonu, eozinofiller ve mast hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin düzenlenmesiyle nörojenik inflamasyona yol açmaktadır (167). Dermisteki bulguların aksine epidermiste duyuşal sinir liflerinin hipoplazisi gösterilmiştir (168). Düzelmış lezyonlarda epidermal sinir lif dansitesinin de düzeldiği saptanmıştır (168). Küçük sinir lifi nöropatisinin bulunmaması (169) ise azalmış epidermal sinir lifi dansitesinin kaşımaya sekonder olduğunu göstermektedir (168).

2.2.2. İlişkili Durumlar

En sık atopik dermatit olmak üzere birçok dermatoz PN'ye eşlik edebilmektedir (170). Nadir olmasına rağmen kutanöz T hücreli lenfoma, dermatitis

herpetiformis ve liken planus da PN'yi tetikleme potansiyeline sahiptir (171). Bazı hastalarda özellikle de yaşlı hastalarda BP'nin ilk bulgusu PN olabilir (172,173). Kronik renal yetmezlik (174), diyabetes mellitus (175) ve HIV enfeksiyonu (176) gibi sistemik patolojiler de etyolojide yer alabilmektedir. Bir çalışmada PN'li hastaların % 87'sinde altta yatan bir hastalık saptanmıştır. Buna göre PN gelişiminden dermatolojik (% 19), sistemik (% 7), nörolojik (% 2) ve miks patolojilerin (% 59) sorumlu olabileceği bulunmuş olup hastaların %13'ünde ise bir neden saptanamamıştır (171). PN hastalarının neredeyse yarısında atopik yatkınlık veya atopik dermatit altta yatan veya katkıda bulunan bir neden olarak tanımlanmıştır (171). PN yüksek düzeyde anksiyete, uyku bozukluğu ve depresyon ile ilişkilidir (177).

2.2.3. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Pölking ve ark. (178) tarafından PN şiddetini saptamak için “Prurigo Aktivite Skoru” (PAS) geliştirilmiştir. PAS, aktif prurijinöz lezyonların derecelendirilmesi için ölçümler ve klinik ortamda belirlenen temsili lezyonların ölçülmesine, PN lezyonlarının belirlenmesine, sınıflandırılmasına ve izlenmesine izin veren bir metod içerir. PAS lezyonların tipi (görünür lezyonlar; madde 1a, baskın lezyonlar; madde 1b), tahmini sayı (madde 2), dağılım (madde 3, 4) ve boyut (en büyük lezyon; madde 6a, temsili lezyon; madde 6b), temsili vücut alanı ve kesin lezyon sayısı (madde 5), ekskoriye prurijinöz lezyonların yüzdesi (aktif lezyon; madde 7a) ve iyileşmiş prurijinöz lezyonların yüzdesini (madde 7b) analiz etmektedir. PAS madde 1b, 2, 3, 7a ve 7b üzerinden hesaplanmaktadır (Ek 2).

2.2.4. Tanısal Değerlendirme

PN tanısı semptomların ve hastalığın patolojik bulgularının klinik değerlendirmesine dayanır. Altta yatan etiyolojiyi saptamak için ayrıntılı bir dermatolojik öykü ve klinik muayene, hasta tarafından bildirilen sonuçları değerlendirmek için anketler ve tam bir çalışma gerekli olabilmektedir (152).

Hastalığın Değerlendirilmesi:

Komorbiditeler:

Atopik yatkınlık, diyabet, kronik böbrek hastalığı, demir eksikliği, HIV enfeksiyonu, hepatobiliyer hastalık, lenfoma veya diğer kanser türleri ile nörolojik veya psikolojik faktörlere odaklanan tıbbi bir hastalık ve ilaç öyküsü alınmalıdır.

Deri Biyopsisi:

Deri biyopsisi özellikle eşlik eden büllöz lezyonlar olduğu zaman BP'yi ekarte etmek için veya tıbbi öykü kaşıntının inflamatuvar deride başladığını gösterdiğinde göz önünde bulundurulmalıdır. Rutin patolojik incelemenin yanı sıra otoimmün büllöz hastalıkları dışlamak için direkt immünfloresan tetkik (DİF) de gerekebilmektedir (171).

Laboratuvar:

İlk aşamada yapılması önerilen testler hemogram, HbA1c, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT, Alkalen fosfataz), tiroid testleri, hepatit ve HIV serolojisidir. Diğer laboratuvar testler, tarama sonuçlarına göre belirtildiği şekilde yapılmalıdır. Örneğin, şüpheli anemiyi değerlendirmek için B12 vitamini düzeyleri ve ferritin için kan testleri kullanılabilir ve atopik eğilimi değerlendirmek için Ig E kullanılabilir.

Radyoloji:

Radyolojik değerlendirme bazı hastalarda nöropatik rahatsızlıkları, sistemik hastalıkları ve maligniteyi dışlamak için uygun olabilir. Akciğer grafisi lenfoma veya diğer neoplazma belirtilerini değerlendirmek için yararlıdır. Batın US şüpheli karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalar için kullanılabilir. BT veya MR altta yatan sistemik (renal, karaciğer, tiroid) veya nörolojik hastalıkları veya lenfomayı değerlendirmek için düşünülebilir. Servikal alanın MR incelemesi lokalize PN'li hastaları tanımlamaya yardımcı olabilir (171).

2.2.5. Tedavi

PN için şu anda kullanılan tüm tedaviler değişken başarı göstermektedir. Mevcut olduğunda altta yatan nedeni tanımlamaya ve tedavi etmenin yanı sıra PN için birçok topikal ve sistemik tedavi kullanılır.

Topikal Ajanlar:

Topikal ajanlar PN için yaygın olarak kullanılan birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Tedavide kullanılabilen topikal tedaviler arasında 50 µg\gram kalsipotriol, %0.025 ile %0.3 topikal kapsaisin, %1 pimekrolimus krem, %0.1 takrolimus pomad ve %0.1 betametazon valerat bulunmaktadır (179-183). Kalsinörin inhibitörleri ve kapsaisin muhtemelen vanilloid reseptörü 1 üzerindeki etkisiyle pruritusun nöral modülasyonuna sebep olur (184). Kortikosteroidler muhtemelen T hücreleri ve sitokinler üzerinde immünomodülatör etkiler yoluyla çalışır ve böylece substans P ve CGRP gibi nöropeptitleri etkiler (185). Kalsipotriol veya D3 vitamini TNF alfa ekspresyon inhibisyonu veya Langerhans hücrelerinin değişen dağılım paterni ile etkili olmaktadır (186). Bir randomize kontrollü çalışmada kalsipotriol 50 µgram\gram pomad ile betametazon valerat pomad %0.1 günde 2 defa kullanımı karşılaştırılmış olup 4. ve 8. haftada kalsipotriol ile tedavi edilen grupta betametazon valerat ile tedavi edilen gruba göre nodül sayısı ve boyutunda belirgin azalma saptanmıştır (179). 8 hafta süre ile günde 2 defa uygulanan pimekrolimus %1 krem ile hidrokortizon %1 kremin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada her 2 grupta bazale göre VAS'ta azalma benzer olmuştur. Her 2 ajan da prurigo lezyonlarında 10. gün, 4. hafta ve 8. haftada belirgin düzelme sağlamıştır (187).

Fototerapi:

Çok sayıda çalışma psoralen ve ultraviyole A ışık fototerapi (PUVA), tek başına ultraviyole A (UVA) ışığı ve tek başına ultraviyole B ışığı (UVB) dahil olmak üzere PN'deki ultraviyole (UV) tedavisinin etkinliğini göstermiştir (188,189). Randomize kontrollü bir çalışmada dirençli prurigo nodüleriste UVB 308 nm excimer lazerli banyo PUVA ile tek başına PUVA karşılaştırılmış olup kombine tedavi ile ortalama 9.8 seanstan sonra 10 hastanın 7'sinde tam remisyona girilirken kontrol grubunda ortalama 20.4 seanstan sonra tam remisyona giren 6 hasta saptanmıştır. Kombinasyon grubunda tek başına PUVA alan gruba göre daha düşük birikici doz elde edilmiştir (188). Bir çalışmada PN'li 13 hastada 10 hafta boyunca günde bir kez % 0.05 klobetasol propiyonat pomad ile haftalık 308-nm excimer lazer karşılaştırılmış olup 34. haftada excimer lazerin klobetazol ile tedavi edilen alana göre nodül sayısı, görünümü ve pruritusta %40 daha çok azalma sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra excimer ile tedavi edilen bölgeler, 34. haftada VAS'da % 63'lük iyileşme ile

sonuçlanırken, klobetasol ile tedavi edilen bölgelerdeki sadece % 49'luk iyileşme ile sonuçlanmıştır (189). Fototerapinin prurigo nodüleristeki etkinliği orta derecede saptanmış olup eritem, hiperpigmentasyon, vezikül, ödem gibi hafif derecedeki yan etkiler %38 oranında görülebilmektedir (188,189).

Talidomid:

Nöral düzenleme ve immünmodülasyon sağlayarak pruritusta düzelme sağlayabilen talidomidin yan etki profili kullanımını kısıtlamaktadır (190). Bununla birlikte talidomidin PN semptomlarının tedavisinde etkinliği ile ilgili önemli kanıtlar vardır (191,192). Retrospektif bir çalışmada 42 hastanın 32'sinde talidomid tedavisinden sonra hafif iyileşme veya daha iyi bir iyileşme görülmüştür. Bu çalışmadaki hastalar ortalama 105 hafta boyunca günlük ortalama 100 mg talidomid almıştır (190). Tedavinin kesilmesini gerektiren periferik nöropati 25 hastada görülmüştür (190). Talidomid ayrıca tromboemboli ve teratojenite gibi riskler de taşımaktadır (193). Lenalidomidin PN'de kullanıldığı olgu sunumları mevcut olsa da ilaç ilişkili nöropati, myopati görülebilmekte olup PN-tedavisi ile ilgili güçlü kanıt bulunmamaktadır (194).

Sistemik İmmünmodulator İlaçlar:

Metotreksat ve Siklosporin:

Çok sayıda retrospektif çalışmada metotreksatın PN'de etkinliği gösterilmiştir (195,196). 7.5 ile 20 mg\hafta subkutan enjeksiyon şeklinde metotreksat tedavisi alan dirençli PN'li 13 hastanın 10'unda %75'ten çok azalma saptanmıştır (195). Başka bir çalışmada ise 39 hasta 5 ile 25 mg\hafta metotreksat alan hastaların 3. ayda %91, 6. ayda ise %94'ünde düzelme görülmüştür (196). Sık görülen yan etkiler arasında bulantı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve GIS semptomları bulunmaktadır (196).

3 ile 5 mg / kg'lık dozlarda siklosporin çok sayıda küçük çalışmada da araştırılmış ve yaklaşık 3 hafta sonra terapötik etki göstermiş ve ortalama 2 ila 3 ay sonra maksimum etki göstermiştir (197,198). Klinik yanıt 22 hastanın 19'unda saptanmış olup yan etkiler yaygındır ve hipertansiyon, gastrointestinal rahatsızlık / bulantı,

hiperkolesterolemi, yüksek kreatinin ve jingival hiperplazi görülebilmektedir (197,198).

Antiepileptik ve Antidepresanlar:

Pregabalin ve amitriptilin de dahil olmak üzere antiepileptik ve antidepresanlar 3 farklı çalışmadaki toplam 97 hastada kullanılmıştır. Bir çalışmada 3 ay boyunca 75 mg/gün dozunda kullanılan pregabalinin 30 hastanın 23'ünde tam yanıt sağladığı gösterilmiştir (199). Yan etkiler 6 hastada görülmüş olup yalnızca 2 hastada sedasyon ve baş ağrısı sebebi ile tedavinin kesilmesine yol açmıştır (199). 6 hafta boyunca 10 ile 60 mg/gün dozunda kullanılan amitriptilinin etkili olabileceği saptanmıştır (200). Paroksetin 10 ile 60 mg/gün veya fluoksamin 25 ile 150 mg/gün ile de antipruritik etki bildirilmiştir.

Yeni Tedaviler:

Son çalışmalar, aprepitant ve serlopitant dahil olmak üzere nörokinin-1 reseptör antagonistlerinin PN tedavisinde yararlılığını araştırmıştır (201,202). Nörokinin-1 reseptörü, P maddesinin bir hedefi, kaşıntı aracısı ve PN'de olası bir patojenik ajandır. Bu ajanlar tarafından bağlanma, muhtemelen madde P sinyalinin bozar, böylece PN patogenezi durdurur (201). Aprepitant, sistemik uygulama ile potansiyel fayda göstermiştir ancak topikal olarak uygulandığında da yararlı olabileceği ifade edilmiştir (201,202).

Retrospektif bir çalışmada günde 3 defaya kadar kullanılan bir lipoderm kremindeki topikal ketamin (% 5-10), amitriptilin (% 5) ve lidokainin (% 5) etkinliğini araştırılmış olup PN'li 18 hastada pruritus sayısal değerlendirme ölçeğinde anlamlı bir ortalama iyileşme saptanmıştır (203).

2.3.Otoimmün Büllü Hastalıklar (OBH)

OBH, deri ve/veya mukozalardaki yapısal proteinlerden desmozom ve hemidesmozomlara karşı gelişen otoantikörlerle karakterize, klinikte vezikülobüllöz lezyonlarla seyreden nadir görülen bir grup deri hastalığıdır (204,205). OBH histolojik olarak ayrışma yerine göre intraepidermal ve subepidermal olarak iki gruba ayrılmaktadır. Klinik olarak belirgin pruritusla

seyreden iki OBH olan büllöz pemfigoid (BP) ve dermatitis herpetiformis (DH) subepidermal ayrışmayla giden hastalıklardır.

2.3.1. Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid (BP) hemidesmozomlarda bulunan proteinlerden BP antijen 180 (BPAG2, kollojen XVII) ve BP antijen 230 (BPAG1)'e karşı gelişen otoantikorlarla karakterize bir subepidermal otoimmün büllöz bir dermatozdur (206). İlk defa 1953'te Lever tarafından pemfigustan farklı bir klinik tablo olarak tanımlanmış olup bundan 10 yıl kadar sonra da dermoepidermal bileşkeye karşı gelişmiş olan otoantikorların varlığı gösterilmiştir (205).

Epidemiyoloji

Avrupa'dan bildirilen yıllık insidanslar 2.5-42.8/milyon arasında değişmektedir (207-214). BP sıklığı yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır. Hastalık genellikle 70 yaş üzerinde görülmektedir. Marazza ve ark. (215) tarafından yapılan bir çalışmada BP sıklığının 70 yaşından sonra arttığı, 90 yaşından sonra ise en yüksek sıklığa ulaştığı gösterilmiştir. Jung ve ark. (212) tarafından yapılan bir çalışmada 90 yaş üzerinde yıllık insidans 485/milyon bulunmuş olup 90 yaş ve üzerinde hastalığa yakalanma riskinin 60 yaş ve daha genç yaştakilere göre 297 kat daha sık olduğu gösterilmiştir.

Hemen tüm çalışmalarda BP'nin kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. İlginç olarak 80 yaş üzerinde ise erkeklerde daha sık görüldüğü ifade edilmektedir (209,215). BP insidansının kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha yüksek olduğu düşünülmekle birlikte BP'nin yaşlı hastalığı olduğu ve yaşlı popülasyon içinde de kadınların oranının belirgin bir şekilde arttığı da göz önünde bulundurulmalıdır (216).

BP halen önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (216). Literatürde mortalite hızı % 6 ile 41 arasında değişkenlik göstermektedir (217,218). Joly ve ark. (209) tarafından yapılan bir çalışmada BP hastalarında mortalitenin önemli ölçüde arttığı saptanmış olup BP hastalarının mortalite hızı benzer yaş ve cinsiyetteki popülasyona göre 6 kat yüksek bulunmuştur. Yapılan bir metaanalizde ileri yaş, dolaşımda antikor varlığı, eşlik eden demans ve inme varlığının mortalite hızını

artırdığı ifade edilmiştir. Buna karşın cinsiyet, hastalık yaygınlığı, mukozal tutulum ve indirekt immünfloresan test pozitifliğinin mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır (219).

İlişkili Hastalıklar

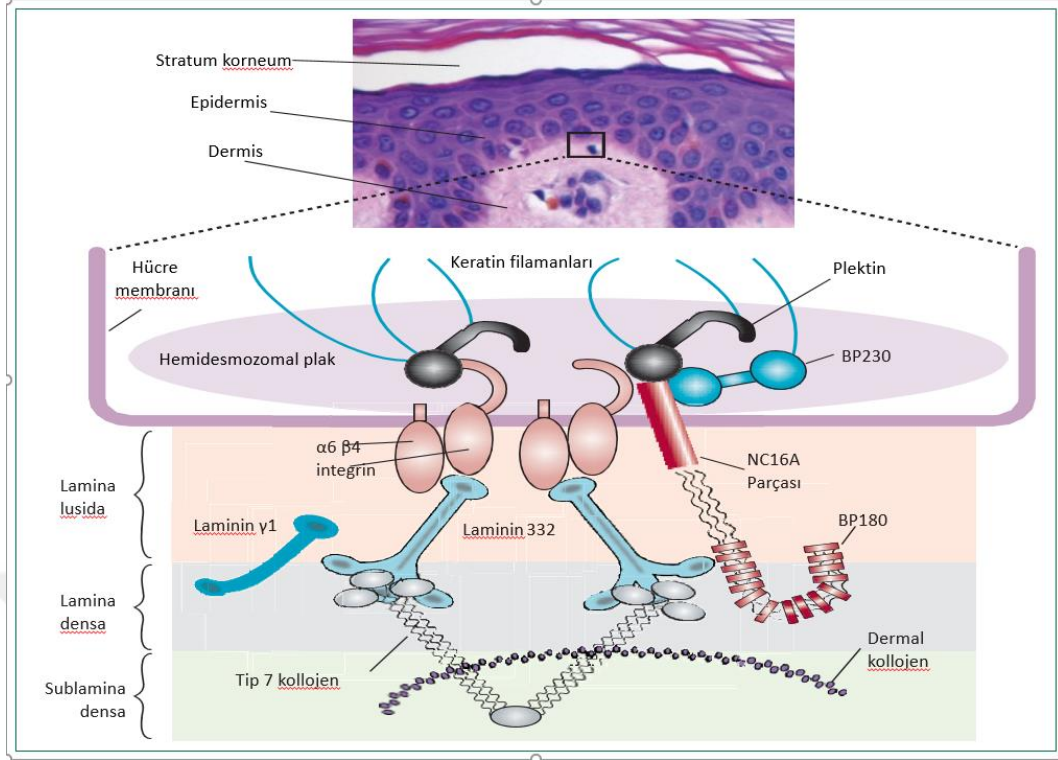
Birçok çalışmada BP ile nörodejeneratif hastalıkları özellikle de inme, demans ve Parkinson hastalığı arasında ilişki saptanmıştır (220,221,222). Multipl skleroz ile BP'nin güçlü birlikteliği de gösterilmiştir (223). İnternal malignitelerin BP ile ilişkisi, muhtemelen hem BP hem de kanser yaşlıların hastalıkları olduğu için ilişkili gibi gözükmektedir. Yapılan bir çalışmada BP ile malignite arasında bir ilişki saptanmamıştır (224). Buna rağmen BP'nin malignite sebebi ile de ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (216).

Tetikleyici Faktörler

İlaçlara bağlı da BP gelişebilmektedir. Diüretikler (furosemid, spironolakton), analjezikler, D-penisilamin, antibiyotikler (amoksisilin, siprofloksasin), potasyum iyodür, kaptopril, TNF inhibitörleri ve daha yakın zamanda antidiyabetik dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (gliptin) etyolojide yer alabilen ajanlardır (225,226). Bazı olgularda fiziksel ajanlar (radyoterapi, UV, ısı veya elektrik yanıkları, cerrahi girişimler, transplantasyon) ve enfeksiyon (CMV, EBV ve HHV6) olası tetikleyici faktörler olarak bildirilmiştir (227). Bununla birlikte olguların büyük bir kısmında tetikleyici faktör bulunamayabilmektedir (216). Bir çalışmada BP için tanınabilir bir tetikleyici faktörün prevalansının hastaların %15'inden daha azında görülebildiği belirtilmiştir (228).

Patogenez

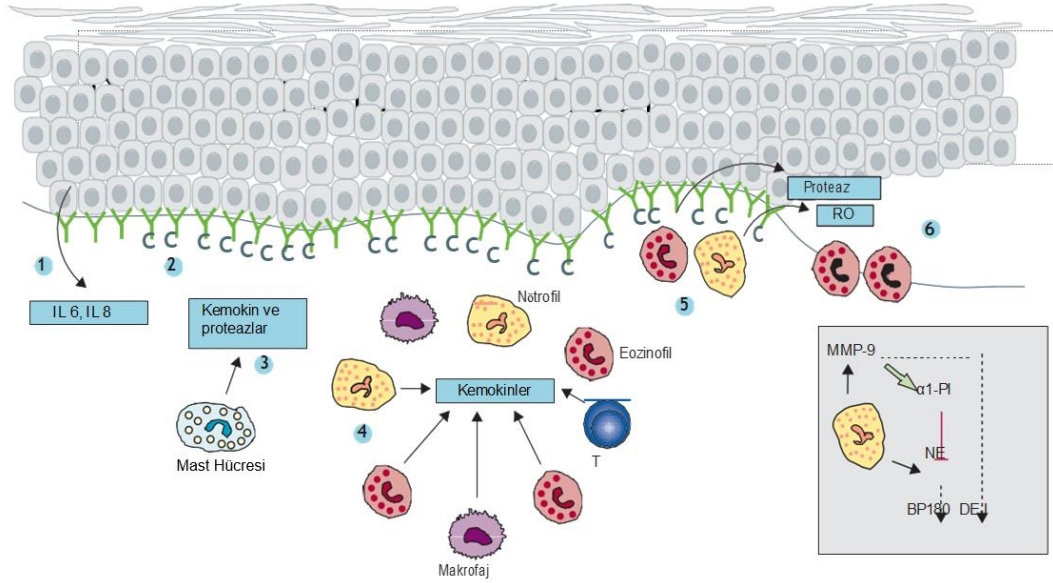
BP'de otoantikorlar hemidesmosomdaki BP230 (BPAg1) ve BP180 (BPAg2, kollajen XVII) antijenlerine karşı oluşmuştur (229,230). BP180 tip II transmembran protein iken BP230 sitoplazmik bir proteindir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Dermoepidermal bileşkede yer alan pemfigoid grubu hastalıklarda hedef alınan antijenler (Schmidt ve Zillikens'ten modifiye edilmiştir, 230)

BP'li hastaların çoğunda IgG antikorlarının BP180'in dış kısmındaki membrana yakın yerleşimli proksimal nonkollajenöz 16A (NC16A) alanına karşı geliştiği belirlenmiş ve bu bölgeye özel hafıza B hücrelerinin varlığı gösterilmiştir (227). INF- γ gibi Th1 sitokinlerinin IgG1 ve IgG2 sekresyonunu, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerinin IgG4 ve IgE sekresyonunu indüklemesi ve BP'de IgG1, IgG4 ve IgE yapısında anti-BP180 ve anti-BP230 antikorlarının saptanması, BP patogenezinde Th1 ve Th2 yanıtların birlikte rol oynadığını düşündürmektedir (227,231). BP patogenezinde non-NC16A epitoplarının da rol oynadığı düşünülmüştür (232). Çoğu hastada IgA ve IgE anti-BP180 antikorları da saptanmaktadır (233). IgE antikorlarının BP'deki patojenik rolleri hayvan modellerinde araştırılmış ve BP-180 spesifik IgE antikorlarına yanıt olarak bazal membranda ayrışma gösterilmiştir (234). BP180'e karşı gelişmiş IgG (başlıca IgG1 ve IgG4) düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon gösterilmiştir (235). BP230 intrasitoplazmik bir protein olduğundan, BP'li hastalardaki IgG otoantikorların intrasitoplazmik moleküllere nasıl ulaştıkları ve BP230'un tek başına BP patogenezindeki patojenik rolü belirsizdir (236). BP'li hastaların

çoğunda BP230'a karşı IgG ve IgE reaktivitesi saptansa da, anti-BP230 antikor düzeyleri hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemektedir. BP230 antikorlarının lokalize tip BP ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (237). BP180 ve BP230, antijen sunucu hücrelerce yakalanıp işlenerek sınıf II majör histokompatibiliteye (MHC) bağlanarak hücre yüzeyinde yer alırlar. Bu epitopların T hücrelerince reseptör aracılı tanınması sonucu değişik sitokinlerin salınımı tetiklenir ve sonuçta B hücrelerinden otoantikor üretimi uyarılır (238). BP'de Th17 hücreler ve bunların ürettikleri IL-17 gibi sitokinler de nötrofil infiltrasyonu ve eozinofil takviyesi gibi BP'nin karakteristik özelliklerinin gelişmesinde rol oynamaktadır (237). BP'de dermoepidermal ayrışmada bazal membranda toplanan nötrofiller önemli rol oynarlar; salgıladıkları proteolitik enzimler yoluyla kohezyonu bozarlar. Eozinofillerce üretilen MMP, NE ve gelatinaz da doku hasarına katkıda bulunurlar (237). BP'de nötrofil ve eozinofillerce salgılanan MMP-9 ve elastaz, BP180 hücre dışı kısmı dahil farklı hücre dışı matriks proteinlerini parçalayarak bazal membrandaki hücre matriks adezyon kaybına katkıda bulunurlar. Nötrofil, lenfosit, monosit ve mast hücrelerince salınan IL-17 ve IL-23, nötrofillerde MMP-9 ve elastaz üretimini anlamlı olarak artırırlar (239). Kompleman aktivasyonunun da bül oluşumuna yol açabildiği gösterilmiştir. IgG1 ve IgG3 otoantikorların hedefle bağlanmalarının kompleman aktivasyonuna yol açtığı kanıtlanmıştır. BP'li hastaların lezyonel derilerinde otoantikorlarla birlikte komplemanın klasik ve alternatif yolak bileşenleri (C1q, C4, C5; C5-9, faktör B, B1H globülin, properdin) saptanmıştır (239). Mast hücreleri de bül oluşumunda rol oynamaktadır. IgE ve kompleman aktivasyonu ile ortaya çıkan C3a ve C5a, mast hücre degranülasyonunu uyarmaktadır. IgE tipi BP180 antikorlarının eozinofil ve mast hücrelerine, BP'li hastaların lezyonel derilerindeki IgE'ye yüksek afinite gösteren reseptörler yoluyla bağlandığı ve bu hücrelerin NC16A ile karşılaşması sonrası degranülasyon ve birçok kimyasal mediyatörün salındığı ileri sürülmüştür (Şekil 2.2). BP'de bül oluşumunda komplemandan bağımsız olarak otoantijen ile otoantikor etkileşimi de rol oynayabilmektedir (240). Ig G 4 kompleman aracılığı olmadan bül oluşumunu uyarabilmektedir (241).



Şekil 2.2. BP’de bül oluşumu (Schmidt ve Zillikens’ten modifiye edilmiştir, 230)

Otoantikorların BP180’e bağlanması, bazal keratinositlerden interlekin 6 (IL-6) ve IL-8’in salınmasına yol açan Fc reseptöründen bağımsız olayları başlatır. (1) Dermoepidermal bileşkede (DEB) kompleman aktive olur (2) ve mast hücresi degranüle olur. (3) Kompleman aktivasyonu ve kemokin hasarlı hücrelerin üst dermise girmesine neden olur. (4) Hasarlı araçların salgılanması, DEB salın proteazlarında ve reaktif oksijen (RO) ürününde granüositler öncesi hasarlı reaksiyonu daha da artırır (5) ve bu da dermoepidermal bileşkede ayrılmaya yol açar. (6) BP’nin neonatal fare modelinde gösterildiği gibi nötrofillerden salgılanan matriks metalloproteinaz 9 (MMP 9) alfa 1 proteinaz inhibitörünü ($\alpha 1$ -PI) parçalayarak nötrofil elastaz (NE) inhibisyonunu ortadan kaldırır. Hem MMP-9 hem de NE, BP180 dahil DEB proteinlerini doğrudan bozar.

BP’de Pruritus Mekanizması

BP’de pruritus önemli bir semptom olup hastaların hayat kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkileyebilmektedir. Bu sebeple tedavinin asıl amaçlarından biri de pruritusu engelleyebilmektir. Ancak bu durum oldukça zorlayıcıdır. Kortikosteroidler ve immünsüpresanlar en azından kısmen BP ile ilişkili kaşıntıyı iyileştirebilirler, ancak özellikle BP’nin yaygın olduğu yaşlı popülasyonda önemli yan etkilere sahip oldukları bilinmektedir (242). Ayrıca bu hastalarda kaşıntı için az sayıda alternatif tedavi seçeneği vardır, çünkü öncelikle BP ile ilişkili kaşıntının altında yatan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir.

Th 2 ile ilişkili sitokinler (IL 4, IL 13, IL 31), timik stromal lenfoprotein (TSLP), proteaz ve ilgili reseptörler (PAR 2), nöropeptid ve reseptörleri (Substans P ve reseptörü NK1R), iyon kanalı (TRPA 1 ve TRPV 1) ve immün hücreler (Eozinofil, bazofil ve mast hücreleri) kaşıntıda rol oynayabilmektedir. Son zamanlarda, pruritojenik bir Th2 sitokin olan IL 31'in BP lezyonlarına eozinofillerin infiltrasyonu ile eksprese edildiği gösterilmiştir (243). BP hastalarında yükselmiş serum IL-31 düzeylerinin de periferik eozinofil sayıları ile korele olduğu ve anti-BP180 IgE antikorlarının varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (244). BP hastalarında IL-31'in deri seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir (245). Yapılan bazı çalışmalarda IL-31 düzeyi ile pruritus şiddeti arasında ilişki saptanmadığından IL-31'in eozinofillerden salgılanan tek pruritojenik sitokin olmadığı da öngörülmektedir. IL-31RA ve OSMR β , epidermal keratinositler, immün hücreler ve periferik sinir lifleri dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından eksprese edilmektedir (246). Yapılan bir araştırmada IL-31RA ve OSMR β düzeyinin pruritus şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple nemolizumab veya IL-31 reseptörünü hedef alan diğer ilaçlar BP ile ilişkili pruritus tedavisinde faydalı olabilir. Aynı araştırmada IL-13 BP'deki pruritus ile ilişkili bulunurken IL-4 ilişkili bulunmamıştır. IL-13 eozinofilleri aktive ederken IL-4'ün bu yönde bir etkisi bulunmamaktadır. Ve eozinofillerin BP'deki pruritus ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu araştırmada IL-13'ün periferik sinir liflerinin doğrudan stimülasyonu yoluyla ve / veya dolaylı olarak lezyonların bölgesine eozinofilleri alarak BP ile ilişkili pruritusa yol açtığı öne sürülmüştür. IL-4 ve IL-13'ü bloke eden bir biyolojik ajan olan dupilumabın BP'li hastalarda pruritus şiddetini azalttığı bulunmuştur (247).

Th-2 immünitesi ile ilişkili olan periostin ve bazofiller de BP'de pruritus şiddeti ile ilişkili saptanmıştır. Periostin ve bazofillerin doğrudan veya dolaylı olarak kaşıntıya yol açıp açmadığı kesin değildir, ancak BP'nin patogeneğinde yer aldığı öngörülmektedir (248,249) ve dolayısıyla bunları hedefleyen tedaviler, BP ile ilişkili kaşıntı ve BP'nin tedavisine faydalı olabilir.

Klinik

Klasik BP:

Polimorfik karakterde olabilen BP klasik olarak büyük (1-3 cm çaplı), gergin, içeriği seröz veya hemorajik olabilen büller ve şiddetli pruritus ile karakterizedir (250). Vezikül ve büller, normal veya eritemli zemin üzerinde, bazen annüler veya figüre şekil oluşturabilen ürtikeryal, infiltrate plaklar ve egzamatöz lezyonlarla birlikte ortaya çıkarlar (251). Erode ve krutlu alanlara dönüşen lezyonlar sikatriks bırakmaksızın iyileşirler. İyileşme sırasında hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon şeklinde postinflamatuvar pigmentasyon değişiklikleri ve nadiren milia oluşumu görülebilir (250). Simetrik olarak dağılan lezyonlar gövde, alt abdomen, ekstremitte proksimalleri, iç uyluk bölgeleri, önkol fleksör yüzleri, kasık ve aksillalarda yerleşme eğilimindedirler (251). Oral mukoza tutulum oranı %10-30 olarak bildirilmiştir (232).

Nonbüllöz Pemfigoid:

BP'li hastaların yaklaşık %20'sinde büllöz evreden önce birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilen ve şiddetli bir kaşıntının tek başına veya ekskoriye, egzamatöz, papüler ve ürtikeryal lezyonlarla bir arada olduğu bir dönem görülebilir. Bu evrede tanı konulması zor olabilmektedir (250). Büller görülmeye başladığında tanı daha kolay konabilse de bazı hastalarda nonspesifik kutanöz lezyonlar hastalığın tek bulgusu olarak kalabilmektedir (251). Bu nedenle uzun süreli pruritik, egzamatöz, prurigo benzeri, papüler veya ürtikeryal lezyonları olan, ekskoriyasyon, erozyon, hemorajik krutlar saptanan yaşlı hastaların ayırıcı tanısında mutlaka BP düşünülmelidir (251). Bu evrede nadiren atipik görünümde polisiklik, targetoid, nodüler, likenoid veya veziküler lezyonlar da görülebilir. Bu lezyonlar hastalığın tek bulgusu olabilecekleri gibi daha sonra büllöz lezyonlara dönüşüm de izlenebilir (252).

Atipik Varyantlar:

Polisiklik ve anüler özellikleri ile figüre eritem, anüler eritem veya eritema giratum repens benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri BP, prurigo nodularisin klinik özelliklerine sahip pemfigoid nodularis, akral yerleşimli önceden var olan likenoid papüllerin üzerinde veya normal deride ortaya çıkan liken planus pemfigoides, dermatitis herpetiformisi taklit edebilen veziküler BP, dishidrotik dermatiti taklit

edebilen dishidroziform BP atipik klinik görünümüleri oluşturabilen BP varyantıdır (250).

Lokelize BP:

Lezyonlar pretibial, umbilikal, palmoplanter, vulvar bölgelerde lokalize olarak da görülebilir (252). Radyoterapi, travma, cerrahi ve yanık gibi fiziksel ajanlarla ve PUVA tedavisi sırasında tetiklenen BP sadece hasarlanan bölgeye sınırlı kalabilir (227).

İnfanıl ve Çocukluk Çağında Görülen BP:

BP nadiren bebekleri ve çocukları etkileyebilir. 1 yaşın altındaki olgularda palmoplantar alan ve yüz tutulumu sık görülmektedir. Daha büyük çocukların yaklaşık %50'sinde ise sadece genital lezyonlar izlenmektedir (214).

Tanı

BP tanısında klinik özellikler, direkt immünfloresan test (DİF), tuz ile ayrıştırılmış deride indirekt immünfloresan (İİF) kombinasyonu kullanılsa da genellikle BP tanısını doğrulamakta ve diğer tanıları dışlamak amacı ile patolojik inceleme yapılmaktadır. BP tanısını destekleyen klinik özellikler arasında yaşın 70'ten fazla olması, baş ve boyunda bül olmaması, mukozal tutulum olmaması ve atrofik skarların yokluğu bulunsa da BP'li hastaların %20'sinde tanı anında büllöz lezyonlar bulunmadığından bu ölçütlerin tanısal değeri tartışmalıdır. Bül görülmeyen olgularda tanı için tipik DİF bulgularının izlenmesi ve serumda BP180 ve/veya BP230 antijenlerine karşı gelişmiş otoantikörlerin saptanması gereklidir (253).

Histopatolojik İnceleme:

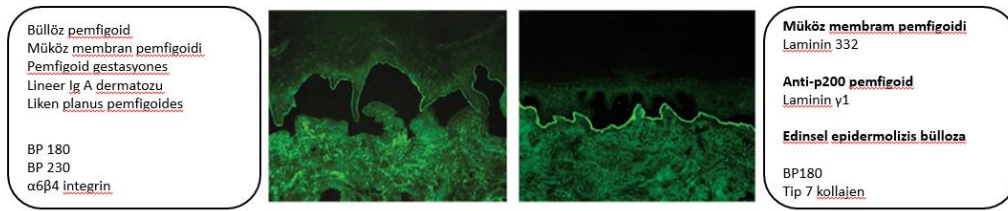
Klasik hastalarda taze bir bül den alınan biyopsi materyalinin incelenmesinde subepidermal bül ve üst dermiste eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücrelerden oluşan inflamatuvar infiltrasyon gözlenir (253). Nonbüllöz faz veya atipik varyantlarda ise eozinofilik spongioz ve/veya dermal eozinofilik infiltrasyon görülür (251).

DİF:

Tüm BP'li hastalarda perilezyonel deriden alınan biyopsi materyalinin DİF incelemesinde epidermal bazal membran boyunca lineer IgG ve/veya C3 birikimi görülür. IgM, IgE ve fibrinojen birikimi de saptanabilir (251). Epidermal bazal membran zonundaki lineer floresan paterninin yakın analizi, BP'nin edinsel epidermolizis büllozadan (EEB) ayırımında yardımcı olabilir; “n-biçimli” testere dişi paterni BP'de görülmektedir (254).

İİF:

İİF incelemede substrat olarak tuzda ayrıştırılmış normal insan derisi kullanılarak BP'li hastaların %60-80'inde dolaşımda IgG daha az sıklıkta IgA ve IgE yapısında bazal membrana karşı gelişmiş otoantikorlar saptanabilir. Bu otoantikorlar tipik olarak %80 olguda epidermal tarafa yaklaşık %20 hastada ise hem epidermal hem dermal tarafa bağlanırlar (251). İİF inceleme, BP'nin diğer subepidermal bülloz hastalıklardan ayrılmasında önemlidir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Tuzla ayrıştırılmış insan derisinde İİF (Schmidt ve Zillikens'ten, 230)

ELISA:

BP tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir testtir. Avantajı çok sayıda örneğin test edilebilmesi, hızlı ve kolay uygulanabilmesi ve standardize edilebilmesidir. Piyasada bulunan ELİSA kitleriyle anti-BP180 otoantikorları BP'li olguların %80-90'ında saptanabilir. Bu antikorların serum düzeyleri hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterirler (3, 235, 255). BP230 rekombinant proteinlerin kullanıldığı ELİSA BP180'e göre daha az sensitif ve spesifiktir ancak doğrulayıcı tanısal değeri bulunmaktadır. ELİSA BP230 testinin, BP şüphesi olup ELİSA BP180 NC16A'sı negatif olan hastalarda uygulanması önerilmektedir. İki test birlikte kullanıldığında tanısal duyarlılığın %90-100'e çıktığı bildirilmiştir (232). ELISA yanlış

pozitifliklere de yol açabildiği için DİF tanıda halen altın standart olarak kabul edilmektedir.

Ayırıcı Tanı:

Nonbüllöz prodromal evredeki ve atipik varyantlardaki lezyonlar lokalize veya jeneralize ilaç reaksiyonları, kontakt dermatit, dizhidrotik dermatit, prurigo, ürtikeryal vaskülit, artropod reaksiyonları, skabiyez, psödoporfirya, porfirya kutane tarda, impetigo, epidermolizis bülloza, büllöz mastositoz, ektima hatta pitiriyazis likenoides ile karışabilir (251).

BP'nin pemfigus grubu hastalıklar ve dermatitis herpetiformisten ayırıcı tanısında Nikolsky belirtisinin gözlenmemesi ve immünopatolojik bulgular yardımcıdır. Lineer IgA büllöz dermatozundan DİF inceleme ile ve EEB ve anti-p200/laminin γ 1 pemfigoidinden serolojik analizlerle ayrılabilir (251).

Tedavi

Tedavinin amacı bül oluşumu ve pruritusu baskılamak, lezyonların iyileşmesini hızlandırmak ve minimal yan etki ile yaşam kalitesini yükseltmektir. Ayrıntılı öykü ile olası eşlik edebilecek hastalıklar ve özellikle son 1-6 aylık dönemde kullanılan tetikleyici olabilecek ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır (242).

Rutin pratikte tedavi seçimi hastalığın şiddeti, hastanın genel sağlık durumu ve komorbiditelerine göre yapılmaktadır (250). Joly ve ark. günlük 10 ve üzerinde bül çıkışı izlenen hastaları şiddetli BP olarak değerlendirmişler; günde 10 taneden az bül çıkışı hafif BP olarak tanımlamışlardır (256).

Şiddetli BP Tedavisi:

Şiddetli BP tedavisinde 40 g/gün yerel klobetazol propiyonatin 1 mg/kg/gün oral prednizona üstünlüğü gösterilmiş ve BP standart tedavisinde yerel kortikosteroid tedavisi önerilmiştir (256). Ayrıca orta ve şiddetli hastaların tedavisinde 10-30 g/gün gibi daha düşük dozların da hastalık kontrolünde etkili olduğu ve dozun hızla azaltılarak 4 ay içinde kesilebileceği de bildirilmiştir (257).

Şiddetli BP tedavisinde ilk basamak olarak günde 30-40 g klobetazol propiyonat %0,05 kremin iki uygulama şeklinde yüz hariç normal deri, büller ve erozyon

alanlarını içerecek şekilde tüm vücuda uygulanması önerilmektedir. Yeni lezyon çıkışının durması, var olan lezyonlarda iyileşmenin başlaması ve pruritusun azalması olarak tanımlanan hastalık kontrolünden 15 gün sonra doz düşüm protokolüne geçilir. Buna göre tedavi sırasıyla birinci ay günlük, ikinci ay gūnaşırı, üçüncü ay haftada iki ve dördüncü aydan itibaren de haftada bir olarak uygulanır. Daha sonra tedavinin sonlandırılması veya 8 ay haftada 10 gr olacak şekilde tedaviye devam edilmesi şeklinde iki seçenek önerilmektedir. Bir haftada iyileşmeyen bül çıkışı veya en az bir tanesi 10 cm çapından büyük egzamatöz/ürtikeryal lezyonlar veya var olan lezyonların yayılması veya her gün kaşıntının olması olarak tanımlanan relaps durumunda ise bir önceki tedavi basamağına geçilir (242).

Şiddetli BP tedavisinde 1 mg/kg/gün prednizolon gibi yüksek dozlarda sistemik kortikosteroid kullanımının etkili olduğu kanıtlanmış olmasına karşın, olası yan etkiler nedeniyle başlangıç tedavisi olarak genellikle 0,5-0,75 mg/ kg/gün prednizolon dozu önerilmektedir (242).

Şiddetli BP tedavisinde oral kortikosteroidlerle kontrol sağlanamadığında veya oral kortikosteroidlerin kontrendike olduğu durumlarda veya diyabet gibi komorbiditelerde ikinci basamakta antimikrobiyal, immünosupresif veya immünomodülatör ajanlar kullanılabilir. Tetrasiklinler (oksitetrasiklin 2 gram/gün, doksisisiklin 200 mg/ gün) tek başına veya 2 gram/gün dozuna kadar nikotinamid ile birlikte verilebilir. Azatiopürin, mikofenolat mofetil, düşük doz metotreksat, dapson, klorambusil adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. Jeneralize hastalığı olup tedaviye dirençli hastalarda önerilen üçüncü basamak tedaviler arasında yüksek doz intravenöz immünoglobulin (İVİG), immünoadsorbsiyon, rituksimab, omelizumab, siklofosfamid ve plazma değişimi yer almaktadır (242).

Lokale ve Hafif BP Tedavisi:

Tedavide ilk seçenek yerel potent kortikosteroidlerdir. Hafif fakat dissemine lezyonları olan hastalarda yüz dışında tüm vücuda günde 20 g, lokalize lezyonlarda sadece lezyonel deriye günde 10-20 g klobetazol propiyonat ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Hastalık kontrolünden 15 gün sonra yerel kortikoidler şiddetli BP

tedavisinde önerilen şemaya uygun olarak yavaşça azaltılarak 4-12 ay içinde tedavi sonlandırılmaktadır.

Hafif BP tedavisinde ikinci seçenek olarak 0,5 mg/kg/gün dozunda oral kortikosteroid önerilmektedir. Tedavinin 4-6. ayında prednizon dozu minimal doz olan 0,1 mg/kg/ güne düşürülerek 4-12 ayda tedavi sonlandırılmaktadır. Adjuvan veya alternatif tedavi olarak tetrasiklinler, metotreksat ve dapson kullanımı önerilmektedir (242).

2.3.2. Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis herpetiformis (DH) ilk olarak 135 yıl önce bir dermatolog olan Luis Duhring tarafından kaşıntı ve tipik alanlarda lokalize eritemli papül, bül, püstül ve grube veziküllerin görüldüğü bir hastalık olarak tanımlanmıştır (258). Duhring buna benzer tabloya sahip 15 vaka görmüş ve herpes virüs enfeksiyonuna klinik benzerliği nedeniyle dermatitis herpetiformis olarak adlandırmaya karar vermiştir (258). 50 yıl kadar önce Van der Meer hastalığın immünolojik bulgusu olan papiller uçlardaki tipik Ig A birikimini tanımlamıştır (259). Ancak hastalığın gluten duyarlılığı ile ilişkili dolayısı ile de Çölyak hastalığının spesifik kutanöz manifestasyonu olduğunun gösterilmesi 1970'lerde olmuştur (260).

DH ekstremitelerin ekstensör yüzlerini ve sakrum gibi tipik alanları tutan simetrik polimorfik lezyonlar, patolojide dermal papillada baskın bir nötrofilik infiltrat, dermoepidermal bileşkede granüler Ig A pozitifliği, çölyak hastalığı ile değişmeyen bir ilişki ve glütensiz diyetle hayat boyu yanıt ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanabilmektedir (261).

Epidemiyoloji

DH nadir bir hastalıktır. Avrupa ve ABD'de DH prevalansı 100.000'de 11.2 ile 75.3 arasında değişmekte olup Finlandiya'da en yüksek oranda bildirilmiştir. İnsidans yılda 100.000 kişiye 0,4 ile 2,6 arasında değişmektedir (262,263,264). Asya ve Afrikalılarda ise çok nadirdir. Bu popülasyonlar arasında düşük DH prevalansı HLA DQ2 ve DQ8 bulunmaması ve düşük buğday tüketimi ile açıklanabilir (265). Bununla birlikte Çinlilerin ve Japonların da dahil olduğu Asyalılarda DH ve çölyak hastalığı arasındaki ilişki daha zayıftır. Bu popülasyonlarda çölyak hastalığının aşırı

nadir olması aslında DH teşhisini gözden kaçırmaya neden olmuş ve muhtemelen hastalığın prevalansını azaltmış olabilir (265,266).

DH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak tipik olarak yetişkinlik döneminde ve çoğunlukla yaşamın 3. ile 4. dekadı arasında ortaya çıkar (262). İlginç bir şekilde 40 yıllık bir süre içinde DH tanısı alan 477 hastayı içeren bir araştırmada DH tanısında hastanın yaşının zamanla önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Bu durum daha düşük bir yaşam boyu glüten yüküne yol açan yıllık buğday tüketiminin paralel bir azalması ile ilişkili olabilir (264). DH pediatrik grupta da ortaya çıkabilir ancak DH'nın çocukluk çağındaki kesin insidansı bilinmemektedir. Bir araştırmada 20 yaş altında 159 hastada insidans %36 olarak tesbit edilmiştir (267). Pediatrik yaş grubunda atopik dermatit ile karıştırılabilme olasılığı sebebi ile DH atlanabilmektedir. Bu durum da DH görülme sıklığının yanlışlıkla düşük görünmesine sebep olabilir (268). Çölyak hastalığından farklı olarak DH erkeklerde daha sık ortaya çıkmış gibi görünmektedir, ancak erkek / kadın oranı farklı çalışmalara göre 2:1'den 1:1'e kadar değişmektedir (261, 269, 270).

İlişkili Hastalıklar

Çölyak hastalığı gibi DH da tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalıkları ve bağ dokusu hastalıkları gibi birçok otoimmün hastalık ile ilişkilidir (268).

DH ile BP arasında da ilişki bildirilmiştir (271,272). Buna göre, retrospektif bir olgu kontrol çalışmasında DH tanısının Çölyak hastalarında sadece 2 kat daha fazla BP gelişme riski ile karşılaştırıldığında DH riskinin 22 kat arttığı bulunmuştur. DH tanısı ile BP gelişimi arasındaki ortalama süre yaklaşık 3 yıl olarak tesbit edilmiştir (272).

Hemen hemen DH'li tüm hastalarda çölyak hastalığı olduğundan DH hastaları da nonHodgkin lenfomalar ve gastrointestinal maligniteler açısından yüksek risk taşır (273). Ancak Çölyak hastalarının aksine DH hastalarında mortalite artmamıştır (274,275). DH'lı 476 hastayı kapsayan geniş bir popülasyona dayalı çalışmada genel popülasyona kıyasla tüm ölüm nedenleri için ölüm oranının azaldığı ve serebrovasküler hastalıklarla ilgili ölüm oranlarının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. NonHodgkin lenfomalara bağlı ölüm oranı tanıdan sonraki ilk 5 yıl

içinde artmıştır ancak daha sonra herhangi bir artış gösterilememiştir. DH ile yüksek sosyoekonomik düzey arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir ve bu durum ölüm oranlarının azalmasına katkıda bulunabilmektedir (276).

Patogenezi

DH glüten tarafından başlatılıp sonlandırılabilen bir otoimmün hastalıktır. Patogenezi bağırsak ve deri arasındaki kompleks bir inflamatuvar ağdan oluşmaktadır. Epidermal transglutaminaz (eTG) DH'ın major otoantijeni olarak düşünülmektedir ancak eTG antikorlarının gelişim mekanizması, dermal papillada tipik granüler birikimi oluşturmaları ve son olarak kutanöz lezyonları oluşturma mekanizması tam olarak bilinmemektedir (277).

HLA DQ2 ve HLA DQ8:

DH ve çölyak hastalığı olan hastaların %5 ile 10'unun 1. derece akrabalarında aile öyküsü de olduğu için bu hastalıkların patogenezi genetik faktörlerin etkili olabileceği öngörülmektedir (278). Farklı araştırmalarda farklı HLA alt tipleri ile ilişki saptansa da en güçlü ilişki HLA DQ 2 (DQA1*0501 ve DQB1*02 allelleri kombinasyonu) ve HLA DQ 8 (DQA1*03 ve DQB1*0302 allelleri kombinasyonu) arasında bulunmuştur. HLA DQ 2 hastaların yaklaşık %85'inde HLA DQ 8 ise yaklaşık %15'inde saptanmıştır (279).

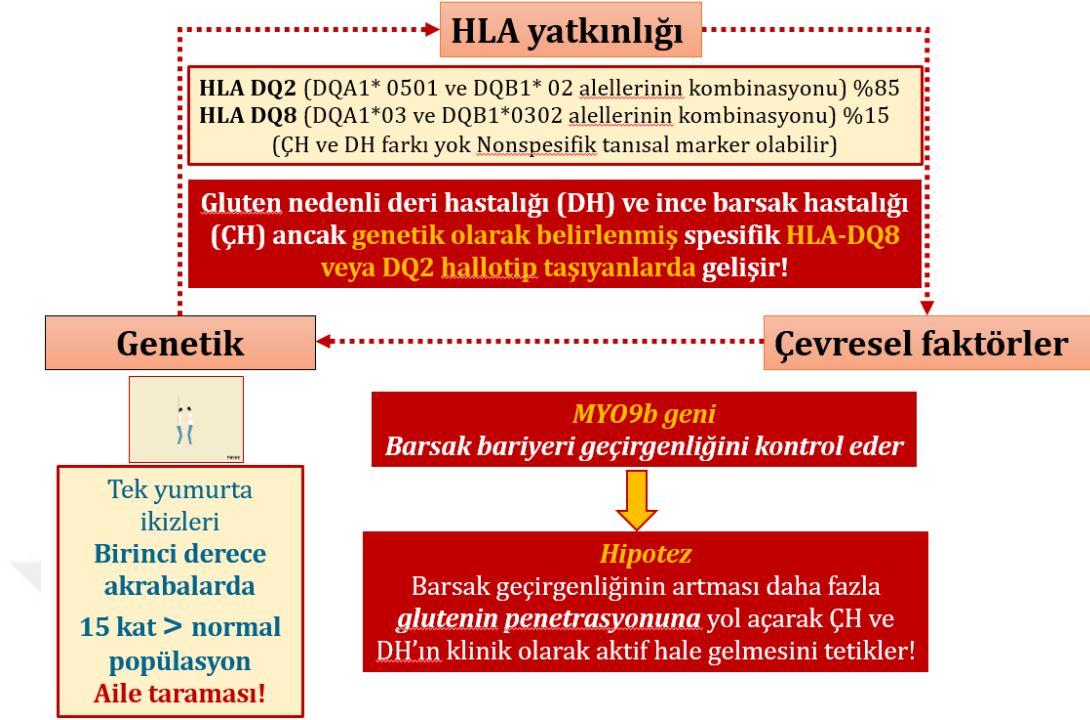
HLA DQ 2 ve HLA DQ 8 glüten antijeni olan gliadinin işlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (280). Çölyak hastalığında doku transglutaminazı (tTG) gliadini deamidasyonuna yol açarak antijen sunan hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen HLA-DQ2 ve DQ8'e glüten peptid bağlanma afinitesini artıran ve hem tTG'ye hem de gliadine karşı adaptif bir bağışıklık reaksiyonuna yol açan epitoplara oluşturmaktadır. Doğal immünitinin de aktive olması ile çölyak hastalığına özgü bağırsak değişiklikleri meydana gelir (281). Aslında tüm DH hastaları potansiyel olarak veya hafif şiddette mevcut çölyak hastalığı bulguları gösterir. Bu durum da DH'ın çölyak hastalığının spesifik kutanöz bulgusu olduğunu göstermektedir (282). Yapılan fare deneylerinde DH'ın sadece predispozan HLA DQ antijenleri olanlarda glüten maruziyeti ile ortaya çıktığını göstermektedir (283,284).

Glüten Dışında Hastalığı Tetikleyebilen Faktörler:

Glüten dışında DH'ı tetikleyebilen veya kötüleştirebilen bazı eksternal faktörler olduğu bilinmektedir. Potasyum iodid oral alımdan veya topikal uygulamadan sonra DH'ı tetikleyebilmektedir (285). Kovaleski ve ark. (286) gastrik stapling prosedürü ve parsiyel pankreatektomi ve kolektomili gastrektomi sonrası gelişen iki DH vakası bildirmiştir. Benzer şekilde mini gastrik bypass cerrahisinden sonra Çölyak hastalığı olmayan bir kişide DH gelişimi de bildirilmiştir (287). Bu olgularda cerrahi operasyon sonrasında indüklenen enteral inflamasyonun kutanöz ve intestinal anti TG antikorları arasında reaksiyonu başlattığı düşünülmektedir (288).

Hormonal faktörler özellikle de hipotalamo pituitar gonadal (HPA) aksının DH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Panhipopituitarizmde kullanılan hormon replasman tedavilerinin DH'ı tedavi edebildiği belirtilmiştir (289). Bir olguda progesteron kontrasepsiyonundan sonra DH gelişimi de bildirilmiştir (290). Bir GnRH analogu olan löprolid asetat alımından sonra DH gelişen 2 olgu da mevcuttur (291,292). İlaçlar da DH'ın potansiyel tetikleyicileridir. Bir TNF alfa inhibitörü olan infliksimab kullanımı sonrası (293), malign melanom tedavisinde kullanılan ipilimumab tedavisi sonrası (294) DH gelişen olgular mevcuttur. Son olarak eTG'ye karşı serum IgA antikoru veya altta yatan çölyak hastalığı belirtileri olmayan 2 Japon hastada akciğer adenokarsinoması ve otoimmün pankreatit tanısına yakın bir zamanda DH tanısı konulmuştur (295). İlginç bir şekilde çölyak hastalığında GIS enfeksiyonları hastalığı tetikleyebilmektedir. Ancak DH'ı tetikleyebilen enfeksiyöz faktörler açık değildir (296).

DH genetik olarak duyarlı kişilerde gluten maruziyeti ile ortaya çıkan, patogenezinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı derinin çölyak hastalığıdır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. DH patogenezinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörler (Prof. Dr. Soner Uzun'un arşivinden alınmıştır.)

Epidermal Transglutaminaz:

Epidermal transglutaminaz (eTG) epidermisin stratum spinosum tabakasında fizyolojik olarak eksprese edilir ve epidermal terminal farklılaşmasına ve keratinositlerin UVB kaynaklı apoptoza karşı korunmasına katkıda bulunur (297). Doku transglutaminazı (tTG) çölyak hastalığının major otoantijeni iken Sardy ve ark. eTG'nin DH'nin major otoantijeni olduğunu belirtmiştir (298). Spesifik olarak çölyak hastalığı ve DH hastalarının hem tTG'yi hem de eTG'yi hedef alan otoantikorlara sahip olduğunu gözlemlediler; ancak, seçici olarak bağlanan ve eTG'ye yüksek avidite ile IgA otoantikorları, sadece DH hastalarında bulunmuştur. Ayrıca tTG'nin olmasa bile eTG'nin DH'lı deride dermal papiller uçlarda granüler şekilde Ig A ile aynı yerde lokalize olduğu da gösterilmiştir (298). eTG'ye karşı otoimmün yanıt oluşma mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Epitop yayılma fenomeninin rol oynayabileceği öne sürülmüştür (297). Epitop yayılma fenomeni aynı (intramoleküler) veya farklı (moleküller arası) antijene ait sekonder bir baskın feromon sekonderine ait hümmoral veya hücre aracılı bir immün tepkisinin zaman içindeki gelişimini ifade etmektedir (Çizelge 2.5).

Çizelge 2.5. Eritop yayılma fenomeninin DH'ta rol oynayabildiğini gösteren durumlar

tTG ve eTG arasında yüksek benzerlik

Çölyak ve DH hastalarında eTG ve tTG'ye yüksek derecede benzerlik gösteren nöronal TG (TG 6) varlığı

Pediyatrik olgularda yetişkinlere göre düşük eTG Ig A otoantikor oranı

Son zamanlarda yapılan bir araştırma, aktif DH hastalarının, ince bağırsak mukozal biyopsilerinin oldukça yüksek miktarlarda anti-eTG IgA salgıladıklarını ve eTG bağlayıcı IgA pozitif hücrelere sahip olduklarını, bu nedenle eTG'ye karşı otoimmünitenin muhtemelen bağırsakta geliştiğini ortaya koymuştur (299).

eTG\ Ig A agregat oluşumunun deride oluşma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. DH lezyonlarının klasik olarak meydana geldiği travma bölgelerinde, epidermal hasarın, eTG'nin stratum spinosumdan üst dermise kadar yayılmasına ve dolaşımdaki anti-eTG IgA'ya bağlandığı öngörülmektedir. Diğer bir görüşe göre de eTG / IgA agregatları dolaşımdaki bağışıklık kompleksleri olarak mevcuttur (300). eTG\Ig A agregatlarının patojenitedeki rolünü destekleyen ve desteklemeyen görüşler vardır (Çizelge 2.6, Çizelge 2.7).

Çizelge 2.6. DH'ta eTG\ Ig A Agregatının Patojenik Rolünü Destekleyen Bulgular

Dolaşımdaki eTG\ Ig A birikiminin hastalık aktivitesi ile ilişkili olması ve glütensiz diyet ile kaybolması

eTG\ Ig A kompleksinin papiller dermiste fibrinojeni aktive edebilmesi

Dolaşımdaki ve deride yerleşik nötrofillerin Fc IgA reseptörü (CD89) eksprese etmesi ile nötrofiller ve Ig A arasında direkt bir etkileşim olması

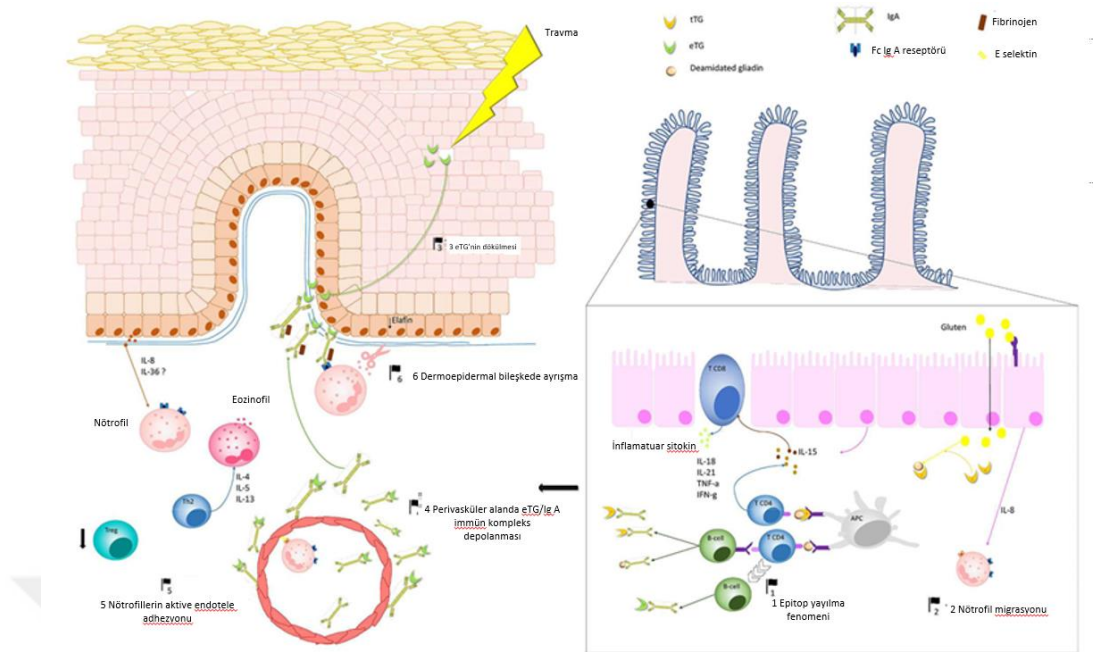
Çizelge 2.7. DH'taki eTG\ Ig A Agregatlarının Patojenik Rolünü Desteklemeyen Bulgular

eTG\ Ig A kompleksi DH'lı hastaların normal derisinde bulunabilmektedir
eTG\ Ig A kompleksleri DH olmayan çölyak hastalarının derisinde de bulunabilmektedir
eTG \ IgA kompleksleri glütensiz diyetin başlamasından ve deri döküntülerinin çözülmesinden yıllar sonra bile kaybolur
İnsan derisi greftli farelerde keçi anti-eTG IgG veya insan DH serumlarının pasif transferi aşılanmış deride DH benzeri granüler birikim üretir ancak DH lezyonlarını üretmez

Sitokin Ağı ve Bül Oluşum Mekanizması:

DH'de doku hasarına yol açan mekanizmalar sadece kısmen anlaşılmıştır. Papiller dermiste nötrofil birikiminin saptanması ve deri lezyonlarının dapsone duyarlılığı nötrofillerin DH'ta görülen inflamasyondaki rolünü desteklemektedir. Nötrofiller deriye göç etmeden önce aktive olmaktadır. Bu aktivasyonda ise bağırsaktan salgılanan IL 8 rol oynamaktadır (Şekil 2.5). Buna göre, IL-8 mRNA'nın, DH hastalarının ince bağırsaklarında, normal bir diyetle glütensiz diyetle (GFD) kıyasla anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. GFD'yi takiben dolaşımdaki IL-8 azalırken, normal bir diyet alan DH hastalarında yükselmeye devam eder. Serum IL-8 ve anti-tTG IgA antikorları arasında pozitif bir korelasyon olduğu da gösterilmiştir, bu sitokin seviyelerinin bağırsakta devam eden mukozal inflamasyona paralel olduğunu ve doğrudan gluten alımına bağlı olduğunu gösterir (301). eTG / IgA birikintileri varlığında IL-8 ve GM-CSF dahil sitokinlerin ve kemokinlerin lokal üretimi nötrofillerin papiller dermise geçişine izin verir (301). Bir araştırmada DH derisindeki keratinositlerde, bir nötrofil aracılı enflamatuar yanıtı inhibe eden bir serin proteaz inhibitörü olan elafin down regülasyonu gösterilmiştir. Benzer bir bulgu, aktif CD'li hastaların ince bağırsaklarından gelen epitel hücrelerinde de bulunabilir (302).

Aktive edilmiş nötrofiller, BMZ'nin kollojen 7 gibi adezyon moleküllerinin ayrışmasıyla subepidermal bölünmeyi indükleyen nötrofil elastazı ve granzimi B salgırlar (303). Buna göre DH'deki ayrışmanın temel olarak lamina lucida içinde, kollojen 7 ve laminin 332 arasında meydana geldiğini ve muhtemelen laminin 332'nin hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (304).



Şekil 2.5. DH patogenezi (Antiga'dan, 277)

Epidermal transglutaminaza (eTG) karşı Ig A otoantikör üretimi ince bağırsakta muhtemelen çölyak hastalığındaki majör otoantijen olan doku transglutaminaz ile eTG'nin yüksek benzerliğinin olması nedeniyle epitop yayılma fenomeni aracılığıyla olur (1), ince bağırsakta doğal immünitenin aktive olması IL 8 üretimine yol açar, bu durum da nötrofil migrasyonuna neden olur. (2) Bir görüşe göre travmaya uğrayan bölgelerdeki keratinosit hasarı eTG'nin dermoepidermal bileşkeye dökülmesine yol açar (3) ve eTG burada Ig A ile bağlanır.

Diğer bir görüşe göre de eTG/ Ig A dolaşımında immün kompleks oluşturur, bunlar da hem dermoepidermal bileşkeye hem de dermal vasküler yapının periferinde depolanır. (4) İnflamatuar sitokinler arasındaki kompleks etkileşim ve fibrinojenin aktive olması nedeniyle aktive endotel hücrelerine nötrofil adhezyonu uyarılır (5) ve dermal papiller uca nötrofil migrasyonu olur. Burada nötrofiller Fc Ig A reseptörüyle Ig A'ya bağlanır ve bu durum proteaz salınımına yol açar. Proteazların ortaya çıkmasıyla dermoepidermal bileşkede ayrışma olur. (6) Th 2 lenfositlerin hiperaktif olmasıyla eozinofiller de aktive olur, bu durum nötrofillerin de dermoepidermal ayrışma alanına gelmesine neden olur. T regülatuar lenfositlerin baskılanması DH'ta deride oluşan mikroiinflatuar ortamın devam etmesine yol açar.

Koagülasyon yolunun aktivasyonunun da DH patogeneğinde rol oynadığı öngörülmektedir. Başka bir çalışma, hastalıkta bozulmuş bir fibrinojen / fibrin dengesini göstermiştir. Daha ayrıntılı olarak, tedavi edilmemiş DH hastaları, belirgin bir şekilde uzayan pıhtı erimesi süresi ve dapsonun (305) in vitro takviyesi ile normalleştirilebilen daha kalın fibrin lifleri gösterdi. Bunun aksine, BP'den farklı olarak, hiçbir çalışma DH'lu hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla doku faktörünün deri ekspresyonu ve serum D-dimer yükselmesinin anlamlı olduğunu göstermemiştir (306,307).

Diğer inflamatuvar hücreler de DH patogenezinde rol oynayabilmektedir. Özellikle, T lenfositlerin, mononükleer hücrelerin ve B hücrelerinin DH lezyon oluşumunun erken evrelerinde dermal vasküler yapıların periferinde biriktiği gösterilmiştir (308). Başka bir çalışmada DH derisinde, Treg'lerin ve IL-10'un sağlıklı kişilerin derisine göre anlamlı derecede azaldığını, hem çölyak hem de DH hastalarının duodenal biyopsilerde benzer sayıda Treg bulunduğunu göstermiştir. Derideki Treg'lerin düzenlenmesi DH lezyonlarının gelişimi için kritik olabilmektedir (309).

Pruritus Patogenezi

DH'ta pruritus patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Muhtemelen nörojenik inflamasyon, mekanik kaşıntı, dizestezi ve inflamatuvar sitokinlerinin salınımı dahil olmak üzere farklı yollar söz konusudur. Buna göre, Cynkier ve ark. (310) aktive edilmiş keratinositler tarafından salınabilen kortikotropin salma faktörü ve DH lezyonlu derideki endotelin B için reseptör dahil olmak üzere nöropeptitlerin aşırı ekspresyonunu göstermiştir. DH'de pruritus giyim gibi mekanik uyarılarla (allokinesis) uyarılabilir veya kötüleştirilebilir. Algılanan pruritusun yoğunluğu da artar (hiperkinezi).

Pruritogeneizde yer alan inflamatuvar sitokinler arasında IL-31 büyük ilgi görmüştür. Çeşitli çalışmalar atopik dermatit, psöriazis, kutanöz T hücreli lenfomalar, nefrojenik pruritus ve mastositoz dahil olmak üzere farklı pruritik dermatozların derisinde aşırı bir IL-31 ekspresyonu göstermiştir. IL-31, yaygın bir Th2 tipi inflamasyonla ilişkili pruritik dermatozlarda özellikle rol oynuyor gibi görünmektedir (311).

Daha önce Th2 tipi sitokinlerin DH hastalarının derisinde de arttığı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, önceki bir çalışmada DH hastalarında serum IL-31 konsantrasyonunda anlamlı bir artış görülmemişken (312), başka bir çalışmada IL-31'in sadece DH serumunda yüksek olmadığını, ayrıca deride IL-31RA ile birlikte lokalize olduğu yerde de yüksek olduğunu göstermiştir (245). IL-31'in DH pruritustaki rolü doğrulanırsa IL-31 monoklonal antikorları potansiyel olarak tipik olarak topikal veya sistemik tedavilere dirençli olan ve sadece aylar sonra iyileşen DH pruritusunun daha hızlı kontrol edilmesine izin veren ilginç tedavi metodlarını sağlayacaktır (245).

Klinik

Lezyonların polimorfizmi ve simetrik dağılımı major klinik özelliktir. Hastalık genellikle grube eritematöz papüller ve üzerinde veziküllerin olduğu ürtikeryal plaklar ile başlar. Bu lezyonlar sentrifugal bir büyüme paterni ile karakterize edilen serohemorajik içeriğe sahip küçük gergin büller halinde birleşebilir (313,314). Eşlik eden pruritusu bağı olarak büller patlayabilir ve erozyon, eksskoriasyon ve krutlar oluşabilir. Temel lezyonlar grup yapar biçimde dizilim gösteren tepesi yolunmuş papüllerdir (prurigo papülleri). Lezyonlar postinflamatuvar hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon bırakarak iyileşebilir.

DH lezyonları tipik olarak diz, dirsek, kalça ve sakral alan başta olmak üzere üst ve alt ekstremitelerin ekstensör alanları, abdomen, sırtın üst kısmı, omuz, ense ve skalpı tutmaktadır. Yüz ve inguinal alan da nadiren etkilenebilmektedir. Mukozal tutulum da nadiren bildirilmiştir. Ancak oral alandaki lezyonlarının DH'ın spesifik bir bulgusu mu yoksa çölyak hastalığının bir bulgusu mu olduğu tam olarak bilinmemektedir (315).

Pruritus DH'ın başlıca bulgusu olup yokluğu tanıyı tekrar gözden geçirmeye yol açmaktadır (316). Ayrıca birçok olguda derinin batma ve yanma hissinin yanı sıra pruritusun deri lezyonlarının ortaya çıkmasından 12-24 saat önce ortaya çıkan DH bulgusu olduğu gösterilmiştir (317). Özellikle pruritusun deri lezyonlarının başlamasından aylar önce bile meydana geldiği bildirilmiştir (318).

Literatürde birçok atipik DH olgusu bildirilmiştir. Bazı pediatrik DH vakalarında, tek başlarına veya karakteristik DH klinik bulguları ile birlikte ortaya çıkan asemptomatik palmoplantar peteşiler rapor edilmiştir. Peteşiel lezyonların ön planda palmar ve plantar alanda oluşması mikrotravmanın olası bir tetikleyici olabileceğini düşündürmektedir (319). Naylor ve ark. (320) diffüz peteşiel erüpsiyon ile gelen ve patolojik değişikliklerin hem DH hem vaskülit ile uyumlu olduğu bir olgu bildirilmiştir. Kern ve ark. (321) psödovaskülit ile karakterize bir DH olgusu da bildirmiştir. DH ve vasküler hasar arasındaki ilişkiyi küçük damar iltihabına yol açan perivasküler IgA immün komplekslerinin varlığı olabilir.

Tanı

DH tanısı zor bir hastalıktır. Buna göre, ilk semptomların ortaya çıkmasından veya klinik belirtilerin ortaya çıkmasından tanıya kadar olan gecikme genellikle birkaç ay veya hatta yıl olabilmektedir ancak hem çölyak hastalığı hem de DH konusunda farkındalık arttığı için son yıllarda daha erken tanı konulabilmektedir (322).

Histopatolojik İnceleme:

Patolojide subepidermal veziküller ve büllerin yanı sıra papiller uçlarda nötrofil birikimi görülmektedir (261). Ancak hastaların 3'te 1'inde patoloji nonspesifiktir ve akantoliz gibi atipik özellikler gösteren olgular da bildirilmiştir (323).

DİF:

Patolojik inceleme tanıda yardımcı olabilmesine rağmen perilezyonel deriden yapılan DİF altın standart testtir. DİF'te asıl bulgu dermal papiller uçlarda veya dermoepidermal bileşkede granüler Ig A birikimidir (261). Ancak bazı hastalarda ve Japon hastalarda %50'ye ulaşan oranda fibriler Ig A birikimi de görülebilmektedir (324). IgA'nın yanı sıra diğer immünoreaktanlar dermoepidermal bileşkede veya perilezyonel derideki dermal papillada bulunabilir. Bunlar arasında, IgG granüler birikintileri nadiren tespit edilirken, IgM ve C3 granüler birikintileri daha çok olguda mevcuttur. Bazı durumlarda hastalar IgA, IgG veya IgM yokluğunda sadece granüler C3 birikimi gösterebilirler.

DİF'in bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Klinik, patolojik olarak DH ile uyumlu olan, çölyak hastalığının eşlik ettiği, glütensiz diyet veya dapsona yanıt veren ancak DİF'in negatif olduğu bazı DH olguları da mevcuttur (325,326).

DİF negatifliği genelde örneğin alındığı alanın uygun olmamasından (Lezyonel deri veya lezyondan çok uzak bir alan) kaynaklanır. Bununla birlikte bazı onaylanmış DH vakalarında, farklı zamanlarda yapılan tekrarlanan biyopsiler bile, negatif DİF sonuçları vermiştir, bu da yanlış negatif hastaların mümkün olduğunu göstermektedir (327,328). Diğer bir hata DİF'in yorumlanması ile ilgili olabilir. Bir araştırmada kontakt dermatit, dermatofitoz, granüloma anülare, pytiriasis rosea, likenoid dermatit ve psoriasis gibi DH'den farklı deri hastalıkları ile başvuran altı çölyak hastasından oluşan bir seri bildirilmiştir. Bu hastaların tamamında dermoepidermal bileşke veya dermal papilla ucunda granüler Ig A pozitifliği

saptanmıştır (329). Cannistraci ve ark. (330) tarafından 9 çölyak hastasında da herhangi bir kutanöz bulgu olmaksızın deride granüler Ig A pozitifliği görülmüştür. Bu araştırmalarda granüler Ig A pozitifliğinin çölyak hastalığının kutanöz bir bulgusu olabileceği de gösterilmiştir. İlginç bir şekilde Cannistraci ve ark. yaptığı çalışmada granüler birikimde Ig A'eTG birikimi gösterilse de diğer bir çalışmada Ig A'eTG birikimi gösterilememiştir (277).

DH tanısı klinik, histolojik ve immünopatolojik bulgular dahil olmak üzere genel bir değerlendirmenin sonucu olmalıdır ve sadece DİF bulgularına dayanmamalıdır. Perilezyonel derideki IgA ve eTG birikintileri arasındaki ortak lokalizasyonun değerlendirilmesinin şüpheli vakalarda DH tanısını doğrulamak için yararlı olabilir. Şüpheli durumlarda ise daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir (277).

Seroloji ve Diğer Tetkikler:

DH teşhisinde yardımcı olabilecek diğer araştırmalar arasında seroloji özellikle bir tarama aracı olarak önemli bir rol oynamaktadır. Çölyak hastalığında olduğu gibi DH'ta da çoğu hastada anti TG, anti EMA ve antideamidated sentetik gliadin derive peptid antikorları pozitiftir. Bu testlerin sensitivitesi %50 ile 95 spesifitesi ise %90'ın üzerindedir (331). Ayrıca, son yıllarda, DH için ana otoantijen olarak eTG'nin gösterilmesinden sonra, anti-eTG antikorlarının DH teşhisi için umut verici bir tanı metodu olduğu gösterilmiştir (332). Ancak DH için duyarlılıkları ve özgüllükleri, anti-tTG antikorlarınıninkilere yakın olmasına rağmen, anti-eTG antikorları, çölyak tanılı hastaların %30 ila 50'sinde bulunabilir (333) ve bu nedenle, DH ile çölyak hastalarında ortaya çıkan diğer dermatozları ayırt etmek için kullanılamamaktadır.

Anti neo epitope TG (334) ve anti-GAF3X antikorları (335) gibi DH'li hastalarda diğer antikorlar test edilmiştir. Ancak tanıdaki yerini saptayabilmek için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

DH hastalarının kapsamlı bir değerlendirmesi için şüpheli durumlarda yardımcı olabilecek diğer araştırmalar da yapılabilmektedir. Duodenal biyopsi genellikle gerekli değildir ancak çölyak hastalığı tanısı için altın standart olduğu için klinik tablo veya diğer bulguların DH tanısı için yüksek derecede uyarıcı olduğu ancak

DIF'in negatif olduğu durumunda yapılmalıdır (261). Bu durumda patolojide villöz atrofinin varlığı çölyak hastalığı tanısını doğrulamak (veya dışlamak) ve en azından beyaz ırkta glütensiz diyetin uygulanmasını desteklemek için önemlidir.

Neredeyse tüm çölyak ve DH hastaları HLA-DQ2 veya DQ8 haplotiplerine sahip olduklarından HLA testi DH tanısını dışlamak ve gereksiz araştırmaların tekrarlanmasını önlemek için yüksek negatif prediktif değeri için yardımcı olabilir (301).

Dermoskopi:

Dermoskopi de tanıya yardımcı bir metod olarak son yıllarda tanımlanmıştır. Özellikle saçlı deriyi tutabilen otoimmün büllü hastalıkların ayırd edilmesinde dermoskopi faydalı olabilir. DH'ta genel olarak pemfigusta görülebilen sarı krutlar görülmez. Bunun yanı sıra ekstrasvazyon ve kümelenmiş noktasal vasküler yapılar hastalığın spesifik bir bulgusu olarak görülmektedir. Ayrıca palmar ve plantar alandaki peteşiyel lezyonlar dermoskopik muayene ile daha kolay saptanabilecek bir DH bulgusudur. (336,337).

Çölyak Hastalığı ile İlişkisi

1960'lı yıllarda DH'li hastalardan alınan ince bağırsak biyopsileri, çölyak hastalığındaki ile aynı villöz atrofi göstermiştir (338,339). Ancak 1\4 hasta normal ince bağırsak villöz yapısına sahiptir. Bu sebeple DH'nin çölyak hastalığının spesifik bir kutanöz belirtisi mi yoksa sadece bazı otoimmün bozukluklar gibi çölyak hastalığıyla ilişkili bir hastalık olup olmadığı araştırılmıştır. DH'taki deri semptomlarının, morfolojik olarak normal villöz mukozası olan hastalarda bile, yavaş da olsa, sıkı GFD'ye yanıt verdiği anlaşılmıştır. Semptomların glüten alımına başladığında tekrar etmesi bu bulguyu desteklemektedir (340). Ayrıca hem DH'ta hem de çölyak hastalığında anti tTG antikorları bulunmaktadır ve bu antikorlar DH için oldukça spesifiktir (341).

DH'ın sadece glüten ile ilişkili değil çölyak hastalığının bir formu olduğu ile ilişkili görüşler bulunmaktadır. Bazı DH'lı hastalarda normal intestinal mukoza görünümü olsa da bu hastalarda minör tip çölyak enteropati bulunmaktadır (339). Ayrıca çölyak hastalığında görülen bir bulgu olan ince bağırsak mukozal intraepitelyal

lenfosit yoğunluğu artışı DH'ta da görülebilmektedir (342,343,344,345). Bazı kişilerde ise villöz atrofi yoktur ancak minör mukozal değişiklikler ve endomysium veya TG2'ye karşı IgA antikorları vardır ve daha sonra çölyak hastalığı gelişebilmektedir. Bu hastalar erken gelişen veya potansiyel çölyak hastaları olarak adlandırılırlar ve ayrıca glütensiz diyetten de yarar görürler (346). DH'ta görülebilen bu minör mukozal değişiklikler iyi tanımlanmış olup çölyak hastalığının başlangıç formu olarak da kabul edilebilmektedir.

Genetik olarak da iki hastalığın birbirleriyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Çölyak hastalığı veya DH olan hemen hemen her hastada HLA DQ2 veya HLA DQ8 haplotipleri vardır. Önemli bir şekilde bu haplotipler popülasyonun yaklaşık % 30'unda bulunur, bu da varlığının tanısal değer olmadığı anlamına gelir ancak yokluğu çölyak hastalığı olasılığını ortadan kaldırmakta yararlı olabilir (347).

Genetik yatkınlığı nedeniyle, birinci derece akrabalar çölyak hastalığı veya DH gelişme riski altındadır. Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, birinci derece akrabalar arasında çölyak hastalığı prevalansının % 7.5 olduğunu göstermiştir (348). DH hakkında sadece birkaç aile çalışması yapılmıştır. Meyer ve Zone (278) DH'li 92 hastanın 6'sında (% 6.5) hastalığa yakalanan birinci derece akraba olduğunu bulmuştur. Başka bir DH ailesi çalışmasında birinci derece akrabaların çölyak hastalığından da etkilenebileceğini gösterilmiştir (349). DH'li hastaların % 18'inin ve çölyak hastalığı olanların % 19'unun akrabalarının etkilendiği ve ilk vakanın fenotipinden bağımsız olarak akrabadaki hastalık DH veya çölyak hastalığı olabilir (350). İtalya'da 23 monozigotik ikizde yüksek bir hastalık uyumu (çiftte % 71) çölyak hastalığı gösterilmiştir (351). DH'li altı monozigotik ikiz, üçü DH-DH çifti, iki DH-çölyak hastalığı çifti ve bir çiftin uyumsuz olduğu bildirilmiştir (352). Genetik olarak benzerlik gösteren kişilerin farklı fenotiplere sahip olabilmesi bazı çevresel faktörlerin kutanöz fenotipin gelişimini belirlediğini göstermektedir. Uzun süreli glüten alınması bir faktör olabilir çünkü sıkı glütensiz diyet tedavisine uymayan hastalarda fenotipin klasik çölyak hastalığından DH'ye değiştiği durumlar vardır (353). Ancak DH glüten duyarlı bir hastalıktır ve derinin çölyak hastalığı olarak da tanımlanabilmektedir.

DH hastalığında glütensiz diyetle yanıt çölyak hastalığına göre daha yavaş olmaktadır. Çölyak hastalığında glütensiz diyetin başlanması ile haftalar içinde abdominal semptomlarda düzelme olsa da DH'ta deri semptomlarının azalması için birkaç ay gereklidir (267). Glütensiz diyetle dirençli olabilen çölyak hastaları nadiren de olsa bildirilmiştir (354). Ayrıca sıkı bir şekilde glütensiz diyet uyumuna rağmen dirençli olan DH olguları da mevcuttur. 403 hastanın 7'sinde (% 1.7) deri semptomları sıkı bir glütensiz diyetle yanıt vermemiş olup deride IgA birikintileri saptanmıştır ve diyetle bağlı kalmanın ortalama süresi 16 yıl olarak bulunmuştur (355). Bununla birlikte bu vakalarda ince bağırsak mukozal iyileşmesi belirgindir ve hastaların karın şikayeti, malabsorpsiyon semptomları veya lenfomaları yoktur. Bu da DH'deki refrakter durumun çölyak hastalığından farklı olduğunu düşündürmektedir.

DH ve çölyak hastalığı arasında bazı farklılıklar da bulunmaktadır. DH'ın görülme sıklığı çölyak hastalığından daha azdır. Çölyak hastalığının görülme sıklığı artarken DH'ın ise azalmaktadır. DH'ta hafif bir erkek baskınlığı olmasına rağmen çölyak hastalığı daha çok kadınlarda görülmektedir. Çölyak hastalığı hem çocuk hem de yetişkinlerde görülebilmekle birlikte DH ağırlıklı olarak yetişkinlerde görülmektedir. 1. derece akrabalarda DH veya çölyak hastalığı görülme olasılığı DH'ta %5.4 iken çölyak hastalığında %5.5'tir. Ig A TG3 birikimi DH'ta her hastada görülürken çölyak tanılı hiçbir hastada yoktur. İnce bağırsak villöz atrofisi DH'ta %73 oranında bulunurken çölyak hastalığında tüm hastalarda bulunmaktadır. İnce bağırsak mukozasında Ig A TG2 birikimi DH'ta %79 oranında görülürken çölyak hastalığında her hastada görülmektedir. Ig A TG 2 birikimi DH'lı hastaların serumunda %86, çölyak hastalarının serumunda ise %92 oranında görülür. Ig A TG 3 antikor birikimi DH hastalarının %86'sının serumunda görülürken çölyak hastalarının %24'ünün serumunda görülmektedir (267).

Çölyak Dışı Glüten Sensitivitesi

DH, çölyak hastalığının spesifik kutanöz belirtisi olmasına rağmen, gluten maruziyetine sekonder diğer bazı deri hastalıkları, özellikle son yıllarda, giderek artan oranda bildirilmektedir (277). Çölyak dışı gluten sensitivitesi yeni tanımlanmış bir antite olup deri asıl hedefidir, bunun yanı sıra intestinal ve

ekstraintestinal bulgular da sıklıkla görülmektedir (277). Bu antitede genel olarak, deri lezyonlarının baskın olarak üst ve alt ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri üzerinde bulunduğu ve eritem, papüller, krutlar ve bazen de subakut egzamaya ve hatta DH'ye benzeyen veziküllerden oluştuğu bulunmuştur (277). Bazı hastalarda ürtikeryal lezyonlar ve psöriazise benzer şekilde eritemli skuamlı plaklar da görülebilmektedir (329,356). Tüm hastalarda baskın semptom şiddetli pruritus olup hastaların %10'unda tek semptom da olabilmektedir. İlginç olarak hastalar glütensiz diyetle çok iyi yanıt verirler. Hatta bazı hastalarda 1 ay içinde hızlı bir düzelme bile olabilmektedir. DİF'te granüler C3 pozitifliği görülürken Ig A pozitifliğinin olmaması da dikkat çekicidir (329). Hastalık için spesifik bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. İmmünopatolojik profil, pruritus, deri lezyonlarının glütensiz diyetle yanıt göstermesi nedeniyle kutanöz glüten sensitivitesi olarak adlandırılmıştır.

Tedavi

Glütensiz Diyet:

Hem gastrointestinal hem de kutanöz bulgular glütensiz diyetle yanıt verir. Gastrointestinal bulgular 3 ile 6 ay içinde yanıt verirken, kutanöz bulguların düzelmesi ise 1 ile 2 yılı bulabilir (331). Bu sebeple özellikle tanıdan sonraki ilk yıllarda hastaların glütensiz diyetle uyumu tam olsa bile tedavi metodları kombine edilmelidir. Buğday, çavdar, arpa ve malttan elde edilen gıdalar tüketilmemeli ve saf yulaf tüketimine izin verilmelidir; ancak piyasadaki yulaf ürünlerinin çoğu glüten ile kontamine olmaktadır. Hastalara, bileşimlerinde glüten bulunması için işlenmiş gıda etiketlerine yakından bakmaları ve bilinmeyen içerikli yiyecekleri yemekten kaçınmaları talimatı verilmelidir. Hastalara birçok yardımcı maddenin ve gıda ve farmasötik katkı maddelerinin glüten içerebileceğini hatırlatmak önemlidir (357). Gastrointestinal semptomlar çoğu durumda olmadığı veya hafif olduğu ve kutanöz bulguları ilaçlarla hızlı bir şekilde kontrol edildiği için, karmaşıklığı, maliyeti ve sosyal sınırlamaları göz önünde bulundurularak hastaları sıkı bir diyetle uymaya ikna etmek zorlaşabilmektedir. Bu sebeple hastaların beslenme uzmanları tarafından desteklenmesi önerilmektedir. Demir, folik asit, vitamin B12, D vitamini eksikliği açısından da dikkatli olunmalıdır. Glüten alımını tam olarak elimine

edemeyen ancak azaltabilen hastalarda da kutanöz semptomlarda düzelme görülebilir ancak bu düzelme tam değildir ve medikasyona bağımlıdır (358). Gastrointestinal ve kutanöz semptomların iyileşmesinin yanı sıra glütensiz diyet malabsorbsiyonu azaltır, ilaç (dapson) doz azaltımını veya kesilmesini sağlayabilir ve persistan antijen stimülasyonunu ortadan kaldırarak lenfoma gelişmesini engellemeye yardımcı olabilir.

Dapson:

Dapson DH'ta görülen pruritusu birkaç saat içinde hafifletir. Birkaç gün içinde de kutanöz lezyonlar üzerinde etkisi başlar. Ancak dapson kesildikten 24 ile 48 saat sonra bu durum tekrar etmeye başlar (359). Ancak intestinal hasar veya lenfoma riskini azaltmak üzerine etkisi bulunmamaktadır (360).

Dapson, antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir, nötrofil kemotaksisini, lökotrienlerin ve prostaglandinlerin salınımını inhibe eder ve nötrofiller ve eozinofillerin aracılık ettiği doku hasarını azaltır (361).

Tedaviye 50 mg/gün dozunda başlanmalıdır ve tolerans ve dermatolojik durumun düzelmesine bağlı olarak 200 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Birçok olguda 0,5 ile 1 mg/kg/gün dozunda pruritus ve yeni lezyon çıkışını kontrol altına alabilmektedir (331). Kutanöz hastalığı remisyonda tutabilen en düşük doz belirlenmelidir. Glütensiz diyet yararlı olmaya başladığında ise tedavi kesilebilir. Çocuk hastalar için 1-2 mg/kg/gün dozu önerilmektedir.

Tedavi öncesinde glikoz 6 fosfat dehidrojenaz, tam kan sayımı, retikülosit, karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin, kreatinin ve tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Hemogram ilk ay haftada 1, daha sonraki 2 ay boyunca 2 haftada 1, daha sonra ayda 1 yapılmalıdır. İlk ay boyunca haftalık olarak hemolitik anemi, methemoglobinemi ve nöropati semptomlarının yeniden değerlendirilmesi, 2 aylık tam kan sayımını takiben iki haftada bir karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalı ve her 3 ayda bir bu testler tekrar yapılmalı, klinik olarak endike ise retikülosit sayımı ve methemoglobin düzeyi bakılmalıdır (362).

Dapsonun asıl yan etkileri doz bağımlı olan hemoliz ve methemoglobinüridir. Glikoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği olan kişilerde hemolitik anemi daha şiddetli

gelişebilmekte ve tedavi kesilmeyi gerektirebilecek derecede olup bu kişilerde dikkatli olunmalıdır. 800 mg\gün dozunda kullanılan vitamin E'nin hemolitik anemi riskini azaltabileceği öne sürülmüştür (363). Methemoglobinemi genellikle hafiftir ve % 20'nin altındaki seviyelerde iyi tolere edilir ve siyanoz, baş dönmesi, nefes darlığı, uyuşukluk ve baş ağrısının varlığında şüphelenilmelidir (364). Diğer daha nadir yan etkileri lökopeni, agranülositoz, hipersensitivite reaksiyonları, periferik nöropati, nefrotik sendrom, hepatik ve pulmoner değişikliklerdir (361). Agranülositoz nadirdir ve tedavinin genellikle ilk 3 ayında oluşur. Dapson hipersensitivite sendromu şiddetli ancak nadirdir, ateş yüksekliği, döküntü ve lenfadenopati ve değişen derecede sistemik tutulum ile karakterizedir. Hastaların %1'inde görülür ve 2 ile 6 hafta sonra gelişmektedir (365).

Dapson sülfalazim, akut porfiris, şiddetli anemisi, şiddetli kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda kontraendikedir (366). İlaç etkileşimleri nadirdir ancak trimetoprim veya probenesidin birlikte kullanımı plazma seviyelerini yükseltebilir ve dapsonun hematolojik toksisitesini artırabilir.

Hamilelikte kullanım riski ile ilgili olarak C grubu bir ilaç olarak sınıflandırılır ve bu nedenle hamilelik veya emzirme sırasında önerilmez. Bununla birlikte, hamilelik sırasında leprada geniş kullanım deneyimi ve annede ve fetüste zararlı etkilerin olmaması, dapsonun gebelik döneminde güvenle kullanılabilirliğini göstermektedir (367).

Alternatif İlaçlar:

Sülfasalazin, olumsuz etkileri ve daha az sıklıkla yanıt eksikliği nedeniyle dapson kullanılması mümkün olmadığında 2.basamak ilaçtır. Sülfasalazimin değişken emilimi nedeniyle etkinliği dapsona kıyasla daha az tahmin edilebilir (263). Önerilen doz 1 ile 2 gram\gün olsa da 4 gram\gün'e kadar da çıkılabilir (368). En çok görülen yan etkisi bulantı, kusma, anoreksi gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Hemolitik anemi, hipersensitivite reaksiyonları ve proteinüri daha nadirdir. Hastalar tedaviden önce, ilk 3 ayda ve sonrasında her 6 ayda bir tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki ile izlenmelidir (369). Olgu sunumlarına dayanan sporadik çalışmalar kolşisin, siklosporin, heparin, tetrasiklin ve nikotinamid gibi diğer ilaçların da yararlı etkilerini göstermiştir (364). DH sistemik steroide yanıt vermez

ve antihistaminiklerin de pruritus üzerine sınırlıdır. Güçlü topikal kortikosteroidler kaşıntıyı geçici olarak rahatlatılabilir ancak sistematik tedavinin faydaları elde edilene kadar sadece hastalığın akut fazında kullanılmalıdır. Dirençli olgularda metotreksat, azatiopürin, mikofenolat mofetil gibi immünsupresifler endikedir (370).

2.4. OBH Tanısında Biyoçip

Son yıllarda OBH tanısında ELISA ve DİF'ten daha pratik ve daha ucuz bir tanı yöntemi olarak biyoçip yöntemi geliştirilmiştir. Biyoçipin tasarımı, tek bir serum numunesinden farklı OBH alt tipleri arasında ayırıcı tanı sağlamaktadır (Çizelge 2.8). Bu, tek bir inkübasyon alanında ayrı pencerelerde çoklu antijenik yapıların bulunmasıyla mümkün olmaktadır (8).

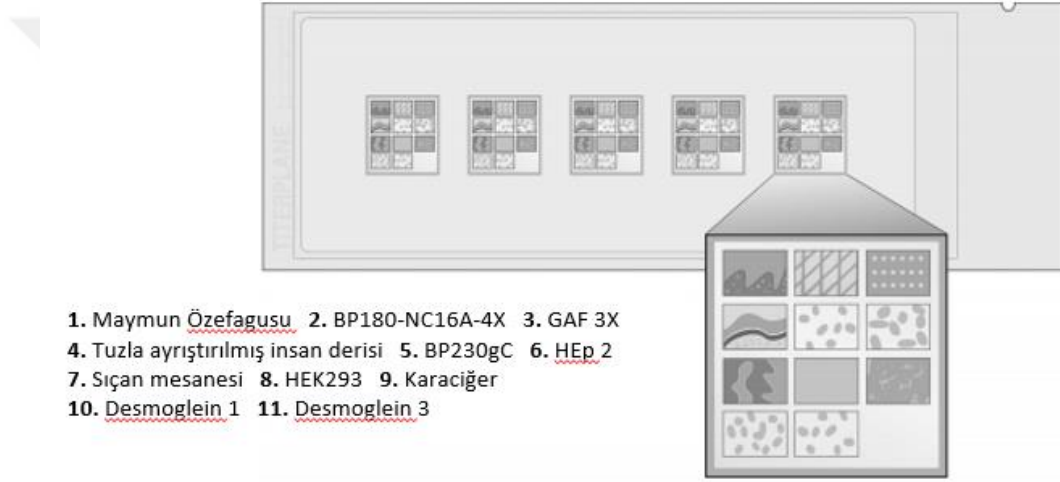
Çizelge 2.8. Biyoçip Yönteminin Avantajları (van Beek'ten, 10)

Zaman tasarrufu sağlar (2 saat)
Konvansiyonel tanı yöntemlerine göre 10 kat daha az seruma ihtiyaç duyulur
Yüksek standardizedir
Pemfigus, BP, lineer Ig A dermatozu ve EEB için konvansiyonel yöntemlerle yüksek derecede uyumluluk gösterir

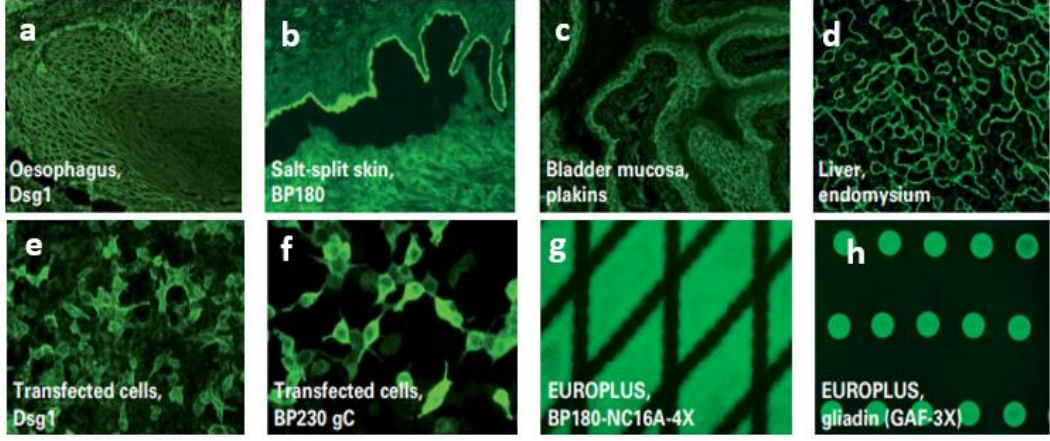
Yapılmış çalışmalarda biyoçip yönteminin pemfigus tanısında ELISA ve IIF'ye göre yüksek sensitivite ve spesifite gösterdiği belirtilmiştir (2-7,9). Biyoçip yönteminin desmoglein 1 için sensitivitesi %90, spesifitesi %100, desmoglein 3 için sensitivitesi %97.62 ile 100, spesifitesi ise %99.6 ile 100 olarak saptanmıştır (371). Özkesici ve ark. (9) yaptığı çalışmada pemfigus tanısı koymada biyoçip metodunun sensitivitesi ve spesifitesi anti-Dsg1 otoantikörlerini saptamada sırasıyla %38 ve %100, anti-Dsg3 otoantikörlerini saptamada ise sırasıyla %87 ve %97 olarak bulunmuş, BP tanısında biyoçip yönteminin sensitivitesi ve spesifitesi %94,4 olarak saptanmıştır. Yang ve ark. (372) yaptığı bir çalışmada da mozaik tabanlı biyoçip metodu PV, PF ve BP tanısında ve taramasında güvenilir, basit ve zaman tasarrufu sağlayan bir metod olarak saptanmıştır. BP tanısında BP 180 için yüksek sensitivite (%96,5 ile 100) gösterirken BP 230 için daha düşük sensitivite (%24.3

ile 66.7) ancak her ikisi için de yüksek spesifite (BP 180 için %96.5 ile 100, BP 230 için %98.3 ile 100) göstermiştir (3-7,9).

Yeni geliştirilen metotta 9x7 mm boyutundaki bir inkübasyon alanında 11 küçük biyoçip alanı bulunmaktadır. Bunlar maymun özefagusu, tuzla ayrıştırılmış deri, rekombinant BP 180 NC16A, desmoglein 1 ve desmoglein 3 eksprese eden insan HEK 293 hücresi, BP 230 C terminali, rekombinant gliadin analog füzyon peptid (GAF 3X), sıçan mesanesi, maymun karaciğeri ve negatif kontrolle transfekte edilmiş HEK 293 hücreleridir (Şekil 2.6, Şekil 2.7).



Şekil 2.6. Mozaik tabanlı indirekt immünfloresan (İİF) biyoçip (Gosink ve Saschenbrecker'den, 373,374)



Şekil 2.7. Biyoçipte pozitif bulgular a) Maymun özefagusunda interselüler aralıkta depolanma, b) Tuzla ayrıştırılmış deride epidermal tarafta depolanma, c) Sıçan mesanesi d) Maymun karaciğerinde endomysyum, e) Transfekte hücrede desmoglein 1 pozitifliği f) Transfekte hücrelerde BP 230 pozitifliği, g) BP 180 NC11A-4X'in “**elmas**” paterni pozitifliği, h) GAF 3X'in “**dolunay**” paterni pozitifliği

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Etik kurul onayı alındıktan sonra bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine kronik pruritus grubu için 6 haftadan uzun süreli yaygın vücut kaşıntısı (Kronik jeneralize pruritus) şikayeti ile başvuran, 18 yaşından büyük, deride görünür lezyonu olmayan veya kaşımaya sekonder ekskoriasyonları olan, prurigo nodularis grubu için 18 yaşından büyük olan, vücutta prurigo papülleri veya nodülleri olan, dermatitis herpetiformis (DH) grubu için 18 yaşından büyük, DH düşündürecek lokalizasyondaki (Dirsek, diz, presakral alan, oksipital bölge) papül, papülovezikül, vezikül, ekskoriasyona sekonder hemorajik krut gibi klinik bulguları olan, DH açısından yüksek klinik şüphe taşıyan (Yeni tanı konma olasılığı olan, tedavi veya glütensiz diyet almayan hastalar) ve bunun yanı sıra daha önceden takipli, tanının direkt immünfloresan yöntem (DIF), ELISA, glütensiz diyet ve dapsona yanıt kriterlerinden en az 1 tanesi ile doğrulandığı takipli hastalar alınmıştır. Kronik pruritus grubu için lokalize pruritus olanlar, klinik olarak skabiyes tanısı almış hastalar, primer kutanöz bulgusu olan, 6 haftadan kısa süreli pruritus şikayeti olan hastalar ve DH grubu için direkt immünfloresan yöntem

(DİF), ELİSA, glütensiz diyet ve dapsona yanıt kriterlerinden hiçbirine uymayan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Kontrol grubu olarak ise bilinen otoimmün bir hastalığı olmayan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve mevcut hastalığı nedeni ile kan tetkiki istenilen 24 kişi dahil edilmiştir. Kontrol grubu kronik pruritus, prurigo nodularis ve DH grubunda ortak kullanılmıştır. Çalışmaya katılan gönüllü hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Tüm gruplar için 18 yaşından küçük olan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmasına engel oluşturacak mental ve psikiyatrik hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, tüm hasta grupları için 12 madde kaşıntı şiddeti (Ek 1), prurigo nodularis grubu için prurigo aktivite skoru (Ek 2), DH sebebi ile takipli olan hastalarda patoloji, direkt immünfloresan tetkik (DİF), tüm hasta gruplarında HLA DQ 2 ve HLA DQ 8, kronik pruritus ve prurigo nodularis grubunda Ig E, tüm hastalık gruplarında tedavi yanıtları ve DH grubunda glütensiz diyet ve dapson kullanım süreleri kaydedilmiştir. Hastalardan alınan periferik venöz kan örnekleri santrifüj edilerek serumun bir kısmı -24 °C de muhafaza edilmiş ve yeterli hasta sayısına ulaşıldığında serumdaki otoantikorları saptamak amacıyla EUROIMMUN (Mozaik 11) mozaik tabanlı indirekt immünfloresan (İİF) biyoçip ile çalışılmıştır. Aynı serum örnekleri ile ELİSA (EUROIMMUN) testi ile anti- Gliadin (GAF 3X) Ig A, anti- Gliadin (GAF 3X) Ig G, doku transglutaminaz Ig A, doku transglutaminaz Ig G, anti-BP 180 NC16A-4X Ig G, anti BP 230 Ig G bakılmış olup saptanan otoantikor düzeyleri kaydedilmiştir. Epidermal transglutaminaz ELİSA için (Bioassay Technology Laboratory, Şangay, Çin) 14 DH hastası ve 20 kronik pruritus hastasının serum örnekleri çalışılarak otoantikor düzeyleri saptanmıştır. Kontrol grubu olarak çalışmaya katılan gönüllülerden hastaneye başvurma nedenleri olan mevcut hastalıkları için alınan periferik venöz kan örnekleri santrifüj edilerek serumun bir kısmı -24 °C’de muhafaza edilmiş yeterli gönüllü sayısına ulaşıldığında EUROIMMUN mozaik tabanlı İİF biyoçip ve ELİSA (EUROIMMUN, Bioassay Technology Laboratory) ile çalışılmıştır. Test sonuçları hasta takip formlarına kaydedilmiştir.

3.2. EUROIMMUN Mozaik Tabanlı İİF Biyoçip Yöntemi

Biyočip yöntemiyle birden fazla antikor spesifik antijenik substrat kullanılarak tanıya ulaşmak amaçlanmaktadır. Standart boyuttaki slaytta 5 inkübasyon alanı (her bir inkübasyon alanı 1 hastaya ait), her inkübasyon alanında substrat olarak 11 farklı antijenik yapı bulunmaktadır (Şekil 3.1). Bunlar maymun özefagus kesiti, rekombinant tetrametik BP180 NC16A antijeni, deamide gliadin (GAF 3X), 1 mol/L NaCl’de ayrıştırılmış insan derisi kesiti, BP230 globüler C-terminal domaini aktarılmış HEK293 hücreleri, sıçan mesanesi, maymun karaciğeri, desmoglein 1 ve desmoglein 3 aktarılmış HEK293 hücreleri, negatif kontrol olarak HEp 2 ve transfekte HEK293 hücresidir.



Şekil 3.1. Mozaik tabanlı İİF biyoçip (EUROIMMUN, Dermatology Mosaic 11)

Alınan hasta serumları 1/10 dilüe edilerek 30 dakika oda sıcaklığında substratlarla inkübe edilmiş (Şekil 3.2) ve hasta serumundaki antikorların biyoçipte bulunan antijenlere bağlanmasını sağlayan bu ilk inkübasyon sonrası PBS-Tween ile 5 dakikalık yıkama işlemi uygulanmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.2. Hasta serumunun substratla inkübasyonu



Şekil 3.3. İlk inkübasyon sonrası PBS-Tween ile yıkama işlemi

Floresan işaretli anti-human antikorlarla yapılan 30 dakikalık ikinci inkübasyon oda sıcaklığında karanlık ortamda yapılmıştır (Şekil 3.4). Sonrasında 5 dakika yıkama uygulanan slaytlar immunfloresan mikroskobunda değerlendirilmiştir. Bütün

testlerin değerlendirilmesi aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır. Değerlendiren araştırmacı hastaların tanısı hakkında, değerlendirilen biyoçipin hasta serumuyla mı yoksa kontrol grubu serumuyla mı inkübe edildiği konusunda bilgilendirilmemiş (tek kör), hasta ve sağlıklı gönüllü katılımcı serumları pozitif kontrollere karşılaştırılarak aynı slayt üzerinde değerlendirilmiştir.



Şekil 3.4. Floresan işaretli antikorlarla yapılan ikinci inkübasyon

3.3. ELISA Testi

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinin serumu ayrıştırılarak, çalışma gününe kadar -24°C 'de saklanmıştır. Çalışma gününde serum örnekleri çözündürülerek anti- Gliadin (GAF 3X) Ig A, anti- Gliadin (GAF 3X) Ig G, doku transglutaminaz Ig A, doku transglutaminaz Ig G, anti-BP 180 NC16A-4X Ig G, anti BP 230 Ig G için üretici firmanın (EUROIMMUN, Lübeck, Almanya) önerileri doğrultusunda mikrokuyu ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır. Her bir test için 2, 20 ve 200 RU/mL konsantrasyonunda analit içeren üç farklı kalibratör ve pozitif – negatif kontrol kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubu örneklerinin tamamı, çalışma öncesinde, kit içerisinde sunulan dilüsyon tamponu ile 1/101 oranında sulandırılmıştır. Prosedür sonunda absorbans değerleri, 620 nm dalga boyu referans olarak kullanılarak 450 nm dalga boyunda elde edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu örneklerindeki analit konsantrasyonları, kalibratörlerce oluşturulan eğri

kullanılarak, RU/mL cinsinden hesaplandı. 20 RU/mL altındaki konsantrasyonlar negatif olarak kabul edilmiştir. Epidermal transglutaminaz için üretici firmanın (Bioassay Technology Laboratory, Şangay, Çin) önerisi ile hasta ve kontrol grubu örnekleri dilüe edilmeden mikrokuyu ELISA ile çalışılmış olup 2,5, 5, 10, 20 ve 40 ng/ml olacak şekilde 5 kalibratör ve negatif kontrol kullanılmış olup prosedür sonunda absorbans değerleri, 620 nm dalga boyu referans olarak kullanılarak 450 nm dalga boyunda elde edilmiştir. Kontrol grubunun absorbans değerlerinin standart sapması üzerinden cut off değeri hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grubu örneklerindeki konsantrasyonlar, kalibratörlerce oluşturulan eğri kullanılarak, RU/mL cinsinden hesaplanarak 15,31 RU/mL altındaki konsantrasyonlar negatif olarak kabul edilmiştir.

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmada hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla ortalama, yüzde, standart sapma, minimum ve maksimum gibi betimleyici istatistiksel yöntemler kullanıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri arasında kategorik özelliklerde ortalama verileri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler arasında oransal verileri karşılaştırmak amacıyla Ki-Kare analizi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı. İki farklı değerlendirme arasında tutarlılığı ölçmek amacıyla kappa uyum analizinden yararlanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Kronik Pruritus Grubu

Kronik pruritus grubundaki hastaların 25'inin (%64,1) kadın olduğu, yaş ortalamasının $53,79 \pm 14,76$ (18 ile 78), hastalık başlangıç yaş ortalamasının $50,03 \pm 16,45$ (15 ile 78) ve hastalık süresinin ortalama $48,92 \pm 69,68$ ay (2 ile 300 ay) olduğu değerlendirilmiştir. Başvuru sırasında hastaların 10'unda (%25,6) herhangi bir lezyon bulunmazken 20'sinde (%51,3) kaşımaya sekonder oluşan ekzoriyasyon ve 9'unda (%23,1) ekzoriyasyon papül bulunduğu belirlenmiştir. Hastaların 2'sinde (%5,1) saç, 15'inde (%38,5) kol, 7'sinde (%17,9) dirsek, 7'sinde (%17,9) gövde, 5'inde (%12,8) karın, 10'unda (%25,6) sırt, 5'inde (%12,8) uyluk,

7'sinde (%17,9) diz, 14'ünde (%35,9) bacak ve 8'inde (%20,5) glutea bölgesinde lezyon olduğu değerlendirildi. Lezyon özellikleri ve yerleşimi göz önüne alındığında 14 hastada (%35,8) klinik ön tanı olarak DH olabileceği düşünülmüştür.

4.1.1. Kaşıntı Şiddeti

Kronik pruritus hastalarında yaşa göre yapılan karşılaştırmada 12 maddelik kaşıntı şiddeti skor ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($Z=-1,61$) bulundu. Buna ek olarak 12 maddelik kaşıntı şiddeti ölçeği skorlarının cinsiyete ($Z=-0,52$, $p=0,606$) ve hastalık süresine ($Z=-0,19$, $p=0,848$) göre farklı olmadığı bulundu (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Kronik pruritus hastalarında yaş, cinsiyet ve hastalık süresine göre 12 maddelik kaşıntı ölçeği ortalamalarının karşılaştırılması (Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma, Z=Mann Whitney U testi)

			Kaşıntı Şiddeti		
		n	Ort.±Ss.	Z	p
Yaş	<40	8	13,63±3,20	-1,61	0,107
	≥40	31	15,55±3,89		
Cinsiyet	Kadın	25	15,48±3,49	-0,52	0,606
	Erkek	14	14,57±4,40		
Hastalık süresi (ay)	<12	14	15,21±3,19	-0,19	0,848
	≥12	25	15,12±4,17		

4.1.2.Eşlik Eden Hastalıklar

Hastaların 17'sinde (%43,6) hipertansiyon, 11'inde (%28,2) anemi ve 10'unda (%25,6) diyabet en sık eşlik eden hastalıklar olarak saptandı (Çizelge 4.2).

Hastaların 11'inde (%42,3) total Ig E düzeyleri yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların 22'si (%56,4) başvuru öncesi tedavi almış olup aldıkları hastaların tamamında kullanılan tedaviler 2. kuşak sistemik antihistaminikler ve nemlendiricilerdi. Başvuru öncesinde kullanılan tedavilerle hastaların 7'sinde (%31,8) tedavi yanıtı alınamazken, 14'ünde (%63,6) kısmi, 1'inde (%4,5) tam tedavi yanıtı alınmıştır.

Kontrol Grubu: Kontrol grubunun 15'i kadın (%62,5), 9'u (%37,5) erkek olup ortalama yaş $52,75 \pm 14,17$ (22 ile 78) olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.2. Kronik pruritus hastalarında ek hastalıkların yaygınlığı

Hastalık		n	%
Anemi	Yok	28	71,8
	Var	11	28,2
Polistemia vera	Yok	39	100,0
Demir eksikliği	Yok	31	79,5
	Var	8	20,5
Böbrek Fonksiyon Bozukluğu	Yok	36	92,3
	Var	3	7,7
Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu	Yok	39	100,0
Kolestaz	Yok	39	100,0
Diyabet	Yok	29	74,4
	Var	10	25,6
Tiroid Patolojisi	Yok	32	82,1
	Hipotiroidi	2	5,1
	Hipertroidi	1	2,6
	Guatr, TFT normal	1	2,6
	Otoimmün tiroidit	3	7,7
Hepatit B	Yok	35	89,7
	Var	4	10,3
Hepatit C	Yok	38	97,4
	Var	1	2,6
HIV	Yok	39	100,0
Malignite	Yok	38	97,4
	Var	1	2,6
Astım	Yok	33	84,6
	Var	6	15,4
Depresyon	Yok	34	87,2
	Var	5	12,8
Anksiyete Bozukluğu	Yok	35	89,7
	Var	4	10,3
Hipertansiyon	Yok	22	56,4
	Var	17	43,6
Koroner Arter Hastalığı	Yok	30	76,9
	Var	9	23,1
Hiperlipidemi	Yok	32	82,1
	Var	7	17,9
Romatolojik Patoloji	Yok	35	89,7
	Romatoid artrit	2	5,1
	Ankilozan spondilit	1	2,6
	Morfea	1	2,6

4.1.3. Kronik Pruritus Grubunda Biyoçip:

Hastaların 2'sinde (%5,1) biyoçip yöntemi ile BP 180 pozitifliği saptanırken hastaların hiçbirinde tuzla ayrıştırılmış deri testi, BP 230, sıçan mesanesi, desmoglein 1 ve desmoglein 3 pozitifliği bulunmadı. Biyoçipte BP 180 pozitifliği bulunan 2 hastada da ELISA ile anti BP 180 pozitif bulundu (30,2 ve 47,34 U/ml). ELISA ile anti BP 180 pozitif (69,58 U/ml) saptanan 1 hastada ise biyoçipte BP 180

negatif bulundu. Kontrol grubunda hiçbir hastada biyoçipte BP 180, BP 230, tuzla ayrıştırılmış deri testi, sıçan mesanesi, desmoglein 1 ve desmoglein 3 ve ELISA'da anti BP 180 pozitifliği bulunmadı. Biyoçip ve ELISA verileri birlikte değerlendirildiğinde kronik pruritus grubunda 3 hastada (%7,6) bir OBH olan BP saptandı. Kronik pruritus grubunda BP ön tanısı için biyoçip ve ELISA yöntemi birbiriyle uyumlu bulundu (Çizelge 4.3). Maymun özefagusu, tuzla ayrıştırılmış deri testi, BP 230 ise uyumlu bulunmadı. Olası BP için biyoçipte BP 180 antikorlarının saptanmasının sensitivitesi %66,6, spesifitesi %100, ELISA ile BP 180 antikorlarının saptanmasının sensitivitesi ve spesifitesi %100 olarak saptandı.

Çizelge 4.3. Kronik pruritus grubunda olası BP tanısı için biyoçip ve ELISA yönteminin uyumluluğu

	Biyoçip BP 180 pozitif	Biyoçip BP 180 negatif
Anti BP 180 ELISA pozitif	2	1
Anti BP 180 ELISA negatif	0	60

Kappa=0,792, Tutarlık=%98,42

Kronik pruritus grubunda hastaların 4'ünde (%10,2) GAF 3X pozitifliği saptanırken bunların 2'si zayıf pozitif, 2'si ise güçlü pozitif olarak değerlendirildi. GAF 3X güçlü pozitif saptanan 2 hastada da maymun karaciğerinde endomisyum pozitif iken GAF 3X zayıf pozitif saptanan hastalarda endomisyum negatif olarak bulundu. Bu hastaların hiçbirinde ELISA'da DH düşündürülen bulgu saptanmazken hem GAF 3X hem endomisyum pozitif olan 2 hastada da HLA DQ 2 DH ile uyumlu, HLA DQ 8 ise uyumsuz bulundu. Klinik, biyoçipte GAF 3X ve endomisyum pozitifliği ve HLA DQ uyumluluğu birlikte değerlendirildiğinde bu hastalara DH tanısı konuldu. GAF 3X zayıf pozitif olan 2 hastada HLA DQ 2, HLA DQ 8 DH ile uyumlu bulunmadığı ve ELISA'da DH ile uyumlu olabilecek pozitiflik saptanmadığı için GAF 3X zayıf pozitiflikleri yalancı pozitiflik olarak değerlendirildi. Klinik olarak DH ön tanısı düşünülmeyen 25 hastanın tamamında biyoçip veya ELISA DH için negatif bulundu.

Pemfigus vulgaris sebebi ile takipli olup tedavisiz tam remisyonda olan bir hastada son 2 ayda gece artan kaşıntı, diz ve dirseklerde simetrik yerleşimli ekskoriasyonlar gelişmesi sebebi ile yapılan biyoçipte GAF 3X ve endomisyum negatif saptanırken ELISA'da GAF 3X Ig A antikor pozitif (32,4 U/ml), HLA DQ 2 DH ile uyumsuz,

HLA DQ 8 ise DH ile uyumlu saptandı. glütensiz diyet başlanan hastanın 1 ay içinde semptomlarında hızlı bir düzelme olması sebebiyle hasta kutanöz glüten duyarlılığı veya olası DH olarak değerlendirilerek takibe alındı. Bir hastada ise biyoçipte hem GAF 3X hem endomisyum negatif, HLA DQ 2 DH ile uyumsuz olmasına rağmen kliniğin ve HLA DQ 8'in DH ile uyumlu, ELISA'da GAF 3X Ig G'nin pozitif olması (56,06 U/ml) sebebiyle hastada olası DH düşünüldü. Bu veriler sonucunda kronik pruritus grubunda toplam 4 hastada (%10,2) olası OBH olarak DH düşünülerek bu hastalar takibe alındı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Kronik pruritus grubunda olası OBH olarak DH düşünülen hastaların özellikleri

Klinik	Biyoçipte GAF 3X	ELISA	HLA DQ
Dirsek ve dizde simetrik eksskoriasyon	Negatif	GAF 3X Ig A pozitif	HLA DQ 8 uyumlu
Saç, dirsek ve gluteada eksskoriasyon	Güçlü pozitif	Negatif	HLA DQ 2 uyumlu
Kol ve bacakta bilateral ve simetrik eksskoriasyon	Güçlü pozitif	Negatif	HLA DQ 2 uyumlu
Kol ve bacakta bilateral ve simetrik eksskoriasyon	Negatif	GAF 3X Ig G pozitif	HLA DQ 8 uyumlu

Kontrol grubunda 3 hastada (%12,5) biyoçipte GAF 3X zayıf pozitif olarak değerlendirilirken bu hastaların tamamında biyoçipte endomisyum, ELISA'da GAF 3X Ig A, GAF 3X Ig G, doku transglutaminaz Ig A, doku transglutaminaz Ig G negatif bulundu. Biyoçipte GAF 3X zayıf pozitif olan, akne vulgaris sebebi ile başvuran, bilinen hastalığı olmayan 24 yaşındaki kadın hastada ELISA'da epidermal transglutaminaz pozitif (49,46 U/ml) bulundu. Bu hastalar dışında kontrol grubunda biyoçipte GAF 3X, endomisyum ve ELISA'da DH ile uyumlu olabilecek pozitiflik saptanmadı. Kronik pruritus grubunda olası DH tanısı için biyoçip uyumlu saptanmadı. (GAF 3X için kappa 0,169, %88,89, endomisyum için kappa 0,382, %96,83) GAF 3X için uyumsuzluk testin yanlış pozitiflik oranının yüksek olmasına bağlı düşünüldü (5\59 hasta, %8,4).

Biyoçip ve ELISA ile birlikte 39 kronik pruritus hastasının 7'sinde (%17,9)

etyolojide OBH saptanmış olup bu hastaların 3'ünde (%7,6) BP, 4'ünde (%10,2) DH saptanmıştır. Etyolojide OBH saptanan ve saptanmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmaya göre yaş ($Z=-0,81$, $p=0,420$), hastalık başlangıç yaşı ($Z=-0,23$, $p=0,812$), hastalık süreleri ($Z=-0,44$, $p=0,660$) ve 12 maddede kaşıntı ölçeği ($Z=-1,29$) ortalamalarının ve cinsiyet oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($X^2=1,73$, $p=0,188$) bulundu (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Etyolojide OBH saptanan hastalar ve saptanmayan hastaların yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süreleri, 12 maddede kaşıntı şiddeti özelliklerinin karşılaştırılması

	OBH	n	Ort. $\pm$ Ss.	Z	p
Yaş	0	32	54,44 $\pm$ 14,93	-0,81	0,420
	1 ve 2	7	50,86 $\pm$ 14,71		
Hastalık Başlangıç Yaşı	0	32	50,22 $\pm$ 16,98	-0,23	0,812
	1 ve 2	7	49,14 $\pm$ 14,94		
Hastalık Süresi (Ay)	0	32	55,09 $\pm$ 75,38	-0,44	0,660
	1 ve 2	7	20,71 $\pm$ 16,17		
12 Maddede Kaşıntı Şiddeti	0	32	15,59 $\pm$ 3,67	-1,29	0,197
	1 ve 2	7	13,14 $\pm$ 4,02		

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma, Z=Mann Whitney U testi

Etyolojide OBH saptanma durumuna göre lezyon görülen bölge oranlarının hastalık olan ve olmayan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($p>0,05$) bulundu.

4.2. Prurigo Nodularis Grubu

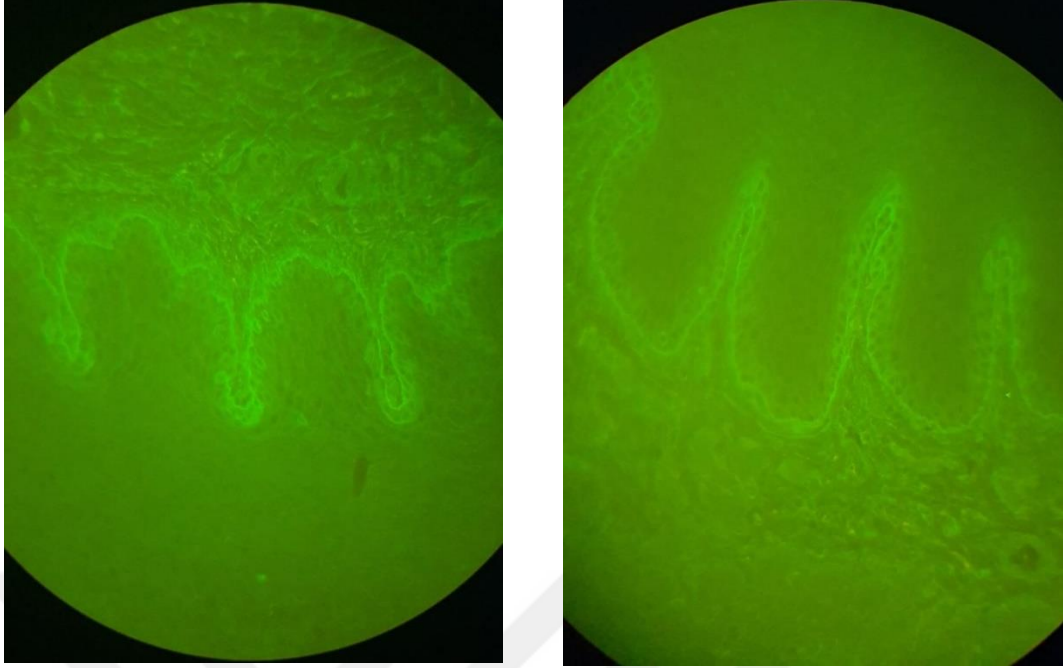
Prurigo nodularis tanıli hastaların yaş ortalaması 54,56 $\pm$ 16,24 (23 ile 79), hastalık başlangıç yaşı ortalaması 48,37 $\pm$ 17,73 (20 ile 77) ve hastalık süresi ortalama 75,56 $\pm$ 146,10 ay (3 ile 600) idi. Hastaların 8'i (%50) kadın olup; olguların 1'i (%6,3) ekskoriye papül ve 15'i (%83,8) ekskoriye nodül olarak başlamıştı. Hastaların saç bölgesinde lezyon olmadığı, 2 olgunun (%12,5) kol, 1 olgunun (%6,3) dirsek, 4 olgunun (%25,0), 5 olgunun (%31,3) sırt, 7 olgunun (%43,8) uyluk, 5 olgunun (%31,3) diz, 15 olgunun (%93,8) bacak ve 2 olgunun (%12,5) glutea bölgesinde lezyon olduğu bulundu. Hastaların 7'sinde (%43,8) hipertansiyon, 7'sinde (%43,8) diyabet, 5'inde (%31,3) koroner arter hastalığı ve 4'ünde (%25,0)

anemi, 3'ünde depresyon, 2'sinde astım, 2'sinde hiperlipidemi, 2'sinde tiroid patolojisi, 1'inde (%6,3) polistemia vera, 1'inde (%6,3) kolestaz, 1'inde (%6,3) hepatit C eşlik eden hastalıklar olarak saptanmıştır. Hastaların 6'sında (%66,6) total Ig E düzeyleri yüksek olarak saptanmış olup ortalama değer 593,4 (15,2 ile 2000) olarak bulundu. Başvuru öncesi hastaların 14'ü (%87,5) tedavi almış olup bu tedavilerin tamamı 2. kuşak antihistaminik, nemlendirici ve topikal kortikosteroidlerdi. Bu tedaviler ile hastaların 5'inde (%35,7) yanıt alınamazken, 8'inde (%57,1) kısmi yanıt, 1'inde (%7,1) tama yakın yanıt alınmıştı.

Hastalarda 12 maddede kaşıntı şiddeti puan ortalamasının $16,50 \pm 3,29$ (9 ile 21) olduğu ve prurigo etkinlik puanı ortalamasının $7,89 \pm 2,96$ (3,5 ile 13,8) olduğu bulundu. Prurigo etkinlik puanı ve yaş ($r=0,183$, $p=0,497$), hastalık başlangıç yaşı ($r=-0,087$, $p=0,750$), hastalık süresi ($r=-0,130$, $p=0,631$), 12 madde kaşıntı şiddeti ($r=0,054$, $p=0,841$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede ilişki olmadığı bulundu. Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada prurigo etkinlik puan ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($Z=-0,21$, $p=0,833$) bulundu. Ig E durumuna göre prurigo etkinlik puan ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($Z=-1,02$, $p=0,306$) bulundu. 12 madde kaşıntı şiddeti ve yaş ($r=0,254$, $p=0,342$), hastalık başlangıç yaşı ($r=0,056$, $p=0,837$), hastalık süresi ($r=0,013$, $p=0,962$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede ilişki olmadığı bulundu. Başvuru öncesi tedavi yanıtına göre yaş ($Z=-0,33$, $p=0,739$), hastalık başlangıç yaşı ($Z=-1,00$, $p=0,316$), hastalık süresi ($Z=-0,27$, $p=0,788$), prurigo etkinlik puanı ($Z=-0,60$, $p=0,547$) ve 12 madde kaşıntı şiddeti ($Z=-1,16$, $p=0,246$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ve cinsiyet oranlarının istatistiksel açıdan benzer olduğu ($X^2=0,31$, $p=0,577$) bulundu.

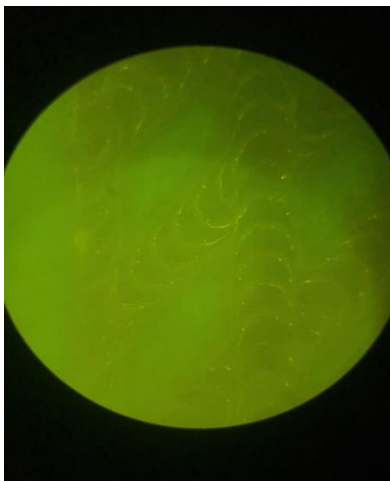
4.2.1.Prurigo Nodularis Grubunda Biyoçip

Hastaların 2'sinde (%12,4) maymun özefagusunda bazal membranda lineer depolanma görülmüştür (Şekil 4.1).

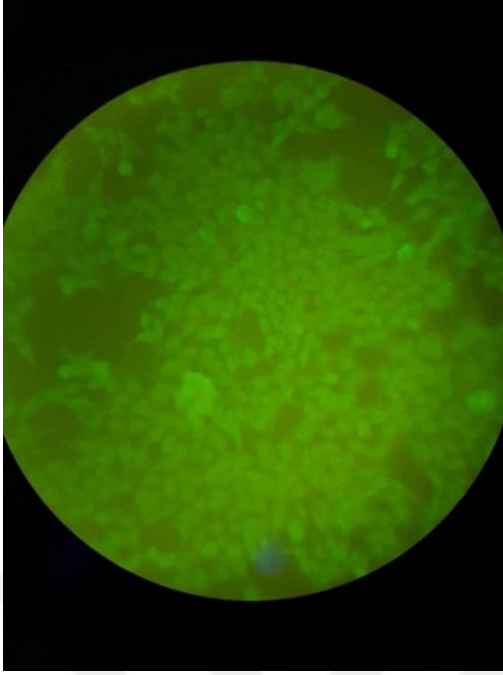


Şekil 4.1. İki farklı prurigo nodularis hastasına ait serumlarda maymun özefagusunda bazal membranda lineer depolanma

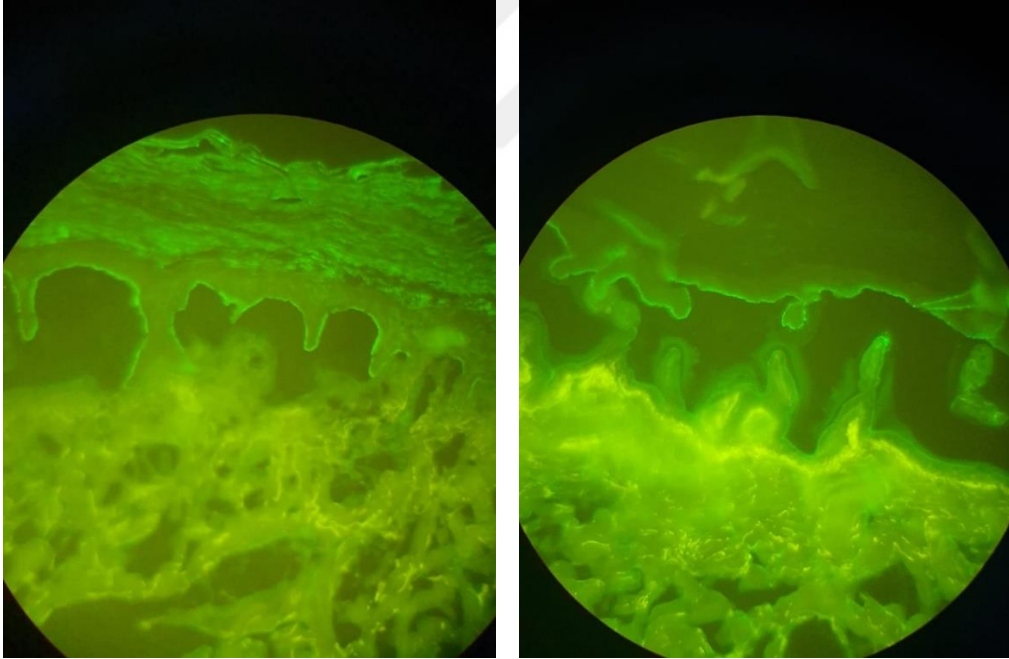
Maymun özefagusunda bazal membranda lineer depolanma olan hastaların 2'sinde de biyoçipte BP 180 (Şekil 4.2), BP 230 pozitif (Şekil 4.3), tuzla ayrıştırılmış deri testinde epidermal tarafta depolanma saptandı (Şekil 4.4). ELISA ile anti BP 180 (1. hastada 126,65 ve 2. hastada 25,39 U/ml) ve anti BP 230 (1 hastada > 200 ve 2. hastada 35,64 U/ml) antikorları da pozitif saptanan hastalara prurigo nodularis benzeri BP tanısı konuldu.



Şekil 4.2. Prurigo nodularis benzeri BP tanısı konulan hastada biyoçipte BP 180 pozitifliği



Şekil 4.3. Prurigo nodularis benzeri BP tanısı konulan hastada biyoçipte BP 230 pozitifliği



Şekil 4.4. Prurigo nodularis benzeri BP tanısı konulan 2 hastaya ait serumda tuzla ayrıştırılmış deri testinde epidermal tarafta depolanma

Bir hastada tek başına tuzla ayrıştırılmış deri testinde epidermal tarafta depolanma olması, biyoçip ve ELISA BP ile uyumlu olmayan başka bir hastada da DİF’te bazal membranda lineer Ig G depolanması olması üzerine bu iki hastaya da prurigo

nodularis benzeri BP tanısı konulmuştur (Çizelge 4.6). Prurigo nodularis benzeri BP tanısı konulan hastaların %50'si kadın, yaş ortalaması 61,5 (44 ile 79), şikayetlerin başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 32 ay (8 ile 48 ay), prurigo etkinlik puanı ortalama 6,2 (3,5 ile 9,4), 12 maddede kaşıntı şiddeti ortalama 16,7 (9 ile 21) bulunmuştur.

Çizelge 4.6. Prurigo nodularis benzeri BP tanısı konulan hastaların özellikleri

	Maymun özefagusu	Biyçipte BP 180	Biyçipte BP 230	Tuzla ayrıştırılmış deri testi	ELISA BP 180	ELISA BP 230	DİF
1.hasta	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
2.hasta	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
3.hasta	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
4.hasta	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif

Prurigo nodularis benzeri BP tanısı için biyçipte maymun özefagusunun sensitivitesi %50, spesifitesi %100, BP 180'in sensitivitesi %50, spesifitesi %97,2, tuzla ayrıştırılmış deri testinin sensitivitesi %75, spesifitesi %100, BP 230'un sensitivitesi %50, spesifitesi %100 olarak bulunmuştur. Prurigo nodularis benzeri BP tanısında biyçipte maymun özefagusu (Kappa=0,643, Tutarlık=%95,00), BP 180 (Kappa=0,531, Tutarlık=%92,50), tuzla ayrıştırılmış deri testi (Kappa=0,844, Tutarlık=%97,50) ve BP 230 (Kappa=0,643, Tutarlık=%95,00) uyumlu bulunmuştur (Çizelge 4.7, 4.8, 4.9, 4.10). ELISA ile anti BP 180 antikoru (Kappa=0,643, Tutarlık=%95,00) ve anti BP 230 antikoru (Kappa=0,643, Tutarlık=%95,00) da prurigo nodularis benzeri BP tanısında uyumlu bulunmuştur (Çizelge 4.11). BP 180 ve BP 230 için için biyçiç ve ELİSA uyumlu bulundu. (Kappa=1, Tutarlık=%100)

Çizelge 4.7. Maymun özefagusunun tanıda uyumluluğu

	Maymun özefagusu pozitif	Maymun özefagusu negatif
Prurigo nodularis benzeri büllöz pemfigoid tanılı hasta	2	2
Prurigo nodularis benzeri büllöz pemfigoid tanılı olmayan hasta	0	36

Kappa=0,643, Tutarlık=%95,00

Çizelge 4.8. Biyoçipte BP 180'in tanıda uyumluluğu

	BP 180 pozitif	BP 180 negatif
Prurigo nodularis benzeri büllöz pemfigoid tanılı hasta	2	2
Prurigo nodularis benzeri büllöz pemfigoid tanılı olmayan hasta	1	35

Kappa=0,531, Tutarlık=%92,50

Çizelge 4.9. Tuzla ayrıştırılmış deri testinin tanıda uyumluluğu

	Tuzla ayrıştırılmış deri testi pozitif	Tuzla ayrıştırılmış deri testi negatif
Prurigo nodularis benzeri büllöz pemfigoid tanılı olan hasta	3	1
Prurigo nodularis benzeri büllöz pemfigoid tanılı olmayan hasta	0	36

Kappa=0,844, Tutarlık=%97,50

Çizelge 4.10. Biyoçipte BP 230'un tanıda uyumluluğu

	BP 230 pozitif	BP 230 negatif
Prurigo nodularis benzeri büllöz pemfigoid tanılı olan hasta	2	2
Prurigo nodularis benzeri büllöz pemfigoid tanılı olmayan hasta	0	36

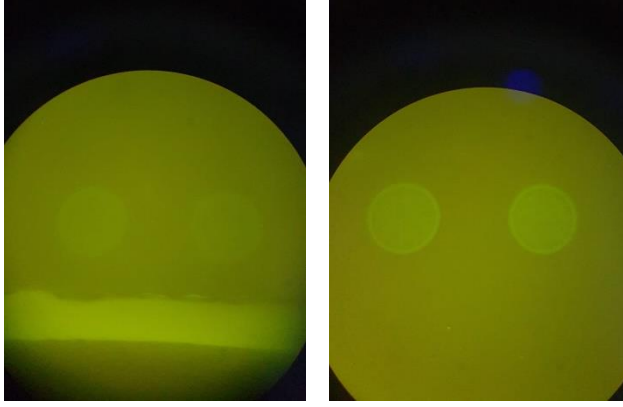
Kappa=0,643, Tutarlık=%95,00

Çizelge 4.11. ELISA'nın tanıda uyumluluğu

	ELISA BP 180 pozitif	ELISA BP 180 negatif	ELISA BP 230 pozitif	ELISA BP 230 negatif
Prurigo nodularis benzeri büllöz pemfigoid tanılı hasta	2	2	2	2
Prurigo nodularis benzeri büllöz pemfigoid tanılı olmayan hasta	0	36	0	36

Kappa=0,643, Tutarlık=%95,00

Prurigo nodularis hastalarının 3'ünde (%18,7) GAF 3X zayıf pozitif saptanmıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. İki prurigo nodularis hastasında zayıf GAF 3X pozitifliği

GAF 3X zayıf pozitif bulunan 3 prurigo nodularis hastasının 2'sinde DH'ı destekleyecek klinik, HLA DQ 2 ve 8 uyumluluğu, biyoçipte endomisyum ve ELISA pozitifliği olmadığı için bu hastalarda GAF 3X yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. GAF 3X zayıf pozitif olan bir hastada ise biyoçipte endomisyum negatif ve DH açısından ELISA (GAF 3X Ig A, GAF 3X Ig G, doku transglutaminaz Ig A ve doku transglutaminaz Ig G) negatif olmasına rağmen klinik ve HLA DQ 8 DH ile uyumlu olduğu için hasta olası DH olarak düşünüldü. DH için biyoçipte GAF 3X ve endomisyum negatif, doku transglutaminaz Ig A (> 200 U/ml) dışında ELISA negatif olan bir hasta ise klinik ve HLA DQ 8 DH ile uyumlu olması sebebiyle yüksek olası DH olarak düşünüldü (Çizelge 4.12). Prurigo nodularis etyolojisinde olası DH'ı belirlemede biyoçipte GAF 3X (Kappa=0,189, Tutarlık=%85,00) ve endomisyum (Kappa=0,034, Tutarlık=%92,5) uyumlu bulunmadı. Prurigo nodularis etyolojisinde olası DH'ın belirlenmesinde doku transglutaminaz Ig A (Kappa=0,655, Tutarlık=%97,5) dışında uyumlu ELISA testi saptanamadı.

Çizelge 4.12. Olası DH olan kliniği DH ile uyumlu prurigo nodularisli hastalarda özellikler

	Biyočipte GAF 3X	Biyočipte endomisyum	ELISA	HLA DQ
1.hasta	Zayıf pozitif	Negatif	Negatif	HLA DQ 8 uyumlu
2.hasta	Negatif	Negatif	tTG Ig A pozitif	HLA DQ 8 uyumlu

4.2.2. Prurigo Nodularis Grubunda Tedavi

Prurigo nodularis benzeri BP tanısı alan 4 hastanın 2'sinde tedavide metotreksat 15 mg/hafta kullanılmış olup bu tedavi ile iki hastada da 3 ayın sonunda kaşıntı ve lezyonlarda %75'ten fazla düzelme sağlandı ve metotreksat tedavisiyle ilişkili yan etki görülmedi. Diğer 2 hastada topikal klobetazol propionat krem 25 gram/gün olacak şekilde uygulanmaya başlandı ve 1 ayın sonunda iki hastada da %75'ten fazla düzelme sağlandı.

Olası DH olarak düşünülen bir hastada (Klinik uyumlu, biyoçip uyumlu olabilir, HLA DQ 8 uyumlu ve ELISA negatif) topikal klobetazol propionat ve nemlendirici önerildi. Bu tedavi ile 1 ay içinde semptomları büyük ölçüde düzelen hasta bu tedaviyle takibe alındı. Yüksek olası DH olarak düşünülen bir hastada (Klinik uyumlu, biyoçip negatif, doku transglutaminaz Ig A pozitif, HLA DQ 8 uyumlu) glütensiz diyet ve dapson 50 mg/gün (0,625 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Dapson tedavisi ile semptomlarda 2 hafta içinde hızlı bir düzelme sağlandı. Dapson ile ilişkili olarak hemoglobinde olağan bir 2 gram/dl düşüşün dışında yan etki görülmedi. Hasta halen glütensiz diyet ve dapson 50 mg/gün tedavisi ile takipte olup 3 ayın sonunda tama yakın yanıt sağlanmıştır.

Etyolojide OBH yer almadığı düşünülen prurigo nodularis hastalarının 3'ünde (%30) siklosporin tedavisi kullanılmış olup bu tedavi ile hastaların birinde tama yakın (%90'dan çok), diğerinde orta derecede yanıt (%50 ile 75) elde edilmiş olup 1 hastada %25'ten az yanıt olması ve renal fonksiyonlarda bozulma sebebiyle siklosporin tedavisi kesilmiştir. Metotreksat ve siklosporin kullanımına göre yaş ($Z=-0,74$, $p=0,462$), hastalık başlangıç yaşı ($Z=-0,28$, $p=0,777$), hastalık süresi ($Z=-0,63$, $p=0,530$), prurigo etkinlik puanı ($Z=-0,74$, $p=0,460$) ve 12 madde kaşıntı şiddeti ($Z=-1,10$, $p=0,271$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulunmuştur. 2 hastada dapson tedavisi kullanılmakta olup bu hastaların birinde 1 mg/kg/gün (100 mg/gün) dozunda kullanılan tedavi ile 3 ayın sonunda tama yakın düzelme sağlanırken diğer hastada 2 mg/kg/gün (100 mg/gün) ile orta derecede yanıt elde edilmiştir. Hastalar dapson tedavisi ile takip altında olup yan etki görülmemiştir. 1 hastada sistemik metilprednizolon tedavisi başlanmış olup tama yakın ve hızlı bir düzelme elde edilmiş ve doz azaltımı yapılarak kesilmiştir. Hasta şu an topikal potent kortikosteroid ve nemlendirici tedavi ile remisyonudadır. Diğer hastalarda ise topikal süperpotent kortikosteroidler,

nemlendiriciler ve 2. kuşak antihistaminik tedavi kullanılmakta olup 2'sinde (%33,3) iyi yanıt (%75 ile 90), 2'sinde (%33,3) orta derecede yanıt (%50 ile 75) ve 2'sinde de düşük yanıt (%25'ten az) elde edilmiştir.

4.3. DH grubu

4.3.1. Glütensiz Diyet Altındaki DH Grubu

Bu gruptaki hastaların tanıları tipik klinik, patolojik özelliklerin ve DİF pozitifliğinin yanı sıra DİF'in negatif olduğu hastalarda glütensiz diyet ve/veya dapson tedavisine tam yanıt ve bu tedavilerin kesilmesiyle relaps görülmesiyle konulmuştur. Hastaların yaş ortalaması $61,14 \pm 12,80$ ve hastalık başlangıç yaş ortalaması $58,71 \pm 13,45$ 'tir. Hastaların 4'ü (%57,1) kadın olup hastalıklarının klinik başlangıçlarının 6'sında (%85,7) ekskoriye papül, 1'inde (%14,3) ekskoriye nodül olduğu bulunmuştur. Hastaların başlangıç kliniklerinde lezyon yerleşimlerinin 1 hastada (%14,3) saç, 3 hastada (%42,9) dirsek, 4 hastada (%57,1) gövde, 1 hastada (%14,3) karın, 1 hastada (%14,3) sırt, 2 hastada (%28,6) uyluk, 3 hastada (%42,9) diz, 3 hastada (%42,9) bacak ve 4 hastada (%57,1) glutea bölgesinde olduğu belirlendi. HLA DQ 2 ve 8'in bakıldığı 4 hastanın 3'ünde (%75) HLA DQ 2 uyumlu bulunurken 1 hastada (%25) HLA DQ 8 uyumlu bulunmuştur.

Glütensiz diyet altındaki DH tanılı hastalarda şikayet başlangıcından tanıya geçen sürenin ortalama $30,86 \pm 23,63$ ay olduğu (4 ile 60), 12 maddede kaşıntı şiddeti ortalamasının $10,14 \pm 6,79$ (3 ile 17), glütensiz diyet uygulama süresinin ortalama $27,00 \pm 22,57$ ay (7 ile 67) olduğu değerlendirildi. Hastaların 2'si (%28,6) diyetle kısmi, 5'i (%71,4) tam uyum gösterdiklerini ifade etmişlerdir.

Hastaların tamamında dapson kullanımı bulunmaktaydı. Hastalarda dapsonun uygulama süresinin ortalama $23,71 \pm 21,96$ ay (3 ile 62) olduğu, en yüksek dapson dozunun ortalama $92,86 \pm 18,90$ mg/gün (50 ile 100 mg/gün), $1,38 \pm 0,40$ mg/kg/gün (0,66 ile 1,81 mg/kg/gün) olduğu ve son kontroldeki dapson dozunun ortalama $0,97 \pm 0,54$ mg/kg/gün (0 ile 1,72 mg/kg/gün) olduğu saptanmıştır. Son kontrollerde 1 hasta (%14,2) sadece glütensiz diyet ile devam ederken diğer 6 hasta (%85,7) glütensiz diyetin yanı sıra dapson tedavisi almaktaydı. Son kontrollerde hastaların tamamı tam remisyonda olup dapson tedavisi ile 2 hastada (%28,5) hemoglobinde 2 gram/dl'den daha az bir düşme, daha önceden bilinen kronik renal yetmezliği olan bir hastada dapson 100 mg/gün (1,66 mg/kg/gün) ile kreatininde yükselme olmuş,

dapson 75 mg/gün (1,25 mg/kg/gün) dozuna düşüldüğünde kreatinin değeriindeki yükselme düzelmiştir. Bunun dışında hastalarda dapsonla ilgili herhangi bir yan etki gelişmemiştir.

Glütensiz Diyet Altındaki DH Grubunda Biyoçip:

Glütensiz diyetle tam uyum gösteren ve dapson kullanmayan bir hastada GAF 3X güçlü pozitif olarak saptandı (Şekil 4.6). Bu hastada biyoçipte endomisyum, ELISA’da GAF 3X Ig A, GAF 3X Ig G, doku transglutaminaz Ig A, doku transglutaminaz Ig G ve epidermal transglutaminaz negatif bulundu.



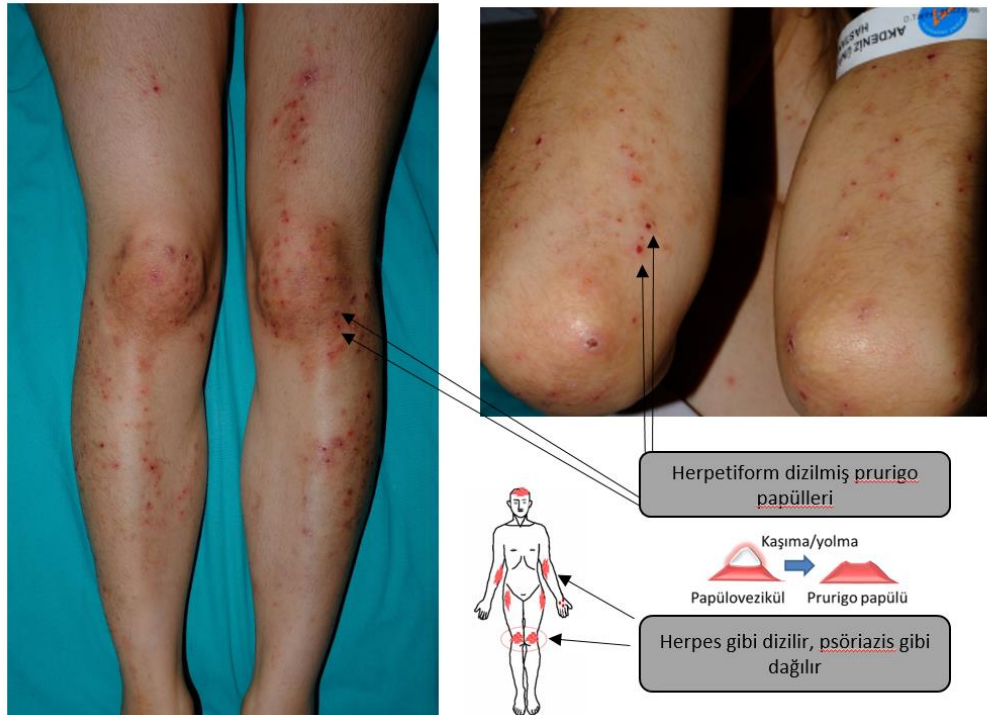
Şekil 4.6. Glütensiz diyet altındaki DH tanılı bir hastada güçlü GAF 3X pozitifliği

Glütensiz diyet altındaki DH tanılı hastaların hiçbirinde biyoçipte endomisyum pozitifliği saptanmamıştır. Glütensiz diyetle zayıf uyum gösteren hastaların birinde ELISA’da GAF 3X Ig A pozitif (27,43 U/ml), GAF 3X Ig G, doku transglutaminaz Ig A, doku transglutaminaz Ig G negatif bulunurken diyetle zayıf uyum gösteren diğer hastada bu tetkikler negatif olarak bulunmuştur. Diyetle zayıf uyum gösteren 2 hastada da ELISA ile epidermal transglutaminaz pozitif (15,73 U/ml ve 42,43 U/ml) saptanmıştır. Biyoçipte GAF 3X pozitifliği (Kappa=0,696, Tutarlık=%85,71) ve ELISA ile epidermal transglutaminaz pozitifliği (Kappa=1, Tutarlık=%100) glütensiz diyetle uyumu göstermek açısından anlamlı saptanmıştır.

Glütensiz diyet altındaki DH tanılı 79 yaşında bir kadın hastada ise tuzla ayrıştırılmış deri testinde epidermal tarafta depolanma ve ELISA ile anti BP 180 pozitifliği (26,35 U/ml) saptandı. Bu hastada ELISA GAF 3X Ig A (27,43 U/ml) ve epidermal transglutaminaz antikoru (42,49 U/ml) pozitifliği.

4.3.2. Yeni Tanı DH Grubu

Yeni DH tanısı alan hastaların 3'ü (%42,9) kadın olup yaş ortalaması $40,00 \pm 15,86$ (24 ile 70), hastalık başlangıç yaş ortalamalarının $36,29 \pm 16,84$ (15 ile 67) olduğu bulunmuştur. Hastaların tamamında lezyonlar herpetiform dizilimdeki ekskoriye papül ve/veya nodüllerle başlamıştır (Şekil 4.7, Şekil 4.8). 2'sinin (%28,6) saç, 4'ünün (%57,1) kol, 3'ünün (%42,9) dirsek, 1'inin (%14,3) karın, 3'ünün (%42,9) sırt, 4'ünün (%57,1) diz, 4'ünün (%57,1) bacak ve 2'sinin (%28,6) glutea bölgesinde lezyonunun olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.7. DH tanısı alan hastamızda tipik herpetiform dizilimli papüller ve psöriazis benzeri dağılım (Prof. Dr. Soner Uzun'un arşivinden alınmıştır.)



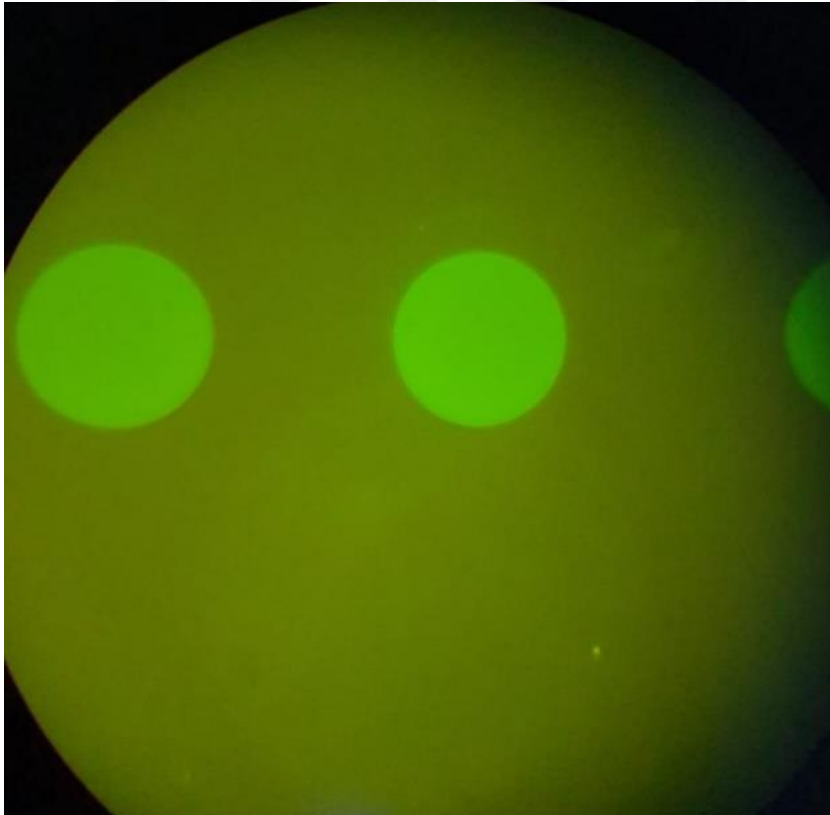
Şekil 4.8. Hastada ense, sırt ve gluteada simetrik dizilmiş herpetiform papüller

Yeni tanı alan hastalarda şikayet başlangıcından tanıya geçen süre ortalama $62,86 \pm 107,36$ ay (2 ile 300 ay), 12 madde kaşıntı şiddeti ortalaması $16,14 \pm 3,13$ (12 ile 22) olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 2'sinde (%28,5) önceden bilinen çölyak hastalığı mevcut olup kutanöz bulgular çölyak hastalığından ortalama 9 yıl (3 ile 15 yıl) sonra başlamıştı.

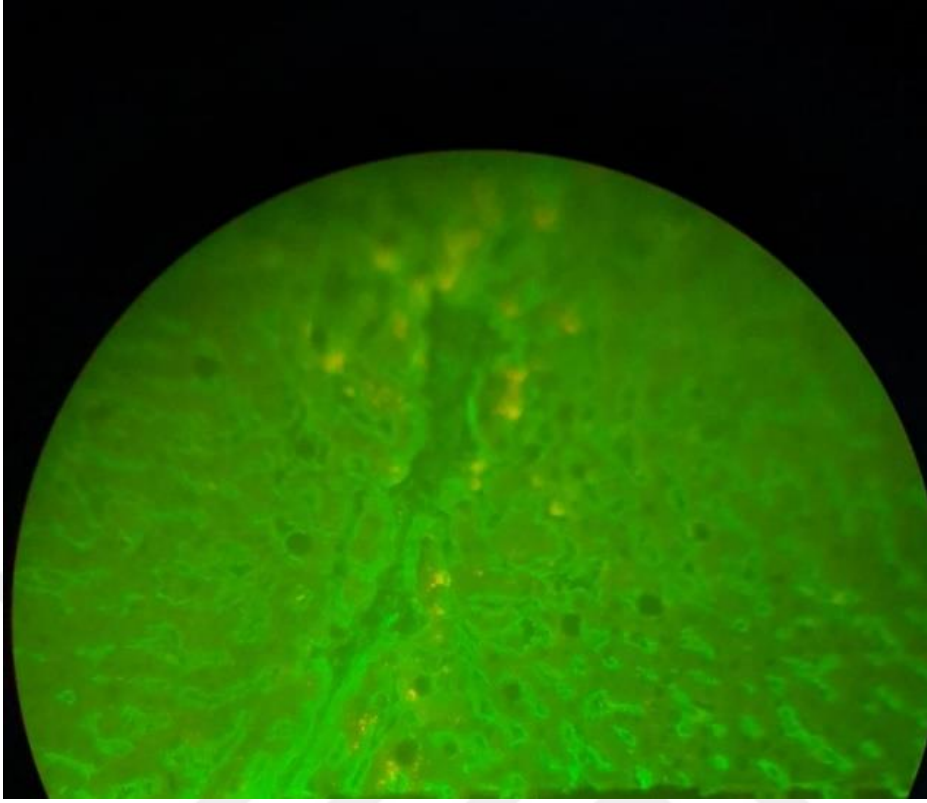
HLA DQ bakılan 5 hastanın tamamında HLA DQ 2 DH ile uyumlu bulunurken bu hastaların 1'inde hem HLA DQ 2 hem HLA DQ 8 DH ile uyumlu saptanmıştır. DİF yapılan 6 hastanın 4'ünde (%66,6) DH için tipik olan bazal membranda granüler Ig A pozitifliği mevcuttu.

Yeni Tanı DH Hastalarında Biyoçip

Hastaların tamamında biyoçipte GAF 3X güçlü pozitiflik (Şekil 4.9), hastaların 2'sinde maymun karaciğer endomisyumunda pozitiflik bulundu (Şekil 4.10). Yeni tanı DH hastalarında biyoçipte GAF 3X sensitivitesi %100, spesifitesi %87,5 endomisyum sensitivitesi %28,5, spesifitesi %100 olarak saptandı. Yeni tanı DH'ta biyoçip GAF 3X ile ELİSA GAF 3X Ig A uyumlu bulunmuştur. (Kappa=0,76, Tutarlık=%90,33)



Şekil 4.9. DH tanısı konulan bir hastada güçlü GAF 3X pozitifliği



Şekil 4.10. DH tanısı konulan bir hastada maymun karaciğer endomisyumunda pozitiflik

Hastaların tamamında ELISA ile GAF 3X Ig A antikor ve doku transglutaminaz Ig A antikor pozitif bulundu. ELISA ile GAF 3X Ig A'nın sensitivitesi ve spesifitesi %100, GAF 3X Ig G'nin sensitivitesi %42,8, spesifitesi %100, doku transglutaminaz Ig A'nın sensitivite ve spesifitesi %100, doku transglutaminaz Ig G'nin sensitivitesi %14,2, spesifitesi %100, epidermal transglutaminazın sensitivitesi %42,8, spesifitesi %98,3 olarak saptandı.

Tedavi:

Tüm hastalara glütensiz diyetin önerilmesinin yanı sıra 3 hastaya (%42,8) ortalama 0,88 mg/kg/gün dozunda dapson tedavisi başlandı. Son kontrolde tek başına glütensiz diyet uygulayanlar ve glütensiz diyetle birlikte dapson tedavisi alan hastalarda tam veya tama yakın düzelme görüldü. Daha önceden bilinen astım öyküsü olan bir hastada dapson 1 mg/kg/gün (50 mg/gün) dozuyla astım atağında kötüleşme olması sebebiyle doz 0,5 mg/kg/gün (25 mg/gün)'e düşüldü ve 2 aydır glütensiz diyet uygulayan hasta bu dozla da tama yakın düzelmeyi devam ettirebildi.

5. TARTIŞMA

Kronik pruritusla başvuran hastalarda OBH etyolojisini saptamada biyoçip yönteminin tanısal değerinin belirlenmesi için yaptığımız çalışmada kronik pruritusta serumda BP 180 antikorlarının, prurigo nodulariste serumda BP 180 ve BP 230 antikorlarının belirlenmesinde biyoçip metodu etkili bulunmuştur. DH tanısında biyoçip metoduyla GAF3X otoantikorlarının sensitivitesi %100 olarak saptanmıştır.

Kronik pruritus yaygın görülmesi ve kişilerinin yaşam kalitesini önemli derecede olumsuz etkilemesi nedeniyle, Global Hastalık Yüğü Çalışması kapsamındaki yüğü en fazla olan 50 multidisipliner semptom arasında yer almaktadır (375). Nüfusun yaklaşık beşte birinde görüldüğü tahmin edilen kronik pruritusun prevalansının yaşla birlikte arttığı düşünülmektedir (16). Kronik pruritusu olan hastaların bir kısmında kaşıntı hissi ve kaşıma kısır döngüsü oldukça kaşıntılı ve kronik bir durum olan prurigo nodularise yol açar. Etiyolojide çok sayıda hastalığın yer alabilmesi, tedavisinin etyolojik etkenlerin yanı sıra komorbiditelere de bağlı olabilmesi sebebiyle kronik pruritus ve prurigo nodularisin yönetimi oldukça zor olabilmektedir (376). Birçok inflamatuvar dermatozun yanı sıra otoimmün büllöz hastalıklar (OBH) da kronik yaygın pruritus ve prurigo nodularisin etyolojisinde yer alabilmektedir. Nadir görülen ancak önemli morbiditeye yol açabilen bu grup hastalıklara erken tanı konulması hem pruritusun yönetimi hem de hastalığa bağlı komplikasyonların önüne geçebilmek için önem taşımaktadır. Nonbüllöz BP klasik büllöz lezyonlar olmaksızın ekskoriasyonlar ve prurigo nodularis benzeri lezyonlarla seyredbildiği gibi deri lezyonları olmadan izole pruritusla da prezente olabilir (377, 378). DH'ta şiddetli pruritus karakteristik semptom olmakla birlikte klinik tablo oldukça değişken olabilir, papüloveziküler lezyonlar yoğun kaşımaya bağlı olarak ekskoriasyon olarak görünebilir (379), uzun süreli kaşımaya bağlı olarak likenifikasyon ve prurigo nodularis şeklinde de bulgu verebilir (380). Son Avrupa pruritus kılavuzunda kronik pruritus için tanısal algoritmada kaşıntılı dermatozlarda OBH tanısı konulabilmesi için deri biyopsisi ve DİF'in yanı sıra İİF de yapılması önerilmektedir (1). DİF BP ve DH tanısı için altın standart olsa da invaziv bir işlem olan deri biyopsisi gerektirmektedir. İleri yaşta, yara iyileşmesini veya kanama kontrolünü bozabilecek komorbiditeleri olan veya işlemi kabul

etmeyen bazı kronik pruritus ve prurigo nodularis hastalarında alternatif ve daha az invaziv tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulabilmektedir. Mozaik tabanlı İİF biyoçip yöntemi son dönemlerde geliştirilen, DİF ve ELISA'dan daha ucuz, pratik, standardize ve hızlı yapılabilir bir testtir. Daha az ekipmana ihtiyaç duyulması, bir biyoçip üzerinde birden fazla antijenik yapının bulunması nedeniyle tek serum örneğinde birden fazla OBH'nin ayırıcı tanısının yapılabilmesine olanak sağlaması diğer avantajlarıdır (381). Ayrıca periferik venöz kan alınımına dayalı olması minimal invaziv bir yöntem olmasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda biyoçipin pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF) ve BP tanısında kolay, zaman tasarrufu sağlayan, tanı ve taramada yardımcı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (381). Biyoçipin klasik BP için sensitivitesinin düşük ve değişken (BP 180 için %83.3 ile 100, BP230 için %24.3 ile 66.7) olmakla birlikte spesifik bir yöntem olduğu (BP180 için % 96.5 ile 100, BP230 için %97.1 ile 100) gösterilmiştir (5,6,381,382). Bildiğimiz kadarı ile şu ana kadar klasik BP dışındaki BP varyantlarında tanı ve taramada biyoçip yönteminin kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bül oluşumuna düşük ilerleme oranı sebebiyle nonbüllöz BP'nin bir zamanlar olduğu gibi BP prodromundan ayrı bir antiteyi temsil ettiği görüşü yaygınlık kazanmaktadır (378). Öte yandan nonbüllöz BP'de patolojik bulgular nonspesifik olabilmekte ve DİF pozitif olmayabilmektedir. Bir çalışmada nonbüllöz BP tanılı 69 hastanın 27'sinde (%40) DİF negatif bulunmuş ve tanı klinik ve İİF'de tuzla ayrıştırılmış deri testinde pozitiflik olmasıyla konulmuştur (378). Ayrıca İİF'de maymun özefagusu pozitifliği 26 hastada (%96), ELISA pozitifliği 21 hastada (%78) ve immünblot pozitifliği 17 hastada (%63) bulunmuştur. Bir hastada DİF yapılmamış, tanı İİF'de tuzla ayrıştırılmış deri testi pozitifliğiyle konulmuştur. Ayrıca bu çalışmada BP 180 pozitifliğinin DİF pozitifliğiyle ilişkili olduğu ve BP 230 antikoru baskın hastalarda DİF'in negatif olabileceği de gösterilmiştir. Klasik BP'de şikayetlerin başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin 6 ay olduğu buna karşın nonbüllöz BP'de bu sürenin ortalama 29 ay olduğu belirtilmiş olup özellikle kronik dirençli pruritusu olan yaşlı hastalarda nonbüllöz BP tanısı için İİF ve DİF yapılması gerektiği önerilmektedir (378).

Çalışmamızda kronik yaygın pruritus ile başvuran hastalarda olası nonbüllöz BP hastalarını belirleyebilmek için yapılan biyoçiple 39 hastanın 2'sinde (%5,1) BP 180 pozitifliği saptanırken bu hastalarda maymun özefagusu, BP 230 ve tuzla ayrıştırılmış deri testinde pozitiflik saptanmamıştır. Bu hastaların ikisinde de ELISA ile BP 180 antikorları pozitif bulunmuş olup 1 hastada (%2,5) ELISA ile BP 180 pozitifliği saptanmasına rağmen biyoçipte BP yönünde herhangi bir pozitiflik bulunmamıştır. Kronik yaygın pruritus tanılı hastalarda BP 180 antikorlarını saptamada biyoçip ile ELISA uyumlu bulunmuştur. (Kappa=0,792, Tutarlık=%98,42) Bu verilerle birlikte 39 kronik yaygın pruritus hastasının 3'ünde (%7,6) nonbüllöz BP düşünülmüştür. Nonbüllöz BP düşünülen hastaların yaş ortalaması 49 olup (36 ile 56) bu değer kronik pruritus grubunun yaş ortalamasından (53,7) daha düşüktür. Lamberts ve ark. (378) tarafından yapılan bir çalışmada nonbüllöz BP tanılı hastaların yaş ortalaması 76,1 olarak bildirilmiş olup çalışmamız serolojik olarak BP 180 antikorlarının saptandığı hastaların yaşının daha genç olması yönünden farklılık göstermektedir. Birçok nonbüllöz BP hastasında deri lezyonları mevcut olmakla birlikte Lamberts ve ark. (378) tarafından deri lezyonları olmaksızın pruritusu olan önemli sayılabilecek sayıda hasta saptanmış olup bu grup “pemfigoid otoantikorlarına sahip pruritus” olarak sınıflandırılmıştır. Lamberts ve ark. (378) bu grubun önemli tanısal gecikmelere sahip olduğunu bulmuş ve özellikle kronik kaşıntısı olan yaşlı hastalarda pemfigoid otoantikorları için test yapılmasını önermektedirler. Buna karşın deri lezyonlarının olmadığı prurituslu hastalarda pemfigoid antikorlarının test edilmesi yaygın bir uygulama değildir ve Avrupa kılavuzları bunu ilk basamak testi olarak önermemektedir (1). Bizim çalışmamızda 55 yaşındaki bir kadın hastada hiçbir deri lezyonu olmaksızın 36 aydır yaygın pruritus şikayetinin olması ve bu hastada hem biyoçip hem ELISA ile BP 180 antikor saptanması dikkat çekicidir. Öte yandan sağlıklı kişilerde OBH antikorlarının varlığının araştırıldığı bir çalışmada 7063 kişinin serum örneğinde antidesmoglein 1, antidesmoglein 3, BP180-NC16A ve BP 230 otoantikorlarını göstermek için biyoçip kullanılmış ve bu otoantikorların kümülatif prevalansı %0.9 olarak saptanmış, anti BP 180'in en sık pozitiflik gösteren otoantikor olduğu belirtilmiştir. ELISA ile 7/15 (antidesmoglein 1), 6/7 (antidesmoglein 3), 35/37 (anti BP180-NC16A) ve 2/3 (anti BP 230) vakalarında

otoantikörlerin varlığı doğrulanmıştır. Ayrıca 16 serumda anti-BP180-NC16A otoantikör konsantrasyonları büllöz pemfigoid tanısı için cut off değeri aşmış olup sağlıklı kişilerden gelen bu anti-BP180-NC16A otoantikörleri, in vitro ortamda rekombinant antijenle immün kompleks oluşturmuş ve doza bağlı olarak nötrofil aktivasyonuna yol açmıştır. Bununla birlikte, NC16A içindeki ince epitop haritalaması, sağlıklı kişilerdeki anti-BP180-NC16A otoantikörleri BP hastalarına göre farklı bir bağlanma paterni göstermiş olup IgG alt sınıflarıysa aynı saptanmıştır (383). Bu bulgulardan yola çıkarak çalışmamızda BP 180 antikörleri saptadığımız hastaların nonbüllöz BP olup olmadıkları veya sağlıklı kişilerde de saptanabilen bu otoantikörlerin hastalarımızda kronik pruritus kliniğiyle ilişkili olup olmadıkları bilinmemektedir. Bu hastalarda tanıya yardımcı olmak için DİF yapılması düşünülebilir ancak DİF negatifliğinin büllöz lezyon olmadığı aşamada BP'yi ekarte ettirmeyeceği ifade edilmektedir (378). Takiplerde büllöz lezyon gelişimi olan hastalarda büllöz lezyonun yakınındaki normal deriden alınan DİF'in sensitivitesinin daha yüksek olacağı belirtilse de büllöz lezyon gelişimi çok uzun bir süre sonra olabilir veya hiç olmayabilir. Rutinde kronik pruritus sebebiyle başvuran hastalarda pemfigoid otoantikörlerine yönelik testlerin yapılmasının gerekli olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak sistematik olarak belirlenen bazı olgularda bu testler yapılırsa "pemfigoid otoantikörlerine sahip pruritus" prevalansının daha yüksek çıkacağı öngörülmektedir. Ancak yine de bu hastalar nonbüllöz BP tedavisinde de kullanılan yaygın topikal süperpotent kortikosteroid veya metotreksat tedavisinden yarar görebilir. Bununla birlikte, bu tedavilerin otoantikör durumuna bakılmaksızın kronik refrakter pruritusun ampirik yönetiminde kullanıldığı da göz önüne alındığında bu testin maliyet etkin olup olmadığı sorusu sorulmalıdır (384). Bizim görüşümüze göre pruritusun yaşam kalitesi üzerine önemli derecedeki olumsuz etkisi de göz önüne alınarak özellikle 40 yaşın üzerinde kronik yaygın pruritusla başvuran tüm hastalarda pratikliği, ELISA ile benzer tanı değeri ve maliyet etkinliği yönünden pemfigoid otoantikörlerini saptamaya yönelik biyoçiple BP 180 antikörlerinin varlığı taranmalıdır. Biyoçipte BP 180 antikörü saptanan hastalarda tanı için gerekirse ELISA ve/veya DİF gibi daha ileri incelemelere başvurulabilir. Bu yöntemlerin yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda tedavi yönetiminde biyoçipin

yardımına başvurularak hastalarda yaygın topikal süperpotent kortikosteroid veya metotreksat kullanımı değerlendirilebilir ve bu gruptaki hastalar BP açısından daha yakın takibe alınabilir. Kronik yaygın pruritusla başvuran hastalarda serumdaki pemfigoid otoantikorlarının pruritus kliniği ve klasik BP gelişimi ile ilişkisinin ortaya konulabilmesi için daha çok pruritus hastasının dahil edildiği ve daha uzun süreli takiplerinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

DH da BP gibi pruritus ve inflamatuvar yanıtın birlikte ilerlediği literatürde nörojenik deri inflamasyonu olarak belirtilen ve subepidermal ayrışmayla giden kronik bir hastalıktır. Her ne kadar DH'nın tipik bir dağılımı ve deri lezyonlarının karakteristik özellikleri olsa da özellikle kaşıntının yoğun olduğu hastalarda DH için tipik lokalizasyonlardaki ekskoriasyon tek bulgu olabilir. DH hastalarının %85'inde HLA DQ 2 (DQA1*0501 ve DQB1*02) ve %15'inde HLA DQ 8 (DQA1*03 ve DQB1*0302) allelleri mevcut olup bu allellerin negatif prediktif değerinin yüksek olduğu ve dolayısıyla negatifliğinin hastalığı ekarte etmede kullanılabileceği öngörülmektedir (279) Derinin çölyak hastalığı olan DH'ta serumda dolaşan çölyak hastalığına özgü özellikle de saf gliadine karşı oluşan otoantikorlar daha düşük düzeyde olup tanıya gitmede bu testlerin yardımı kısıtlı olabilmektedir. Çölyak hastalarının ince bağırsaklarındaki inflamasyon ortamında doku transglutaminazının etkisi altında üretilen deamide gliadin parçalarını özellikle de deamide gliadin analog füzyon proteinini (GAF 3X) hedef alan otoantikorları saptayabilmenin tanı için daha çok yol gösterici olabileceği gösterilmiştir (385). Bir çalışmada DH'lı hastalarda çölyak hastalığıyla ilişkili otoantikorları saptamada GAF 3X'in substrat olarak kullanıldığı ELISA yöntemi saf gliadin, doku transglutaminaz ve endomisyumun substrat olarak kullanıldığı ELISA yöntemine göre daha üstün bulunmuştur. Bu çalışmada ELISA ile GAF 3X Ig A sensitivitesi %84, GAF 3X Ig G sensitivitesi %80 olarak bulunmuştur (335). Multivariant biyoçip ile konvansiyonel OBH tanı testlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada biyoçiple GAF 3X'in saptanmasının DH tanısındaki değeri DİF ile yüksek oranda benzer bulunmuştur. Ancak bu çalışmada 749 hastanın sadece 2'si (%0.3) DH tanılı olup DH için hasta sayısının az olması çalışmanın DH açısından önemli bir kısıtlılığıdır (10). Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla kronik pruritus ile başvuran, ekskoriasyonları ve ekskoriye papülleri olan hastalarda DH

otoantikörlerinin araştırıldığı ilk çalışma olup GAF 3X'e karşı oluşan otoantikörler hem biyoçip hem ELISA yöntemiyle incelenmiştir.

Çalışmamızda kronik yaygın pruritusla başvuran 39 hastanın 14'ünde (%35,8) serolojik testlere başvurmadan önce sadece klinik ve lezyon yerleşimi (%71,4'ünde hem dirsek hem dizde bilateral simetrik ekzoriyasyon, %28,5'inde ekstremiteler yerleşiminin yanı sıra ense, sırt veya gluteada ekzoriyasyon) göz önüne alınarak hastalarda DH olabileceği öngörülmüştür. Kronik pruritus sebebiyle başvuran hastalar arasında kliniği DH ile uyumlu, GAF 3X otoantikörlerinin saptandığı biyoçip ve ELISA yöntemlerinden en az birinin pozitif olup HLA DQ DH ile uyumlu olan hastaların olası DH olarak düşünülmesi planlanmıştır. Biyoçipte GAF 3X 2'si zayıf, 2'si güçlü olmak üzere 4 hastada (%10,2) pozitif bulunmuştur. GAF 3X pozitif olan 4 hastada da serolojik testlerin hiçbir yapılmadan sadece lezyon yerleşimine bakılarak klinik ön tanı olarak DH düşünülmüş olup klinik ön tanı olarak DH düşünülmeyen 25 kronik pruritus hastasının hiçbirinde biyoçipte DH yönünden pozitiflik bulunmamıştır. Güçlü GAF 3X pozitifliği olan 2 hastada da biyoçipte maymun karaciğeri endomisyumunda pozitiflik saptanmıştır. Bu 2 hastada HLA DQ 2 (HLA DQB1*02:01) DH ile uyumlu olduğu için hastalar DH olarak değerlendirilmiştir. Kliniği DH ile oldukça uyumlu düşünülen ancak biyoçiple GAF 3X pozitifliği saptanmayan bir hastada ELISA ile GAF 3X Ig A pozitif, başka bir hastadaysa ELISA ile GAF 3X Ig G pozitif bulunmuş olup bu iki hastada da HLA DQ 8'in DH ile uyumlu olarak (DQB1*03:02) bulunması sebebiyle olası DH olarak değerlendirilmiştir. Kronik pruritus grubunda biyoçipte GAF 3X zayıf pozitif olup olası DH tanısı HLA DQ uyumluluğu ve ELISA GAF 3X ile desteklenmeyen 2 hastada ve kontrol grubunda biyoçipte zayıf GAF 3X pozitifliği olan 3 hastada GAF 3X yalancı pozitif olarak düşünüldü. Kronik yaygın pruritusta DH tanısı için biyoçip GAF 3X'in sensitivitesi %50, spesifitesi %91,5 olarak bulunmuştur. ELISA GAF 3X Ig A'nın sensitivitesi %25, spesifitesi %98,3, ELISA GAF 3X Ig G'nin sensitivitesi %50, spesifitesi %98,3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda biyoçipte sadece GAF 3X Ig G antikörleri saptanmış olup ELISA'da olduğu gibi Ig A antikörlerinin de saptanması sensitiviteyi artırabilir. Biyoçipte maymun karaciğeri endomisyumun sensitivitesi %50, spesifitesi %98,3 olarak bulunurken olası DH hastalarının hiçbirinde ELISA ile doku transglutaminaz Ig A

ve doku transglutaminaz Ig G pozitif saptanmamıştır. Bu bulgularla kronik yaygın pruritus sebebiyle başvuran hastalarda olası DH etyolojisini ortaya çıkarmak için öncelikle kliniğin DH ile uyumlu olup olmadığının değerlendirilmesi, klinik ön tanının DH ile uyumlu olduğu olgularda biyoçipte GAF 3X ile birlikte ELISA ile GAF 3X Ig A ve GAF 3X Ig G bakılması ve bu testlerden herhangi birinin pozitif çıktığı olgularda da HLA DQ 2 ve HLA DQ 8 bakılarak olası yanlış pozitifliklerin önüne geçilebilmesini önermekteyiz (Ek 4). OBH grubu tüm hastalıklarda olduğu gibi DH'ta da altın standart tanı yöntemi DİF'tir ancak deri biyopsisi yapılamayan hastalarda biyoçip ve ELISA ile GAF 3X otoantikörlerinin saptanması tarama testi olarak kullanılabilir. Bu testlerden birinin pozitif çıktığı hastalara DİF önerilebilir. Ancak GAF 3X'in DH taramasındaki yerini belirlemek için daha çok kronik pruritus hastasının alındığı çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Prurigo nodularis benzeri BP pemfigoid nodularis olarak da adlandırılmakta olup prurigo nodularis kliniği ve BP otoantikörlerinin varlığı ile karakterize olan nadir bir BP varyantıdır (386). Haftalar veya aylar sonra büllöz lezyonlar gelişebileceği gibi hastalığın tüm seyri boyunca hiçbir büllöz lezyon da gelişmeyebilir. Hastalığın klasik BP kliniğinden farklı olması nedeniyle otoantikörlerin saptanmasına yönelik DİF, İİF ve ELISA gibi tetkiklerin de yapılmadığı durumlarda tanı oldukça gecikebilmektedir. (289) 1981 ile 2018 arasında literatürde yayınlanmış prurigo nodularis benzeri BP olgularının incelendiği bir derlemede hastaların ortalama yaşı 66,2, şikayetlerin başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 23,6 ay olarak bulunmuş, 47 hastanın 22'sinde (%46,8) takiplerde büllöz lezyonlar gelişmiştir. DİF pozitifliği %86,7, İİF'de maymun özefagusu veya tuzla ayrıştırılmış deri testi pozitifliği %92,3, ELISA pozitifliği %100 (BP 180 için %63,1, BP 230 için %5,3, hem BP 180 hem BP 230 için %31,6), immünblot pozitifliği %100 oranında elde edilmiştir. Bu derlemede DİF negatifliğinin prurigo nodularis benzeri BP'yi dışlamadığı da ifade edilmiştir. (386) Önceki çalışmalarda prurigo nodularis benzeri BP tanısında İİF'nin yeri araştırılsa da bildiğimiz kadarıyla çalışmamız prurigo nodularis benzeri BP tanısında biyoçipin yerini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda 16 prurigo nodularis hastasının 4'üne prurigo nodularis benzeri BP tanısı konulmuş olup bu hastaların sadece 1'inde hem biyoçip hem ELISA BP ile uyumsuz gelmiş olup tanı DİF pozitifliğiyle konulmuştur. Diğer 3 hastanın

tamamında biyoçipte BP ile uyumlu pozitiflik saptanmıştır. Prurigo nodularis benzeri BP tanısı için biyoçipte maymun özefagusunun sensitivitesi %50, spesifitesi %100, BP 180'in sensitivitesi %50, spesifitesi %97,2, tuzla ayrıştırılmış deri testinin sensitivitesi %75, spesifitesi %100, BP 230'un sensitivitesi %50, spesifitesi %100 olarak bulunmuştur. ELISA ile BP 180 ve BP 230 antikorunun sensitivitesi %50, spesifitesi %100 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda maymun özefagusu, tuzla ayrıştırılmış deri testi ve ELISA ile BP 180 pozitiflik oranı literatüre göre daha düşük, ELISA ile BP 230 pozitiflik oranı ise literatürle benzer bulunmuştur. Hastaların şikayet başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 32 ay olarak bulunmuş olup hastaların literatürdeki olgulara göre daha genç olması ve tamamının başvuru öncesi ampirik olarak uzun süreli ve yaygın topikal süperpotent kortikosteroid tedavisi almış olması antikor düzeylerinin düşmesine ve bu nedenle de literatürden daha düşük İİF ve ELISA pozitiflik oranlarına yol açmış olabilir.

Çalışmamızda prurigo nodularis ile başvuran hastalarda olası DH otoantikorlarının belirlenmesi için biyoçip ve ELISA birlikte kullanılmış olup kliniği, biyoçipte GAF 3X veya ELISA ile GAF 3X Ig A, GAF 3X Ig G, doku transglutaminaz Ig A ve doku transglutaminaz Ig G'den en az biri pozitif olup HLA DQ DH ile uyumlu olan hastalar olası DH olarak düşünülmüş ve DİF için yönlendirilmiştir. Bu hastalardan birine yüksek klinik şüphe nedeniyle glütensiz diyet ve dapson da başlanmış olup bu tedavi ile semptomlarda ve lezyonlarda hızlı bir düzelmenin sağlanması tanıyı doğrulamıştır. Olası DH düşünülen prurigo nodularis hastalarında biyoçipte GAF 3X'in sensitivitesi %50, spesifitesi %86,8 olarak bulunmuş olup olası DH olgularında biyoçipte maymun karaciğerinde endomisyumda, ELISA ile GAF 3X Ig A ve GAF 3X Ig G'de pozitiflik saptanmamıştır. DH tedavisine yanıt veren hastadaysa ELISA ile doku transglutaminaz Ig A pozitif saptanmıştır. Diğer hasta takiplere gelmemiştir.

Çalışmamızda 16 prurigo nodularis hastasının 5'ine kesin OBH (%80 BP, %20 DH) tanısı konulmuş olup bir hastada da olası DH düşünülmüştür. Prurigo nodularis etyolojisinde atopiye yatkınlık başta olmak üzere birçok faktör yer alabilmekle birlikte çalışmamızdaki bulgular etyolojide OBH sıklığının bildirilen kadar nadir olmayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle DİF'in yapılmasının mümkün

olmadığı durumlarda tarama amacıyla biyoçip ve ELISA birlikte kullanılabilir ve pozitiflik saptanan hastalarda ileri incelemelere başvurulabilir.

Ulaşabildiğimiz literatürde biyoçipin DH tanısındaki yerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmaktadır (10). Bu çalışmaya alınan 2 hastada (%0.3) biyoçipte GAF 3X pozitifliğinin gösterilmesiyle tanı konulurken bu hastaların 1'inde DİF pozitifliği saptanmış, DH tanısında biyoçip ve DİF uyumlu bulunmuştur. (10) Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla biyoçipin DH tanısındaki yerinin belirlenmesi için şimdiye kadar en çok hastanın alındığı çalışma olup 7'si glütensiz diyet tedavisi altında, 7'si yeni tanı konulan 14 DH hastası dahil edilmiştir. Tipik klinik ile başvuran 7 hastadan alınan serumların tamamında biyoçiple GAF 3X güçlü pozitifliği elde edilmiştir. DH tanısında GAF 3X'in sensitivitesi %100, spesifitesi %87,5 olarak bulunmuştur. Bu hastaların 6'sında DİF bakılmış ve DİF pozitiflik oranı %66,6 olarak bulunmuştur. Perilezyonel deriden alınan DİF'in DH tanısında altın standart yöntem olduğu kabul edilmektedir. Nonspesifik patolojiye sahip olgulara tanı koymak ve diğer OBH grubu hastalıkları ekarte etmek için gerekli olmakla birlikte DİF büyük miktarda antikor gerektirmesi nedeniyle pahalı bir testtir ve invaziv bir işlem olan deri biyopsisi gerektirmektedir. Ayrıca merkezler arasında uygun laboratuvar standartizasyonlarının yapıp yapılmadığı ve incelemeyi yapan kişinin deneyim düzeyi ile ilişkili olarak pozitiflik oranları değişmektedir Buna karşın biyoçip çok az miktarda serum ve minimal invaziv bir işlem gerektirir, yüksek derecede standardize edilmiştir. Ayrıca aynı anda birçok hastanın serumunun hızla incelenmesini sağlar, DİF'e göre daha az deneyim gerektirir ve biyopsi alımına ihtiyaç olmadığından maliyeti daha düşüktür. Nadir de olsa DİF negatif DH olgularının olması DİF'e ait diğer bir dezavantajdır. Çalışmamızda pozitiflik oranının DİF'e karşı üstünlüğü sebebiyle biyoçip ile GAF 3X'e karşı gelişen otoantikorların saptanmasının DH tanısına yeni bir yaklaşım getirebileceğini düşündürmektedir.

Yeni tanı DH hastalarında biyoçiple maymun karaciğerinde endomisyum sensitivitesi %28,5, spesifitesi %100 olarak bulunmuş olup literatürde daha önce bildirilen sensitivite oranlarından düşük (%52 ile 100), spesifitesi ise literatüre benzer olarak %100 bulunmuştur. (387,388,389)

Yeni tanı DH hastalarında ELISA ile GAF 3X Ig A'nın sensitivitesi ve spesifitesi %100, GAF 3X Ig G'nin sensitivitesi %42,8, spesifitesi %100 olarak bulunmuştur. Önceki bir çalışmada GAF 3X Ig A'nın sensitivitesi %84, GAF 3X Ig G'nin sensitivitesi ise %80 olarak bulunmuştur (335). Çalışmamızda önceki çalışmadan GAF 3X Ig A için daha yüksek, GAF 3X Ig G için ise daha düşük sensitivite oranı saptanmıştır. Önceki çalışmalarda doku transglutaminaz Ig A'nın sensitivitesi %47 ile 95, spesifitesi ise %90'dan yüksek olarak bildirilmiş olup (387,388,389) çalışmamızda doku transglutaminaz Ig A'nın sensitivite ve spesifitesi %100 olarak bulunmuştur. Doku transglutaminaz Ig G'nin ise doku sensitivitesi %14,2, spesifitesi %100 olarak saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda epidermal transglutaminazın DH için spesifik otoantijen olduğu belirtilmektedir (277). ELISA ile epidermal transglutaminazın sensitivitesi %52 ile 100, spesifitesi ise %90'dan yüksek bulunmuştur (331, 390). Tüm laboratuarlarda yaygın olmaması nedeniyle epidermal transglutaminaz ELISA için kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda ELISA epidermal transglutaminazın sensitivitesi %42,8, spesifitesi ise %98,3 olarak bulunmuştur.

Tanısı glütensiz diyet ve/veya dapsona verilen yanıt ve bu tedavilerin kesilmesiyle relaps gösterilmesi ile doğrulanan ve glütensiz diyet altında olan DH hastalarının sadece 1'inde (%14,2) biyoçipte GAF 3X pozitif saptanmıştır. Bu hastanın dapson tedavisi almayan tek hasta olduğu ve 1 aydır dapson kullanmadan sadece glütensiz diyet tedavisiyle remisyonda olduğu ilgi çekicidir. Dapson tedavisinin DH serolojisini etkilemediği bilinse de GAF 3X'in ince bağırsakta inflamatuvar ortamda üretildiği düşünüldüğünde dapsonun inflamasyonu baskılayarak GAF 3X antikor üretimini azalttığı speküle edilebilir. Epidermal transglutaminaz glütensiz diyete zayıf uyum gösterdiğini ifade eden iki hastada da pozitif çıkarken anti GAF 3X Ig A bu hastaların birinde pozitif çıkmıştır. Önceki çalışmalarda doku transglutaminazın ve endomysyum antikorlarının glütensiz diyete uyumu göstermede yararlı olabileceği belirtilmiştir. Her ne kadar hastaların glütensiz diyet öncesi serolojik değerleri bilinmese de epidermal transglutaminazın glütensiz diyete uyumun bir göstergesi olarak kullanılabileceği öngörülebilir. Bu konuda daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Glütensiz diyet altındaki DH tanılı 79 yaşında bir kadın hastada ise anti GAF 3X Ig A antikoru ve epidermal

transglutaminaz pozitifliğinin yanı sıra tuzla ayrıştırılmış deri testinde epidermal tarafta depolanma ve ELISA BP 180 pozitifliği saptanmıştır. Bir çalışmada DH'ın BP görülme riskini 22 kat artırdığı bulunmuş olup (277) glütensiz diyetle zayıf uyum gösterdiğini ifade eden, dapson 75 mg/gün tedavisi altındaki ileri yaştaki bu hastada devam eden pruritus şikayeti sadece DH'a bağlı değil, BP'ye de bağlı olabilir. PV veya PF'yle birlikte veya PV veya PF üzerinden BP gelişimi bilinen bir antite olup (391,392) BP ve DH birlikteliği de olasıdır. (393) Az miktardaki hasta serumundan kısa süre içinde hem BP hem de DH antijenleri için oluşan otoantikörleri saptayan biyoçipin aynı hastada zaman içinde gelişen farklı OBH'a tanı koymak için yararlı olduğu ifade edilebilir.

6. SONUÇLAR

Kronik pruritusla başvuran hastalarda olası BP etyolojisini saptamaya yönelik BP 180'e karşı gelişen otoantikörlerin saptanmasında biyoçip ile ELISA testlerinin sensitivite ve spesifiteleri uyumlu bulundu.

Kronik pruritusla başvuran hastalarda olası DH etyolojisini ortaya çıkarmak amacıyla GAF 3X'e karşı gelişen otoantikörleri saptamada biyoçip yöntemi yüksek yanlış pozitiflik oranı göstermiş olup HLA DQ 2 ve 8 ile birlikte değerlendirildiğinde yanlış pozitiflik oranının azaldığı, biyoçip ve ELISA GAF 3X'in birlikte değerlendirilmesiyle de duyarlılığın artabileceği saptandı. Serolojik olarak DH otoantikörleri gösteren hastaların tamamında klinik ön tanı olarak DH olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle testleri yapmadan önce hastanın deri lezyonlarının dağılım ve dizilim özelliklerinin DH ile uyumlu olup olmadığının değerlendirilmesi testlerin sensitivitesini arttıracaklarını düşündürmektedir.

Prurigo nodularis ile başvuran hastalarda olası BP etyolojisini ortaya çıkarmak için biyoçip ile maymun özefagusu, BP 180, tuzla ayrıştırılmış deri testi, BP 230 antikörlerinin saptanması ve ELISA ile BP 180 ve BP 230 antikörlerinin saptanması prurigo nodularis benzeri BP tanısını koymada etkili bulunmuştur. Prurigo nodularis tanılı hastalarda olası DH etyolojisini saptama yönelik olarak biyoçip ile ELISA testleri arasında uyumlu sonuçlar elde edilmemiştir.

Yeni tanı alan DH hastalarında biyoçipte GAF 3X sensitivitesi %100, spesifitesi %87.5 olarak bulunmuş olup DH tanısında GAF 3X etkili bulundu. ELİSA ile GAF 3X Ig A'nın sensitivitesi ve spesifitesi %100, GAF 3X Ig G'nin sensitivitesi %42,8, spesifitesi %100, doku transglutaminaz Ig A'nın sensitivite ve spesifitesi %100, doku transglutaminaz Ig G'nin sensitivitesi %14,2, spesifitesi %100, epidermal transglutaminazın sensitivitesi %42,8, spesifitesi %98,3 olarak saptanmıştır.



7. ÖZET

Büllöz pemfigoid (BP) ve dermatitis herpetiformis (DH) kronik pruritus ve prurigo nodularise yol açan iki otoimmün büllü hastalıktır. Bu hastalıkların erken tanısı pruritusun başarılı yönetimi ve hastalıkla ilişkili morbiditelerin önüne geçebilmek için önemlidir. Bu çalışmada kronik yaygın pruritus, prurigo nodularis ve dermatitis herpetiformis ile başvuran hastalarda etyolojide yer alan olası BP ve DH tanısında biyoçipin yerini saptamak amaçlanmıştır. Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, 39 kronik pruritus, 16 prurigo nodularis ve 14 DH tanılı hasta, 24 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm hasta ve sağlıklı serumları biyoçip yöntemi ile çalışılmış olup elde edilen verilerin tanıdaki uyumluluk değerleri hesaplandı.

Kronik pruritusla başvuran hastalarda olası BP için biyoçipte BP 180 antikorlarının saptanmasının sensitivitesi %66,6, spesifitesi %100, ELİSA ile BP 180 antikorlarının saptanmasının sensitivitesi ve spesifitesi %100 olarak saptandı ve biyoçip ile ELİSA yöntemi birbiriyle uyumlu bulundu. (Kappa=0,792, Tutarlık=%98,42) Prurigo nodularis benzeri BP tanısı koymada biyoçipte maymun özefagusu, BP 180, tuzla ayrıştırılmış deri testi, BP 230 antikorlarının saptanması uyumlu bulundu. Benzer şekilde ELİSA ile BP 180 ve BP 230 antikorlarını saptamak da tanı ile uyumlu saptandı. BP 180 ve BP 230 için için biyoçip ve ELİSA uyumlu bulundu. (Kappa=1, Tutarlık=%100) Yeni tanı DH grubunda biyoçiple GAF 3X'in sensitivitesi %100, spesifitesi %87,5, ELİSA ile GAF 3X Ig A ve doku transglutaminaz Ig A'nın sensitivite ve spesifitesi %100 olarak saptandı. Yeni tanı DH'ta biyoçip GAF 3X ile ELİSA GAF 3X Ig A uyumlu bulundu.

Sonuç olarak biyoçip yöntemi kronik pruritus, prurigo nodularis ve DH sebebiyle başvuran hastalarda daha ucuz, pratik, daha az zamanda uygulanabilen, daha az invazif bir yöntem olarak tanı ve ayırıcı tanısında tarama testi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Biyoçip, kronik pruritus, prurigo nodularis, dermatitis herpetiformis, GAF 3X

8. ABSTRACT

Bullous pemphigoid (BP) and dermatitis herpetiformis (DH) are two autoimmune blistering diseases leading to chronic pruritus and prurigo nodularis. Early diagnosis of these diseases is important for the successful management of pruritus and to prevent disease-related morbidity. In this study, it was aimed to determine the validity of the biochip in the diagnosis of possible BP and DH in the etiology in patients presenting with chronic pruritus, prurigo nodularis and dermatitis herpetiformis. The study included 39 chronic pruritus, 16 prurigo nodularis and 14 patients diagnosed with DH, and 24 healthy volunteers who admitted to Dermatology and Venereology Outpatient Clinic of Akdeniz University School of Medicine. All patient and healthy serums were studied by biochip method and the compatibility values of the obtained data in the diagnosis were calculated.

In patients presenting with chronic pruritus, the sensitivity of the detection of BP 180 antibodies in biochip for probable BP was 66.6%, the specificity was 100%, the sensitivity and specificity of the detection of BP 180 antibodies and ELISA were found to be compatible with each other (Kappa = 0.792, Consistency = 98.42%). In diagnosing prurigo nodularis-like BP, on biochip, monkey esophagus, BP 180, salt-split skin test, and detection of BP 230 antibodies were found compatible. Similarly, detection of BP 180 and BP 230 antibodies with ELISA was consistent with the diagnosis. Biochip and ELISA were found compatible for BP 180 and BP 230 (Kappa = 1, Consistency = 100%). In the newly diagnosed DH group, the sensitivity of GAF 3X with biochip was 100%, the specificity was 87.5%, the sensitivity and specificity of ELISA and GAF 3X Ig A and tissue transglutaminase Ig A were 100%. In the new diagnosis DH, biochip GAF 3X and ELISA GAF 3X Ig A were found compatible.

As a result, the biochip method is a cheaper, practical, less time-consuming and less invasive method in patients presenting for chronic pruritus, prurigo nodularis and DH and it can be used in screening and differential diagnosis for the diagnosis of OBH, which is possible in etiology.

Key Words: Biochip, chronic pruritus, nodular prurigo, dermatitis herpetiformis, GAF 3X

Kaynaklar:

1. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, Lambert J, Leslie T, Mettang T, Misery L, Şavk E, Streit M, Tschachler E, Wallengren J, Ständer S. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019 Apr 1;99(5):469-506.
2. Yang A, Xuan R, Murrell DF. A new indirect immunofluorescence BIOCHIP method for the serological diagnosis of bullous pemphigoid: A review of literature. *Australas J Dermatol.* 2019;60(3):173-e177.
3. Damoiseaux J, van Rijsingen M, Warnemünde N, Dährich C, Fechner K, Tervaert JW. Autoantibody detection in bullous pemphigoid: clinical evaluation of the EUROPLUS™ Dermatology Mosaic. *J Immunol Methods* 2012; 382: 76–80.
4. Zarian H, Saponeri A, Michelotto A, Zattra E, Belloni-Fortina A, Alaibac M. Biochip technology for the serological diagnosis of bullous pemphigoid. *ISRN Dermatol* 2012; 2012: 237802.
5. van Beek N, Rentzsch K, Probst C, Komorowski L, Kasperkiewicz M, Fechner K et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis* 2012 Aug 9; 7: 49.
6. Tampoia M, Zucano A, Villalta D, Antico A, Bizzaro N. Anti-skin specific autoantibodies detected by a new immunofluorescence multiplex biochip method in patients with autoimmune bullous diseases. *Dermatology.* 2012; 225: 37–44.
7. Russo I, Saponeri A, Peserico A, Alaibac M. The use of biochip immunofluorescence microscopy for the diagnosis of Pemphigus vulgaris. *Acta Histochem* 2014 Jun; 116(5): 713-6.
8. Zhao CY, Murrell DF. Advances in understanding and managing bullous pemphigoid. *F1000Res.* 2015;4:F1000 Faculty Rev-1313.

9. Ozkesici B, Mutlu D, Donmez L et al. The value of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique in the diagnosis of pemphigus and bullous pemphigoid in Turkish patients. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2017; 25: 202–9.
10. van Beek N, Krüger S, Fuhrmann T, Lemcke S, Goletz S, Probst C, et al. Multicenter prospective study on multivariant diagnostics of autoimmune bullous dermatoses using the BIOCHIPTM technology. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jan 28.
11. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):291-4.
12. Polat M, Oztas P, Ilhan MN, Yalcin B, Alli N. Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):39-44.
13. Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med.* 1976;30(2):107-14
14. Matterne U, Apfelbacher CJ, Loerbroks A, Schwarzer T, Buttner M, Ofenloch R, et al. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based crosssectional study. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(6):674-9.
15. Matterne U, Apfelbacher CJ, Vogelgsang L, Loerbroks A, Weisshaar E. Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):532-7.
16. Ständer S, Schäfer I, Phan NQ, Blome C, Herberger K, Heigel H, et al. Prevalence of chronic pruritus in Germany: results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730. *Dermatology.* 2010;221(3):229-35.
17. Britt H, Pan Y, Miller GC, Valenti L, Charles J, Knox S, et al. Presentations of ‘itch’ in Australian general practice. *Aust Fam Physician.* 2004;33(7):488.
18. McCormick A, Fleming D, Charlton J. Morbidity Statistics from General Practice. Fourth national study 1991-1992. London: Her Majesty's Stationery Office; 1995.
19. Frese T, Herrmann K, Sandholzer H. Pruritus as reason for encounter in general practice. *J Clin Med Res.* 2011;3(5):223-9.

20. Şavk E. Pruritus nörofizyolojisi. Şavk E, editör. Pruritus. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.1-5.
21. Shelley WB, Arthur RP. The neurohistology and neurophysiology of the itch sensation in man. *AMA Arch Derm.* 1957;76(3):296-323.
22. Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Differential itch-and pain-related behavioral responses and μ -opoid modulation in mice. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(6):575-81.
23. Jansen NA, Giesler GJ Jr. Response characteristics of pruriceptive and nociceptive trigeminoparabrachial tract neurons in the rat. *J Neurophysiol.* 2015;113(1):58-70.
24. Namer B, Carr R, Johanek LM, Schmelz M, Handwerker HO, Ringkamp M. Separate peripheral pathways for pruritus in man. *J Neurophysiol.* 2008;100(4):2062-9.
25. Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, Yin J, Liu XY, Chen ZF. Cellular basis of itch sensation. *Science.* 2009;325:1531-4.
26. Sikand P, Shimada SG, Green BG, LaMotte RH. Similar itch and nociceptive sensation evoked by punctate cutaneous application of capsaicin, histamine and cowhage. *Pain.* 2009;144(1-2):66-75.
27. Papoiu AD, Tey HL, Coghill RC, Wang H, Yosipovitch G. Cowhage-induced itch as an experimental model for pruritus. A comparative study with histamine-induced itch. *PLoS One.* 2011;6(3):e17786.
28. Wallengren J. Neuroanatomy and neurophysiology of itch. *Dermatol Ther.* 2005;18(4):292- 303.
29. Lerner EA. Pathophysiology of Itch. *Dermatol Clin.* 2018;36(3):175-77.
30. Meng J, Steinhoff M. Molecular mechanisms of pruritus. *Curr Res Transl Med.* 2016; 64(4):203-6.
31. Andersen HH, Arendt-Nielsen L, Gazerani P. Glial cells are involved in itch processing. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(6):723-7.
32. Mochizuki H, Yosipovitch G. Central Representation of Itch. In: Misery L, Ständer S, eds. *Pruritus*. 2nd ed. London; Springer. 2016.p. 21- 32.

33. Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB Jr. Pruritus: a review. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 2003;(213):5-32.
34. Lerner EA. Pruriceptors. In: Misery L, Ständer S eds. *Pruritus*. 2nd ed. London; Springer, 2016.p. 13-20.
35. Akiyama T, Lerner EA, Carstens E. Proteaseactivated receptors and itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:219-35.
36. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment. *Biomed Res Int*. 2018;2018:96259 36.
37. Andersen HH, Akiyama T, Nattkemper LA, van Laarhoven A, Elberling J, Yosipovitch G, et al. Alloeknesis and hyperknesis-mechanisms, assessment methodology, and clinical implications of itch sensitization. *Pain*. 2018; 159(7):1185-97.
38. Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus. *Neurology*. 2004;62(2) 212-7.
39. Şavk E. Neurologic Itch management. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:116-23.
40. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1059-65.
41. Tarıkcı N, Kocatürk E, Güngör S, Topal IO, Can PÜ, Singer R. Pruritus in Systemic Diseases: A Review of Etiological Factors and New Treatment Modalities. *Scientific World Journal*. 2015; 2015: 803752.
42. R. L. Pisoni, B. Wikstrom, S. J. Elder et al., Pruritus in " haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006; 21: 3495–3505.
43. C. De Filippi, R. Regazzini, V. Piazza et al., Uraemic pruritus is not related to plasma histamine concentrations, *Clinical and Experimental Dermatology*.1995; 20: 294-296.
44. C. A. Morton, M. Lafferty, C. Hau, I. Henderson, M. Jones, and J. G. Lowe, Pruritus and skin hydration during dialysis, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996; 11: 2031-2036.

45. R. L. Pisoni, B. Wikstrom, S. J. Elder et al., Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006; 21: 3495-3505.
46. T. S. Patel, B. I. Freedman, and G. Yosipovitch, An update on pruritus associated with CKD, *The American Journal of Kidney Diseases*. 2007; 50: 11-20.
47. C. Bunchorntavakul and K. R. Reddy, Pruritus in chronic cholestatic liver disease, *Clinics in Liver Disease*. 2012; 16: 331-346.
48. N. V. Bergasa, Pruritus in chronic liver disease: Mechanisms and treatment, *Current Gastroenterology Reports*. 2004; 6: 10-16.
49. N. V. Bergasa, Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy, *Clinics in Liver Disease*. 2008; 12: 385-406.
50. N. V. Bergasa, Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis, *Clinics in Liver Disease*. 2003; 7: 879-900.
51. M. H. Imam, A. A. Gossard, E. Sinakos, and K. D. Lindor, Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 27: 1150-1158.
52. G. Yosipovitch, Chronic pruritus: a paraneoplastic sign, *Dermatologic Therapy*. 2010; 23: 590-596.
53. E. Alpsoy, Paraneoplastic pruritus and paraneoplastic erythroderma, *Turkdem- Archives of the Turkish Dermatology and Venerology*. 2013; 47: 65-68.
54. M. Rubenstein and M. Duvic, Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease, *International Journal of Dermatology*. 2006; 45: 251-256.
55. P. G. Gobbi, G. Attardo-Parrinello, G. Lattanzio, S. C. Rizzo, and E. Ascari, Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease, *Cancer*. 1983; 51: 1934-1936.
56. R. Valsecchi and T. Cainelli, "Generalized pruritus: a manifestation of iron deficiency," *Archives of Dermatology*. 1983;119(8):630.

57. F. P. Siegel, J. Tauscher, and P. E. Petrides, "Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients," *American Journal of Hematology*.2013; 88: 665-669.
58. K. S. Saini, M. M. Patnaik, and A. Tefferi, "Polycythemia vera associated pruritus and its management," *European Journal of Clinical Investigation*.2010; 40: 828-834.
59. M. K. Hasan,W. M. Tierney, and M. Z. Baker, "Severe cholestatic jaundice in hyperthyroidism after treatment with 131-iodine," *American Journal of the Medical Sciences*.2004; 328: 348-350.
60. G. E. Mullin and J. S. Eastern, "Cutaneous signs of thyroid disease," *American Family Physician*. 1986; 34: 93-98.
61. M. Stahle-Backdahl, O. Hagermark, L.-E. Lins, O. Topping, M. " Hilliges, and O. Johansson, "Experimental and immunohistochemical studies on the possible role of parathyroid hormone in uraemic pruritus," *Journal of Internal Medicine*. 1989; 225: 411-415.
62. M. Krajnik and Z. Zylicz, "Understanding pruritus in systemic disease," *Journal of Pain and Symptom Management*. 2001; 21: 151-168.
63. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease: review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615–620.
64. Lebovics E, Seif F, Kim D, et al. Pruritus in chronic hepatitis C (association with high serum bile acids, advanced pathology, and bile duct abnormalities). *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1094–1099.
65. Cribier B, Samain F, Vetter D, et al. Systematic cutaneous examination in hepatitis C virus infected patients. *Acta dermatovenereologica* 1998; 78: 355–357.
66. Dega H, Frances C, Dupin N, et al., eds. Pruritus and the hepatitis C virus. The MULTIVIRC Unit. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 9–12.

67. Cribier B, Santinelli F, Schmitt C, et al. Should patients with pruritus be tested for hepatitis C virus infection? A casecontrolled study. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1249–1250.
68. Aydingoz IE, Ozcivan M, Mansur T. The role of hepatitis C virus infection in patients with chronic generalized pruritus. *Dermatology* 2005; 211: 170–171.
69. Blanes M, Belinchon I, Portilla J, et al. Pruritus in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy: a study of its prevalence and causes. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 255–257.
70. Kaushik SB, Cerci FB, Miracle J, et al. Chronic pruritus in HIVpositive patients in the southeastern United States: its prevalence and effect on quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 659–664.
71. Buchness MR, Sanchez M. HIV-associated pruritus. *Clin Dermatol* 1991; 9: 111–114.
72. Shapiro RS, Samorodin C, Hood AF. Pruritus as a presenting sign of acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1115–1117.
73. Reich A, Stander S, Szepietowski JC. Drug-induced pruritus: a review. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):236-44.
74. Kaplan AP. Drug-induced skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;74(4 Pt 2):573-9.
75. Ebata T. Drug-Induced Itch Management. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:155-63.
76. Schneider G, Driesch G, Heuft G, Evers S, Luger TA, Ständer S. Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 762–767.
77. Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30: 107–114.

78. Misery L, Wallengren DJ, Weisshaar E, Zalewska A; French Psychodermatology Group. Validation of diagnosis criteria of functional itch disorder or psychogenic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 503–504.
79. Ferm I, Sterner M, Wallegren J. Somatic and Psychiatric Comorbidity in Patients with Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 395–400.
80. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 726–734.
81. Shaw RJ, Dayal S, Good J, Bruckner AL, Joshi SV. Psychiatric medications for the treatment of pruritus. *Psychosom Med* 2007; 69: 970–978.
82. Beauregard S, Gilchrest BA. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol.* 1987;123(12):1638-43.
83. Yalcin B, Tamer E, Toy GG, Oztas P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol.* 2006;45(6):672-6.
84. Sommer F, Hensen P, Bockenholt B, Metze D, Luger TA, Stander S. Underlying diseases and co-factors in patients with severe chronic pruritus: a 3-year retrospective study. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(6):510-6.
85. Weisshaar E, Diepgen TL, Luger TA, Seeliger S, Witteler R, Stander S. Pruritus in pregnancy and childhood--do we really consider all relevant differential diagnoses? *Eur J Dermatol.* 2005;15(5):320-31.
86. Roger D, Vaillant L, Fignon A, Pierre F, Dacq Y, Bréchet JF, et al. Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol.* 1994;130:7234-9.
87. Wojtowicz-Prus E, Kilis-Pstrusinska K, Reich A, Zachwieja K, Miklaszewska M, Szczepanska M. Chronic Kidney Disease-associated pruritus in children. *Acta derm Venereol.* 2016.

88. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Itch and mental distress: a cross-sectional study among late adolescents. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(1):39-44
89. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(4):339-50.
90. Ceylan C, Maraklı O. Pruritusun ölçümü. Şavk E, editör. *Pruritus*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.16-20.
91. Reich A, Heisig M, Phan NQ, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:497-501.
92. Wahlgren CF. Children's rating of itch: an experimental study. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:97-101.
93. Jenkins HH, Spencer ED, Weissgerber AJ, et al. Correlating an 11-point verbal numeric rating scale to a 4-point verbal rating scale in the measurement of pruritus. *J Perianesth Nurs.* 2009;24:152-155.
94. Majeski CJ, Johnson JA, Davison SN, et al. Itch Severity Scale: a self-report instrument for the measurement of pruritus severity. *Br J Dermatol.* 2007;156:667-673.
95. Desai NS, Poindexter GB, Monthrope YM, et al. A pilot quality-of-life instrument for pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59: 234-244.
96. Reich A, Bożek A, Janiszewska K, Szepietowski JC. 12-Item Pruritus Severity Scale: Development and Validation of New Itch Severity Questionnaire. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3896423.
97. Elke W., Uwe G., Jörg K., Masutaka F., Hidehisa S., Gil Y. Questionnaires to assess chronic itch: A consensus paper of the special interest group of the international forum on the study of itch. *Acta Dermato-Venereologica.* 2012;92(5):493–496.
98. Pereira M. P., Ständer S. Assessment of severity and burden of pruritus. *Allergology International.* 2017;66(1):3–7.

99. Stumpf A, Ständer S. Neuropathic itch: diagnosis and management. *Dermatol Ther.* 2013;26(2):104-9.
100. Cohen AD, Masalha R, Medvedovsky E, Vardy DA. Brachioradial pruritus: a symptom of neuropathy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(6):825-8.
101. Weisshaar E, Apfelbacher C, Jager G, Zimmermann E, Bruckner T, Diepgen TL, et al. Pruritus as a leading symptom: clinical characteristics and quality of life in German and Ugandan patients. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):957-64.
102. Yosipovitch G, Duque MI, Fast K, Dawn AG, Coghill RC. Scratching and noxious heat stimuli inhibit itch in humans: a psychophysical study. *Br J Dermatol.* 2007; 156(4):629- 34.
103. Pfab F, Valet M, Sprenger T, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Baurecht HJ, et al. Temperature modulated histamine itch in lesional and nonlesional skin in atopic eczema - a combined psychophysical and neuroimaging study. *Allergy.* 2010;65(1):84-94.
104. Swanbeck G, Rajka G. Antipruritic effect of urea solutions. An experimental and clinical study. *Acta Derm Venereol.* 1970;50(3):225-7.
105. Kopecky EA, Jacobson S, Bch MB, Hubley P, Palozzi L, Clarke HM, et al. Safety and pharmacokinetics of EMLA in the treatment of postburn pruritus in pediatric patients: a pilot study. *J Burn Care Rehabil.* 2001;22(3):235-42.
106. Szolcsanyi J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides.* 2004;38(6):377-84.
107. Wallengren J, Hakanson R. Effects of capsaicin, bradykinin and prostaglandin E2 in the human skin. *Br J Dermatol.* 1992;126(2):111-7.
108. Knolle E, Zadrazil M, Kovacs GG, Medwed S, Scharbert G, Schemper M. Comparison of cooling and EMLA to reduce the burning pain during capsaicin 8% patch application: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2013;154(12):2729-236.

109. Ständer S, Luger TA. Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus. *Hautarzt*. 2003;54(5):413-7
110. Leslie TA, Greaves MW, Yosipovitch G. Current topical and systemic therapies for itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:337–56.
111. Fleischer AB, Jr., Boguniewicz M. An approach to pruritus in atopic dermatitis: a critical systematic review of the tacrolimus ointment literature. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(5):488-98.
112. Ständer S, Schürmeyer-Horst F, Luger TA, Weisshaar E. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(2):213-8.
113. Aguilar-Bernier M, Bassas-Vila J, Sanz-Munoz C, MirandaRomero A. Successful treatment of pruritus with topical tacrolimus in a patient with primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol*. 2005;152(4):808-9.
114. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alscher DM, Kuhlmann U, Mettang T. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int*. 2000;20(6):802-3.
115. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(4):613-6.
116. Drake LA, Millikan LE. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. Doxepin Study Group. *Arch Dermatol*. 1995;131(12):1403-8.
117. Haider SA. Treatment of atopic eczema in children: clinical trial of 10% sodium cromoglycate ointment. *Br Med J*. 1977;1(6076):1570-2.
118. Vieira Dos Santos R, Magerl M, Martus P, Zuberbier T, Church MK, Escribano L, et al. Topical sodium cromoglycate relieves allergen- and histamine-induced dermal pruritus. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):674-6.
119. Leslie TA. *Itch. Medicine*. 2013;41:367–71.

120. Thurmond RL, Kazerouni K, Chaplan SR, Greenspan AJ. Antihistamines and Itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:257-90.
121. Leslie TA. Antihistamines. Abingdon: Taylor and Francis Group; 2015.
122. Gray SL, Anderson ML, Dublin Sea. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015;175:401–7.
123. Leslie TA. Itch management in the elderly. *Curr Prob Dermatol*. 2016;50:192-201.
124. O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther*. 2005;18(4):333-40.
125. Millington GWM, Collins A, Lovell CRea. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis. *BJD*. 2018;178:34-60.
126. Paul E, Bodeker RH. Treatment of chronic urticaria with terfenadine and ranitidine. A randomized double-blind study in 45 patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;31(3):277-80.
127. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000;4(37):1-191.
128. Engelhardt H, Smits RA, Leurs R, Haaksma E, de Esch IJ. A new generation of anti-histamines: Histamine H4 receptor antagonists on their way to the clinic. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2009; 12:628-43.
129. Wang H, Yosipovitch G. New insights into the pathophysiology and treatment of chronic itch in patients with endstage renal disease, chronic liver disease, and lymphoma. *Int J Dermatol*. 2010; 49(1):1-11.
130. Bergasa NV, Talbot TL, Alling DW, Schmitt JM, Walker EC, Baker BL, et al. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology*. 1992;102(2):544-9.

131. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Wells MC, Jones EA. Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3 Pt 1):431-4.
132. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(3):161-7.
133. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1251-7.
134. Phan NQ, Lotts T, Antal A, Bernhard JD, Stander S. Systemic Kappa Opioid Receptor Agonists in the Treatment of Chronic Pruritus: A Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2012.
135. Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, Ando N, Oh T, Takamori K, et al. Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: a randomized, double-blind trial. *Hepatol Res.* 2016.
136. Rayner H, Baharani J, Smith S, Suresh V, Dasgupta I. Uraemic pruritus: relief of itching by gabapentin and pregabalin. *Nephron Clin Pract.* 2012;122(3-4):75-9.
137. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(6):1068- 73.e7.
138. Brasileiro LEE, Dayanna Patrícia de Carvalho Barreto DP, Nunes EA. Psychotropics in different causes of itch: systematic review with controlled studies. *An Bras Dermatol.* 2016;9(6):791-8.
139. Kaur R, Sinha VR. Antidepressants as antipruritic agents: A review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28(3):341-52.
140. Szepietowski JC, Reszke R. Psychogenic Itch Management. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:124-32.

141. Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26(6):1105-12.
142. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007;45(3):666-74.
143. Thébaut A, Habes D, Gottrand F, Rivet C, Cohen J, Debray D, et al. Sertraline as an additional treatment for cholestatic pruritus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016.
144. Shakiba M, Sanadgol H, Azmoude HR, Mashhadi MA, Sharifi H. Effect of sertraline on uremic pruritus improvement in ESRD patients. *Int J Nephrol*. 2012;2012:363901.
145. Chan KY, Li CW, Wong H, Yip T, Chan ML, Cheng HW, et al. Use of sertraline for antihistamine-refractory uremic pruritus in renal palliative care patients. *J Palliat Med*. 2013;16(8):966-70.
146. Shohrati M, Tajik A, Harandi AA, Davoodi SM, Akmasi M. Comparison of hydroxyzine and doxepin in treatment of pruritus due to sulfur mustard. *Skinmed*. 2007;6(2):70-2.
147. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(3):288-91.
148. Johnke H, Zachariae H. Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Ugeskr Laeger*. 1993;155(38):3028-30.
149. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron*. 1994;67(3):270-3.
150. Saltzer EJ, Grove G. Relief from uremic pruritus: a therapeutic approach. *Cutis*. 1975;16:298.
151. Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA. Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *N Engl J Med*. 1977;297(3):136-8.

152. Stander HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Stander S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):460-468.
153. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, et al. European Academy of Dermatology and Venereology European Prurigo Project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32:1059-1065.
154. Pereira MP, Zeidler C, Nau T, et al. Position statement: linear prurigo is a subtype of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;33:263-266.
155. Vaidya DC, Schwartz RA. Prurigo nodularis: a benign dermatosis derived from a persistent pruritus. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2008;16:38-44.
156. Zeidler C, Yosipovitch G, Stander S. Prurigo nodularis and its management. *Dermatol Clin*. 2018;36:189-197.
157. Weigelt N, Metze D, Ständer S. Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 578–586.
158. Raap U, Ikoma A, Kapp A. Neurophysiologie des Pruritus. *Hautarzt* 2006; 57: 379–380, 382–374.
159. Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, Phan NQ, Pappai D, Dangelmaier J, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol* 2011; 165: 85–91.
160. Groneberg DA, Serowka F, Peckenschneider N, Artuc M, Grutzkau A, Fischer A, et al. Gene expression and regulation of nerve growth factor in atopic dermatitis mast cells and the human mast cell line-1. *J Neuroimmunol* 2005; 161: 87–92.
161. Johansson O, Liang Y, Emtestam L. Increased nerve growth factor- and tyrosine kinase A-like immunoreactivities in prurigo nodularis skin – an exploration of the cause of neurohyperplasia. *Arch Dermatol Res* 2002; 293: 614–619.

162. Liang Y, Marcusson JA, Jacobi HH, Haak-Frendscho M, Johansson O. Histamine-containing mast cells and their relationship to NGFr-immunoreactive nerves in prurigo nodularis: a reappraisal. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 189–198.
163. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunology* 2006; 117: 411–417.
164. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int* 2010; 59: 345–354.
165. Haas S, Capellino S, Phan NQ, Bohm M, Luger TA, Straub RH, et al. Low density of sympathetic nerve fibers relative to substance P-positive nerve fibers in lesional skin of chronic pruritus and prurigo nodularis. *J Dermatol Sci* 2010; 58: 193–197.
166. Matsumura S, Terao M, Murota H, Katayama I. Th2 cytokines enhance TrkA expression, upregulate proliferation, and downregulate differentiation of keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2015; 78: 215–223.
167. Liang Y, Jacobi HH, Reimert CM, Haak-Frendscho M, Marcusson JA, Johansson O. CGRP-immunoreactive nerves in prurigo nodularis – an exploration of neurogenic inflammation. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 359–366.
168. Bobko S, Zeidler C, Osada N, Riepe C, Pflleiderer B, Pogatzki-Zahn E, et al. Intraepidermal nerve fibre density is decreased in lesional and inter-lesional prurigo nodularis and reconstitutes on healing of lesions. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 404–406.
169. Pereira MP, Pogatzki-Zahn E, Snels C, Vu T, Uceyler N, Loser K, et al. There is no functional small-fiber neuropathy in prurigo nodularis despite neuroanatomical alterations. *Exp Dermatol* 2017; 26: 969–971.
170. Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 12–20.

171. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 550–557.
172. Al-Salhi W, Alharithy R. Pemphigoid nodularis. *J Cutan Med Surg* 2015; 19: 153–155.
173. Cliff S, Holden CA. Pemphigoid nodularis: a report of three cases and review of the literature. *Br J Dermatol* 1997; 136: 398–401.
174. Ramakrishnan K, Bond TC, Claxton A, Sood VC, Kootsikas M, Agnese, et al. Clinical characteristics and outcomes of end-stage renal disease patients with self-reported pruritus symptoms. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; 7: 1–12.
175. Tseng HW, Ger LP, Liang CK, Liou HH, Lam HC. High prevalence of cutaneous manifestations in the elderly with diabetes mellitus: an institution-based cross-sectional study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1631–1635.
176. Magand F, Nacher M, Cazorla C, Cambazard F, Marie DS, Couppie P. Predictive values of prurigo nodularis and herpes zoster for HIV infection and immunosuppression requiring HAART in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011; 105: 401–404.
177. Schneider G, Driesch G, Heuft G, Evers S, Luger TA, Stander S. Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:762-767.
178. Pölking J, Zeidler C, Schedel F, et al. Prurigo Activity Score (PAS): validity and reliability of a new instrument to monitor chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1754-1760.
179. Wong SS, Goh CL. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethasone ointment in the treatment of prurigo nodularis. *Arch Dermatol*. 2000;136:807- 808.

180. Stander S, Luger T, Metze D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:471-478.
181. Stander S, Schurmeyer-Horst F, Luger TA, Weisshaar E. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2:213-218.
182. Saraceno R, Chiricozzi A, Nistico SP, Tiberti S, Chimenti S. An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:363-366.
183. Siepmann D, Lotts T, Blome C, et al. Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: results of a randomized, hydrocortisonecontrolled, double-blind phase II trial. *Dermatology*. 2013;227: 353-360.
184. Stander S, Schurmeyer-Horst F, Luger TA, Weisshaar E. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2:213-218.
185. Saraceno R, Chiricozzi A, Nistico SP, Tiberti S, Chimenti S. An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:363-366.
186. Katayama I, Miyazaki Y, Nishioka K. Topical vitamin D3 (tacalcitol) for steroid-resistant prurigo. *Br J Dermatol*. 1996; 135:237-240.
187. Siepmann D, Lotts T, Blome C, et al. Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: results of a randomized, hydrocortisonecontrolled, double-blind phase II trial. *Dermatology*. 2013;227: 353-360.
188. Hammes S, Hermann J, Roos S, Ockenfels HM. UVB 308-nm excimer light and bath PUVA: combination therapy is very effective in the treatment of prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:799-803.
189. Brenninkmeijer EEA, Spuls PI, Lindeboom R, Van Der Wal AC, Bos JD, Wolkerstorfer A. Excimer laser vs. clobetasol propionate 0.05% ointment in prurigo form of atopic dermatitis: a randomized controlled trial, a pilot. *Br J Dermatol*. 2010;163: 823-831.

190. Andersen TP, Fogh K. Thalidomide in 42 patients with prurigo nodularis hyde. *Dermatology*. 2011;223:107-112.
191. Taefehnorooz H, Truchetet F, Barbaud A, Schmutz JL, Bursztejn AC. Efficacy of thalidomide in the treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:344-345.
192. Lan CCE, Lin CL, Wu CS, Chai CY, Chen WT, Chen GS. Treatment of idiopathic prurigo nodularis in Taiwanese patients with low-dose thalidomide. *J Dermatol*. 2007;34: 237-242.
193. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol*. 2003;1:194-205.
194. Liu H, Gaspari AA, Schleichert R. Use of lenalidomide in treating refractory prurigo nodularis. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12:360-361.
195. Spring P, Gschwind I, Gilliet M. Prurigo nodularis: retrospective study of 13 cases managed with methotrexate. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:468-473.
196. Klejtman T, Beylot-Barry M, Joly P, et al. Treatment of prurigo with methotrexate: a multicentre retrospective study of 39 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:437-440.
197. Siepmann D, Luger TA, Stander S. Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:941-946.
198. Wiznia LE, Callahan SW, Cohen DE, Orlow SJ. Rapid improvement of prurigo nodularis with cyclosporine treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1209-1211.
199. Mazza M, Guerriero G, Marano G, Janiri L, Bria P, Mazza S. Treatment of prurigo nodularis with pregabalin. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38:16-18.
200. Zalaudek I, Petrillo G, Baldassarre MA, et al. Amitriptyline as therapeutic and not symptomatic approach in the treatment of prurigo nodularis: a pilot study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2006;141:433-437.
201. Stander S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkotter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One*. 2010;5:e10968.

202. Ohanyan T, Schoepke N, Eirefelt S, et al. Role of substance P and its receptor neurokinin 1 in chronic prurigo: a randomized, proof-of-concept, controlled trial with topical aprepitant. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:26-31.
203. Lee HG, Grossman SK, Valdes-Rodriguez R, et al. Topical ketamine-amitriptyline-lidocaine for chronic pruritus: a retrospective study assessing efficacy and tolerability. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:760-761.
204. Amagai M. Vesiculobullous Diseases, Pemphigus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p. 417-429.
205. Bernard P, Borradori L. Pemphigoid Group. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 475-90.
206. Noe MH, Fairley JA. Bullous pemphigoid. In: Sami N, editor. *Autoimmune Bullous Disease*. London: Springer; 2016.p. 57-73
207. Zillikens D, Wever S, Roth A, et al. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region in central Germany. *Arch Dermatol* 1995;131:957-8.
208. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995; 31: 48-52.
209. Joly P, Baricault S, Sparsa A, et al. Incidence and Mortality of Bullous Pemfigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132:1998-2004.
210. Cozzani E, Parodi A, Rebora A, et al. Gruppo Ligure di Studi in Dermatologia (GLISID). Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:317-19.
211. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol* 2005;153:424-7.
212. Jung M, Kippes W, Messer G, et al. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:266-8.

213. Serwin AB, Bokinić E, Piascik M, et al. Epidemiological and clinical analysis of pemphigoid patients in northeastern Poland in 2000-2005. *Med Sci Monit* 2007;13:360-4.
214. Waisbourd-Zinman O, Ben- Amital D, Cohen AD, et al. Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiological characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:41-8.
215. Marazza G, Pham HC, Scharer L, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2 year prospective study.. *Br J Dermatol* 2009; 161:861-8.
216. Alpsoy E, Akman Karakaş A. Otoimmün Büllöz Hastalıkların Epidemiyolojisi. Editörler: Soner Uzun, Murat Durdu, Tamer İrfan Kaya, Şebnem Aktan. *Galenos*;2017. p8-9.
217. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, et al. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol* 2004;122:1091-5.
218. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, et al. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998;134:465-9.
219. Liu YD, Wang YH, Ye YC, et al. Prognostic factors for mortality in patients with bullous pemphigoid: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2017;309:335-47.
220. Brick KE, Weaver CH, Lohse CM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:92-9.
221. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:180.
222. Huang YH, Kuo CF, Chen YH, et al. Incidence, Mortality, and Causes of Death of Patients with Pemphigus in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *J Invest Dermatol* 2012;132:92-7.

223. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a populationbased case–control study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:631–6.
224. Lindelöf B, Islam N, Eklund G, et al. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol*. 1990;126:66-8.
225. Vassilieva S. Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol*. 1998;16:379–87.
226. Stravopoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol*. 2014;28:1133–40.
227. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, et al. Bullous pemphigoid: Etiology, pathogenesis, and inducing factors: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:391-9.
228. Venning VA, Wojnarowska F. Induced bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1995;132:831-2.
229. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007 Oct ; 33(1-2):67-77.
230. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381: 320–332.
231. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest* 2006;116:1159-66.
232. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, et al. Bullous pemphigoid: From the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 2012;30:3-16.
233. Christophoridis S, Budinger L, Borradori L, et al. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 2000;143:349-55.
234. Zone JJ, Taylor T, Hull C, et al. IgE basement membrane zone antibodies induce eosinophil infiltration and histological blisters in engrafted human skin on SCID mice. *J Invest Dermatol* 2007;127:1167-74

235. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, et al. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2000;136:174-8.
236. Nishie W. Update on the pathogenesis of bullous pemphigoid: an autoantibody-mediated blistering disease targeting collagen XVII. *J Dermatol Sci* 2014;73:179-86.
237. Honda Y, Dainichi T, Nishie W, et al. Subepidermal autoimmune bullous disease affecting predominantly mucocutaneous junctions and the palms with autoantibodies to BP230 and laminin γ 1. *Br J Dermatol* 2016;175:619-21.
238. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity* 2012;45:55-70
239. Le Jan S, Plée J, Vallerand D, et al. Innate immune cell-produced IL-17 sustains inflammation in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2014;134:2908-17.
240. Iwata Y, Komura K, Kodera M, et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008;144:41-8.
241. Bağcı IS, Horvath ON, Ruzicka T, et al. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2017;16:445-55
242. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*.2015;172:867–77
243. Gehring M, Hartmann K, Engmann J, Raap U, Gibbs B, Illerhaus A, et al. Eosinophils are a Major Source of Interleukin-31 in Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:766– 327 71.
244. Salz M, Haeberle S, Hoffmann J, Enk AH, Hadaschik EN. Elevated IL-31 serum levels in bullous pemphigoid patients correlate with eosinophil numbers and are associated with BP180-IgE. *J Dermatol Sci*. 2017;87:309–11.

245. Bonciani D, Quintarelli L, Del Bianco E, Bianchi B, Caproni M. Serum levels and tissue expression of interleukin-31 in dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2017;87:210-2.
246. Bağcı IS, Ruzicka T. IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:858–66.
247. Kaye A, Gordon SC, Deverapalli SC, Her MJ, Rosmarin D. Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatology*. 2018;154:1225.
248. Fujimura T, Kakizaki A, Furudate S, Aiba S. A possible interaction between periostin and CD163+ skin-resident macrophages in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Exp Dermatol*. 2017;26:1193–8.
249. Ugajin T, Takahashi M, Miyagishi C, Takayama K, Yokozeki H. A case of bullous pemphigoid associated with infiltration and activation of basophils. *Br J Dermatol*. 2015;173:1095–8.
250. Soner Uzun, Şebnem Aktan. Büllöz Pemfigoid. In: Otoimmün Büllöz Hastalıklar. Editörler: Soner Uzun, Murat Durdu, Tamer İrfan Kaya, Şebnem Aktan. Galenos;2017. P102-111.
251. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012;32:217-32.
252. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, et al. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmune Rev* 2015;14:438-45.
253. Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:pp513-28.
254. Terra JB, Meijer JM, Jonkman MF, et al. The n- vs u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration-pattern analysis. *Br J Dermatol* 2013;169:100-5.

255. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, et al. Enzymelinked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011;147:293-8.
256. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-7.
257. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009;129:1681-7.
258. Duhring LA. Landmark article, Aug 30, 1884: Dermatitis herpetiformis. *JAMA* 1983;250:212-16.
259. Esteves J, Brandao FN. Effect of sulfonamides and sulfones on Duhring's disease. *Clin Lat.* 1952;2:34-9.
260. Fry L, Seah PP, Riches DJ, Hoffbrand AV. Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Lancet.* 1973; 1:288-91.
261. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Italian group for cutaneous I. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23:633-8.
262. Graziano M, Rossi M. An update on the cutaneous manifestations of coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity. *Int Rev Immunol.* 2018; 37:291-300.
263. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64:1017-24.
264. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol.* 2011; 165:354-9.
265. Zhang F, Yang B, Lin Y, Chen S, Zhou G, Wang G, et al. Dermatitis herpetiformis in China: a report of 22 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:903-7.
266. Ohata C, Ishii N, Niizeki H, Shimomura Y, Furumura M, Inoko H, et al. Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* 2016; 174:180-3.

267. Antiga E, Verdelli A, Calabro A, Fabbri P, Caproni M. Clinical and immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis: an Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013; 148:163–9.
268. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *AnnMed*. 2017;49:23–31.
269. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: a review. *JAMA*. 2017; 318:647–56.
270. Hull CM, Liddle M, Hansen N, Meyer LJ, Schmidt L, Taylor T, et al. Elevation of IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 2008; 159:120–4.
271. Maglie R, Hertl M. Pharmacological advances in pemphigoid. *Curr Opin Pharmacol*. 2019; 46:34–43.
272. Varpuluoma O, Jokelainen J, Forsti AK, Timonen M, Huilaja L, Tasanen K. Dermatitis herpetiformis and celiac disease increase the risk of bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2019; 139:600–4.
273. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Card TR, Logan RF. The longterm risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35:730–9.
274. Swerdlow AJ, Whittaker S, Carpenter LM, English JS. Mortality and cancer incidence in patients with dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Br J Dermatol*. 1993; 129:140–4.
275. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2006; 38:374–80.
276. Ali FR, Lear JT. Is dermatitis herpetiformis a proxy of prosperity? *Br J Dermatol*. 2013; 169:231.
277. Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V et al. Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives. *Front Immunol*. 2019 Jun 11;10:1290.
278. Meyer LJ, Zane JJ. Familial incidence of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 17:643–7.

279. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES, Knutsen I, Sollid LM, Thorsby E. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha 1_0501, beta 1_02) or the HLA-DQ (alpha 1_03, beta 1_0302) heterodimers. *Tissue Antigens*. 1997; 49:29–34.
280. Black KE, Murray JA, David CS. HLA-DQ determines the response to exogenous wheat proteins: a model of gluten sensitivity in transgenic knockout mice. *J Immunol*. 2002; 169:5595–600.
281. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. (2018) 391:70–81.
282. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K. Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:917–22.
283. Marietta E, Black K, Camilleri M, Krause P, Rogers RS III, David C, et al. A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. *J Clin Invest*. 2004; 114:1090–7.
284. Pollmann R, Eming R. Research techniques made simple: mouse models of autoimmune blistering diseases. *J Invest Dermatol*. 2017; 137:e1–6.
285. Haffenden GP, Blenkinsopp WK, Ring NP, Wojnarowska F, Fry L. The potassium iodide patch test in the dermatitis herpetiformis in relation to treatment with a gluten-free diet and dapsone. *Br J Dermatol*. 1980;103:313–7.
286. Kovalski CR, Jaliman D, Kumar V, Valeski JE. Dermatitis herpetiformis following gastric surgery. *Arch Dermatol*. 1997; 133:113–4.
287. Stephan F, Haber R, Maalouf D, Tomb R. A case of dermatitis herpetiformis after a mini-gastric bypass surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71:e18–20.
288. Hietikko M, Hervonen K, Ilus T, Salmi T, Huhtala H, Laurila K, et al. Ex vivo culture of duodenal biopsies from patients with dermatitis herpetiformis indicates that transglutaminase 3 antibody production occurs in the gut. *Acta Derm Venereol*. 2018; 98:366–72.
289. Spitzweg C, Hofbauer LC, Heufelder AE. Dermatitis herpetiformis cured by hormone replacement for panhypopituitarism. *Endocr J*. 1997; 44:437–40.

290. Hassan S, Dalle S, Descloux E, Balme B, Thomas L. Dermatitis herpetiformis associated with progesterone contraception. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(Pt 1):385–6.
291. Grimwood RE, Guevara A. Leuprolide acetate-induced dermatitis herpetiformis. *Cutis*. 2005; 75:49–52.
292. Yu SS, Connolly MK, Berger TG, McCalmont TH. Dermatitis herpetiformis associated with administration of a gonadotropin-releasing hormone analog. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:58–9.
293. Marakli SS, Uzun S, Ozbek S, Tuncer I. Dermatitis herpetiformis in a patient receiving infliximab for ankylosing spondylitis. *Eur J Dermatol*. 2008;18:88–9.
294. Mochel MC, Ming ME, Imadojemu S, Gangadhar TC, Schuchter LM, Elenitsas R, et al. Cutaneous autoimmune effects in the setting of therapeutic immune checkpoint inhibition for metastatic melanoma. *J Cutan Pathol*. 2016;43:787–91.
295. Shigeta M, Saiki M, Tsuruta D, Ohata C, Ishii N, Ono F, et al. Two Japanese cases of dermatitis herpetiformis associated each with lung cancer and autoimmune pancreatitis but showing no intestinal symptom or circulating immunoglobulin A antibodies to any known antigens. *J Dermatol*. 2012;39:1002–5.
296. Handley J, O'Neill H, Connolly J, Burrows D. Adenovirus 12 and dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol*. 1993;73:430–2.
297. Karpati S, Sardy M, Nemeth K, Mayer B, Smyth N, Paulsson M, et al. Transglutaminases in autoimmune and inherited skin diseases: the phenomena of epitope spreading and functional compensation. *Exp Dermatol*. 2018; 27:807–14.
298. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002; 195:747–57.
299. Hietikko M, Hervonen K, Ilus T, Salmi T, Huhtala H, Laurila K, et al. Ex vivo culture of duodenal biopsies from patients with dermatitis herpetiformis indicates that transglutaminase 3 antibody production occurs in the gut. *Acta Derm Venereol*. 2018; 98:366–72.

300. Reunala T, Helin H, Pasternack A, Linder E, Kalimo K. Renal involvement and circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9:219–23.
301. Hall RP III, Benbenisty KM, Mickle C, Takeuchi F, Streilein RD. Serum IL-8 in patients with dermatitis herpetiformis is produced in response to dietary gluten. *J Invest Dermatol.* 2007; 127:2158–65.
302. Ollague JE, Nousari CH. Expression of elafin in dermatitis herpetiformis. *Am J Dermatopathol.* 2018;40:1–6.
303. Russo V, Klein T, Lim DJ, Solis N, Machado Y, Hiroyasu S, et al. Granzyme B is elevated in autoimmune blistering diseases and cleaves key anchoring proteins of the dermal-epidermal junction. *Sci Rep.* 2018; 8:9690.
304. Suzuki M, Hosoda S, Yamada T, Komine M, Murata S, Yokokura H, et al. A case of dermatitis herpetiformis with blister formation between laminin-332 and type 7 collagen. *J Dermatol.* 2014; 41:1030–1.
305. Gorog A, Nemeth K, Szabo L, Mayer B, Sillo P, Kolev K, et al. Decreased fibrinolytic potential and morphological changes of fibrin structure in dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Sci.* 2016;84:17–23.
306. Marzano AV, Tedeschi A, Berti E, Fanoni D, Crosti C, Cugno M. Activation of coagulation in bullous pemphigoid and other eosinophil-related inflammatory skin diseases. *Clin Exp Immunol.* 2011; 165:44–50.
307. Zebrowska A, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M, Wieczfinska J, Pniewska E, Zebrowski M, et al. Tissue factor in dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid: link between immune and coagulation system in subepidermal autoimmune bullous diseases. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:870428.
308. Reitamo S, Reunala T, Kontinen YT, Saksela O, Salo OP. Inflammatory cells, IgA, C3, fibrin and fibronectin in skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* 1981; 105:167–77.
309. Antiga E, Quaglino P, Pierini I, Volpi W, Lami G, Bianchi B, et al. Regulatory T cells as well as IL-10 are reduced in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Sci.* (2015) 77:54–62.

310. Cynkier A, Zebrowska A, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M, Erkiert-Polguj A, Stasikowska-Kanicka O, et al. Expression of selected neuropeptides in pathogenesis of bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis. *Pol J Pathol.* 2012; 63:31–9.
311. Cornelissen C, Luscher-Firzlaff J, Baron JM, Luscher B. Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol.* 2012; 91:552–66.
312. Kulczycka-Siennicka L, Cynkier A, Waszczykowska E, Wozniacka A, Zebrowska A. The role of interleukin-31 in pathogenesis of itch and its intensity in a course of bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:5965492.
313. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4:13–20.
314. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis herpetiformis: a common extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nutrients.* 2018; 10:E602
315. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol.* 2003; 42:588–600.
316. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* 2001;19:728–36.
317. Antiga E, Fabbri P, Caproni M. Is dermatitis herpetiformis changing? *G Ital Dermatol Venereol.* 2013; 148:159–62.
318. Olson MA, Wieland CN, Newman CC. Diffuse vesicular rash with intractable pruritus. *JAMA.* 2015; 313:1158–9.
319. Lahteenoja H, Toivanen A, Viander M, Maki M, Irjala K, Raiha I, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106:899–906.
320. Naylor E, Atwater A, Selim MA, Hall R, Puri PK. Leukocytoclastic vasculitis as the presenting feature of dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol.* 2011;147:1313–6.
321. Kern M, Kim KH, Johnson G, Hawkins SD, Wong HK. Dermatitis herpetiformis presenting as pseudovasculitis. *JAAD Case Rep.* 2017;3:444–7.

322. Mansikka E, Salmi T, Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Reunala T, et al. Diagnostic delay in dermatitis herpetiformis in a high-prevalence area. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98:195–9.
323. Ziemer M, Pemler S, Simon JC, Treudler R. Acantholytic variant of Duhring's disease. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14:186–8.
324. Ohata C, Ishii N, Hamada T, Shimomura Y, Niizeki H, Dainichi T, et al. Distinct characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis: a review of all 91 Japanese patients over the last 35 years. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:562168.
325. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS, 3rd. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol.* 2007; 46:910–9.
326. Bresler SC, Granter SR. Utility of direct immunofluorescence testing for IgA in patients with high and low clinical suspicion for dermatitis herpetiformis. *Am J Clin Pathol.* 2015; 144:880–4.
327. Beutner EH, Baughman RD, Austin BM, Plunkett RW, Binder WL. A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescent findings. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(Pt 2):329–32.
328. Huber C, Trueb RM, French LE, Hafner J. Negative direct immunofluorescence and nonspecific histology do not exclude the diagnosis of dermatitis herpetiformis Duhring. *Int J Dermatol.* 2013; 52:248–9.
329. Bonciolini V, Antiga E, Bianchi B, Del Bianco E, Ninci A, Maio V, et al. Granular IgA deposits in the skin of patients with coeliac disease: is it always dermatitis herpetiformis? *Acta Derm Venereol.* 2019; 99:78–83.
330. Cannistraci C, Lesnoni La Parola I, Cardinali G, Bolasco G, Aspite N, Stigliano V, et al. Co-localization of IgA and TG3 on healthy skin of coeliac patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21:509–14.
331. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8:257–65.
332. Borroni G, Biagi F, Ciocca O, Vassallo C, Carugno A, Cananzi R, et al. IgA anti-epidermal transglutaminase autoantibodies: a sensible and sensitive marker for diagnosis of dermatitis herpetiformis in adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27:836–41.

333. Salmi TT, Kurppa K, Hervonen K, Laurila K, Collin P, Huhtala H, et al. Serum transglutaminase 3 antibodies correlate with age at celiac disease diagnosis. *Dig Liver Dis*. 2016; 48:632–7.
334. Lytton SD, Antiga E, Pfeiffer S, Matthias T, Szaflarska-Poplawska A, Ulaganathan VK, et al. Neo-epitope tissue transglutaminase autoantibodies as a biomarker of the gluten sensitive skin disease–dermatitis herpetiformis. *Clin Chim Acta*. 2013; 415:346–9.
335. Kasperkiewicz M, Dahnrich C, Probst C, Komorowski L, Stocker W, Schlumberger W, et al. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadinanalogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66:583–8.
336. Sar-Pomian M, Rudnicka L, Olszewska M. Trichoscopy - a useful tool in the preliminary differential diagnosis of autoimmune bullous diseases. *Int J Dermatol*. 2017; 56:996–1002.
337. Criado PR, Criado RF, Aoki V, Belda W, Jr., Halpern I, Landman G, et al. Dermatitis herpetiformis: relevance of the physical examination to diagnosis suspicion. *Can Fam Physician*. 2012; 58:843–7.
338. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966;2:1280-2.
339. Fry L, Keir P, McMinn RM, Cowan JD, Hoffbrand AV. Small-intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1967;2:729-33.
340. Leonard J, Haffenden G, Tucker W, Unsworth J, Swain F, McMinn R, et al. Gluten challenge in dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med* 1983;308:816-9.
341. Dieterich W1, Laag E, Bruckner-Tuderman L, Reunala T, Kárpáti S, Zágoni T, et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999;113:133-6.
342. Spencer J, Isaacson PG, MacDonald TT, Thomas AJ, Walker-Smith JA. Gamma/delta T cells and the diagnosis of coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1991;85:109-13.

343. Järvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Mäki M, et al. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1332-7.
344. Savilahti E, Reunala T, Mäki M. Increase of lymphocytes bearing the gamma/delta T cell receptor in the jejunum of patients with dermatitis herpetiformis. *Gut* 1992;33:206-11.
345. Salmi TT, Hervonen K, Laurila K, Collin P, Mäki M, Koskinen O, et al. Small bowel transglutaminase 2-specific IgA deposits in dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 2014;94:393-7.
346. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
347. Balas A, Vicario JL, Zambrano A, Acuña D, García-Novo D. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens* 1997;50:52-6.
348. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: A systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1539-48.
349. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;134:394-8.
350. Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:51-5.
351. Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006;55:803-8.
352. Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Partanen J, Reunala T. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol* 2000;115:990-3.
353. Kurppa K, Koskinen O, Collin P, Mäki M, Reunala T, Kaukinen K. Changing phenotype of celiac disease after long-term gluten exposure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:500-3.

354. Rubio-Tabia A, Murray JA. Classification and management of refractory celiac disease. *Gut* 2010; 59:547-57.
355. Hervonen K, Salmi TT, Ilus T, Paasikivi K, Vornanen M, Laurila K, et al. Dermatitis herpetiformis refractory to gluten-free dietary treatment. *Acta Derm Venereol* 2016;96:82-6.
356. Faina V, Paolino G, Bavastrelli M, Calvieri S, Grieco T. Classification of cutaneous manifestations in patients with non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat allergy (WA). *J Am Acad Dermatol*. 2017.
357. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United European Gastroenterol J*. 2015;3:121-35
358. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 years experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1994;131:541-5.
359. Cardones AR, Hall RP 3rd. Management of dermatitis herpetiformis. *Dermatol Clin*. 2011;29:631-5.
360. Fry L, Leonard JN, Swain F, Tucker WF, Haffenden G, Ring N, et al. Long term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol*. 1982;107:631-40.
361. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:420-34.
362. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:1027-33.
363. Prussick R, Ali MA, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol*. 1992;128:210-3.
364. Barclay JA, Ziemba SE, Ibrahim RB. Dapsone-induced methemoglobinemia: a primer for clinicians. *Ann Pharmacother*. 2011;45:1103-15.
365. Vale ECSD, Dimatos OC, Porro AM, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019 Apr;94(2 Suppl 1):48-55.

366. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res.* 2014;306:103-24.
367. Kahn G. Dapsone is safe during pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:838-9.
368. Goldstein BG, Smith JG Jr. Sulfasalazine in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:697.
369. Willsteed E, Lee M, Wong LC, Cooper A. Sulfasalazine and dermatitis herpetiformis. *Australas J Dermatol.* 2005;46:101-3.
370. Kotze LM. Dermatitis herpetiformis, the celiac disease of the skin. *Arq Gastroenterol.* 2013;50:231-5.
371. Xuan RR, Yang A, Murrell DF. New biochip immunofluorescence test for the serological diagnosis of pemphigus vulgaris and foliaceus: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol.* 2018;4(2):102-108.
372. Yang A, Xuan RR, Melbourne W, Hashimoto T, Uzun S, Danespazhooh M, Yamagami J, et al. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:2327-2333.
373. Gosink J. Autoantibody diagnostics in skin-blistering diseases. *MEDLAB Magazine.* 2013;4:16–8.
374. Saschenbrecker S, Karl I, Komorowski L, et al. Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:1974.
375. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–34.
376. Stander S, Zeidler C, Magnolo N, et al. Clinical management of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(2):101–15.
377. della Torre R, Combescure C, Cortés B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol* 2012;167:1111-7.

378. Lamberts A, Meijer JM, Pas HH, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: Insights in clinical and diagnostic findings, treatment responses, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):355-363.
379. Pfeiffer C. Dermatitis herpetiformis Dühring. Dermatitis herpetiformis. A clinical chameleon. *Hautarzt*. 2006;57(11):1021-1029.
380. Delfino M, Nino M, Delfino G, Cavallaro R, Romano R, Ciacci C. Dermatitis herpetiformis and gluten-sensitive enteropathy in a patient with nodular prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(1):88-89.
381. Özkesici B. İmmünfloresan Mozaik Tabanlı Biyoçip Yönteminin Pemfigus ve Büllöz Pemfigoid Tanısında Değeri. Uzmanlık Tez, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, 2015.
382. Erat A. İmmünfloresan Mozaik Tabanlı Biyoçip Yönteminin Pemfigoid Tanısında Değeri. Uzmanlık Tez, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, 2017.
383. Prüssmann W, Prüssmann J, Koga H, et al. Prevalence of pemphigus and pemphigoid autoantibodies in the general population. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:63.
384. Byth LA. Pruritus with pemphigoid autoantibodies is the tip of an iceberg. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:151.
385. Prause C, Richter T, Koletzko S, Uhlig HH, Hauer AC, Stern M, et al. New developments in serodiagnosis of childhood celiac disease: assay of antibodies against deamidated gliadin. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:28-35.
386. Vornicescu C, Şenilă SC, Cosgarea R, Candrea E, Pop AD, Ungureanu L. Pemphigoid nodularis - rare presentation of bullous pemphigoid: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2019;17:1132-1138.
387. Porter WM, Unsworth DJ, Lock RJ, Hardman CM, Baker BS, Fry L. Tissue transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 1999;117(3):749–750.

388. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Rajadhyaksha M, Jablonska S. Tissue transglutaminase and endomysial antibodies-diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol*. 2001;98(3):378–382.
389. Desai AM, Krishann RS, Hsu S. Medical pearl: using tissue transglutaminase antibodies to diagnose dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):867–868.
390. Jaskowski TD, Hamblin T, Wilson AR, et al. IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. *J Invest Dermatol*. 2009;129(11):2728–2730.
391. Cassano N, Mastrandrea V, Tampoia M, Filotico R, Vestita M, Vena GA. Pemphigus vulgaris with circulating anti-desmoglein 3 and anti-BP180 antibodies: a case report and brief review of cases with coexistence of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2009;23(3):197-201.
392. Tsujiwaki M, Abe R, Nomura Y, et al. Coexistence case of bullous pemphigoid and pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol*. 2013;23(4):552-553.
393. Schulze F, van Beek N, Terheyden P, Zillikens D, Schmidt E. Concomitant bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis. *Dermatology*. 2013;226(3):217-221.

12 MADDE PRURİTUS ŞİDDETİ ÖLÇEĞİ

1.Kaşıntıyı son 3 gün içinde ne sıklıkla hissettiniz?

- a) Her Zaman (3 puan)
- b) Bütün sabah / öğleden sonra / akşam / gece uzun süreli kaşıntı (2 puan)
- c) Bazen, kısa süreli kaşıntı (1 puan)

2.Pruritus basit şeyler yapma (TV seyretmek, müzik dinlemek) yeteneğinizi engelledi mi?

- a) Evet (1 puan)
- b) Hayır (0 puan)

3.Kaşıntınız sebebi ile kendinizi rahatsız veya gergin hissettiniz mi?

- a) Evet (1 puan)
- b) Hayır (0 puan)

4.Kaşıntınız sizin kendinizi depresif hissetmenize neden oldu mu?

- a) Evet (1 puan)
- b) Hayır (0 puan)

5.Kaşıntınız işinizi veya öğrenme yeteneğinizi engelledi mi?

- a) Evet (1 puan)
- b) Hayır (0 puan)

6.Cildinizi kaşıntı nedeniyle yoldunuz mu?

- a) Evet (1 puan)
- b) Hayır (0 puan)

7.Kaşıma rahatlama yaratıyor mu?

- a) Evet (0 puan)
- b) Hayır (1 puan)

8.Kaşınmaktan kaçınabildiniz mi?

- a) Evet (0 puan)
- b) Hayır (1 puan)

9.Dün gece kaşıntı sebebi ile uyandınız mı?

- a) Hayır (0 puan)
- b) Evet 1-2 defa (1 puan)
- c) Evet 3-4 defa (2 puan)
- d) Evet 5 ve daha çok defa (3 puan)

10.Son 3 gün içindeki kaşıntı şiddetinizi değerlendirebilir misiniz?

- a) Çok hafif (1 puan)
- b) Hafif (2 puan)
- c) Orta (3 puan)
- d) Şiddetli (4 puan)
- e) Çok şiddetli (5 puan)

11.Kaşıntı yerini tarif edebilir misiniz?

- a) Tek bir yer (1 puan)
- b) Vücudun çoğu yeri (2 puan)
- c) Tüm vücut (3 puan)

12.Kaşıntıya bağlı deride üzeri koparılmış kabuk veya tırnak izi var mı?

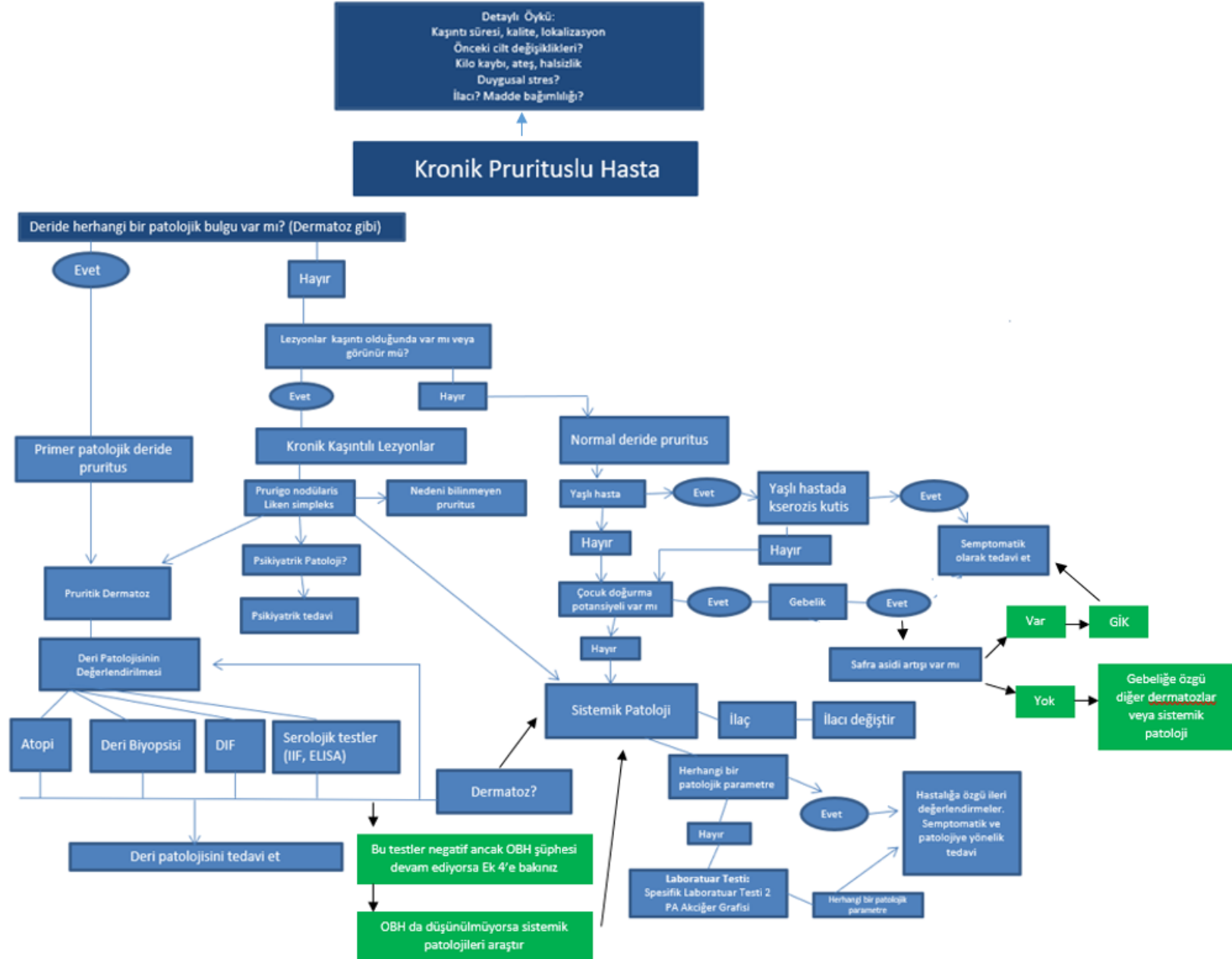
- a) Evet (1 puan)
- b) Hayır (0 puan)

Adam Reich, Agnieszka Bohek, Katarzyna Janiszewska, and Jacek C. Szepietowski. 12-Item Pruritus Severity Scale: Development and Validation of New Itch Severity Questionnaire. Biomed Res Int 2017;2017:3896423.

EK 2

KRONİK PRURİTUSLU HASTAYA YAKLAŞIM ALGORİTMASI (Weishaar'dan modifiye edilmiştir; siyah okla başlayan ve yeşil kutucuklu alanlar modifiye halidir.)

Weishaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, Lambert J, Leslie T, Mettang T, Misery L, Şavk E, Streit M, Tschachler E, Wallengren J, Ständer S. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. Acta Derm Venereol. 2019 Apr 1;99(5):469-506.



PRURİGO AKTİVİTE SKORU**1. Lezyon Tipi****a) Hangi lezyonları görüyorsunuz?**

- Papüller
- Nodüller
- Plaklar
- Umblike Ülserler
- Ülserler
- Hipo\hiperpigmente maküller

b) Hangi tür prurigo baskın?

- Prurigo papüler tip
- Prurigo nodüler tip
- Prurigo plak tip
- Prurigo ülsere tip
- Prurigo umblike tip
- Tamamen iyileşmiş

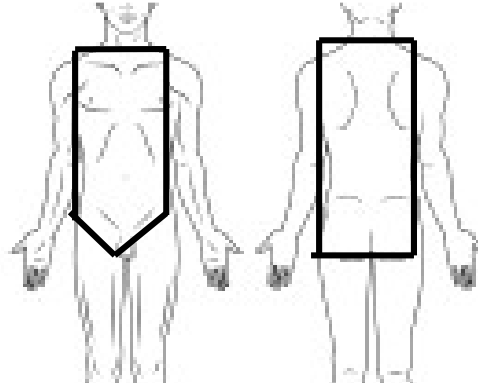
2. Lezyon Sayısı**a) Kaç tane Prurigo lezyonu görüyorsunuz? (Tahmini, skarları dikkate almayın)**

- 0
- 1-19
- 20-100
- >100

3. Dağılım

- Dissemine
- Lokalize (Sadece 1 veya 2 etkilenmiş alan)
- Hiçbiri

4. Lütfen etkilenen bölgeleri işaretleyiniz

Gövde			
Kafa hariç tüm vücut			
Kafa dahil tüm vücut			
veya			
Ön Kol	Sağ	Sol	
Üst Kol	Sağ	Sol	
Alt Bacak	Sağ	Sol	
Üst bacak	Sağ	Sol	
Gövde	Ventral	Dorsal	
Baş	Saç	Yüz	

5. Lütfen bir temsilci alanı seçin (her kontrolde aynı olmalıdır):

Ön Kol	Sağ	Sol
Üst Kol	Sağ	Sol
Alt bacak	Sağ	Sol
Üst Bacak	Sağ	Sol
Gövde	Ventral	Dorsal

Temsilci alanda tam olarak prurijinöz lezyon sayısı (Skar sayılmaz):

6. Lezyonları izleyin. Temsilci alanda en büyük (B) ve en temsili (R) prurijinöz lezyonu işaretleyin (her kontrolde aynı kalır)

	En Yüksek Elevasyon (mm)	En Fazla Genişlik (mm)	
		Longitudinal	Çapraz
En Büyük Prurijinöz Lezyon			
Temsilci Prurijinöz Lezyon			

7. Etkinlik (Tüm vücut için düzeyi işaretleyin):

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Ekskoriasyon / krutlu pruriginous lezyonlar: Tüm pruriginous lezyonlara kıyasla tahmini %	0 %	1- 25 %	26 - 50 %	51 - 75 %	76 - 100 %
İyileşmiş pruriginous lezyon: Tüm pruriginous lezyonlara kıyasla tahmini %	100 %	75-99 %	50 - 74 %	25 - 49 %	0 - 24 %

EK 3

Madde	Lezyon Tipi	Skor
1b (Baskın Lezyon)	Makül	0
	Papül	-10
	Nodül	-10
	Plak	49
	Ülser	26
2 (Tahmini Sayı)	>100	0
	0-19	-47
	20-100	-16
3 (Dağılım)	Dissemine	0
	Lokalize	-19
7a (Aktif Kaşıma)	0-25%	0
	26-50%	7
	51-75%	41
	76-100%	28
7b (İyileşen Lezyon)	75-100%	-12
	50-74%	-10
	25-49%	-34
	0-24%	0

Pölking J, Zeidler C, Schedel F, Osada N, Augustin M, Metze D, Pereira MP, Yosipovitch G, Bernhard JD, Ständer S. Prurigo Activity Score (PAS): validity and reliability of a new instrument to monitor chronic prurigo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Oct;32(10):1754-1760.

EK 4
KRONİK PRURİTUSLA GELEN HASTADA OLASI OBH İÇİN
YAKLAŞIM

DH için tipik lokalizasyonlarda (Bilateral üst ve alt ekstremitelerde simetrik ve/veya dirsek, diz, skalp, ense ve glutea) ekzoriyasyon, prurigo papülü/nodülü, papüloveziküler lezyon ve/veya bül

Var

Biyçiçip GAF 3X yapılması

Pozitif

Negatif

ELISA GAF 3X Ig A veya doku transglutaminaz Ig A

HLA DQ 2 ve HLA DQ 8 bakılması

Pozitif

Negatif

HLA DQ 2 veya HLA DQ 8 DH ile uyumlu değil

DH ile uyumlu HLA DQ 2 (DQA1*0501 ve DQB1*02)
veya HLA DQ 8 (DQA1*03 ve DQB1*0302)
saptanması

DİF

Negatif

DH'la karışabilecek diğer hastalıklar (Skabiyes,
atopik dermatit, papüler ürtiker) dışlandı

DİF tekrarı

Negatif

DH dışlanır

DİF yapılamıyor

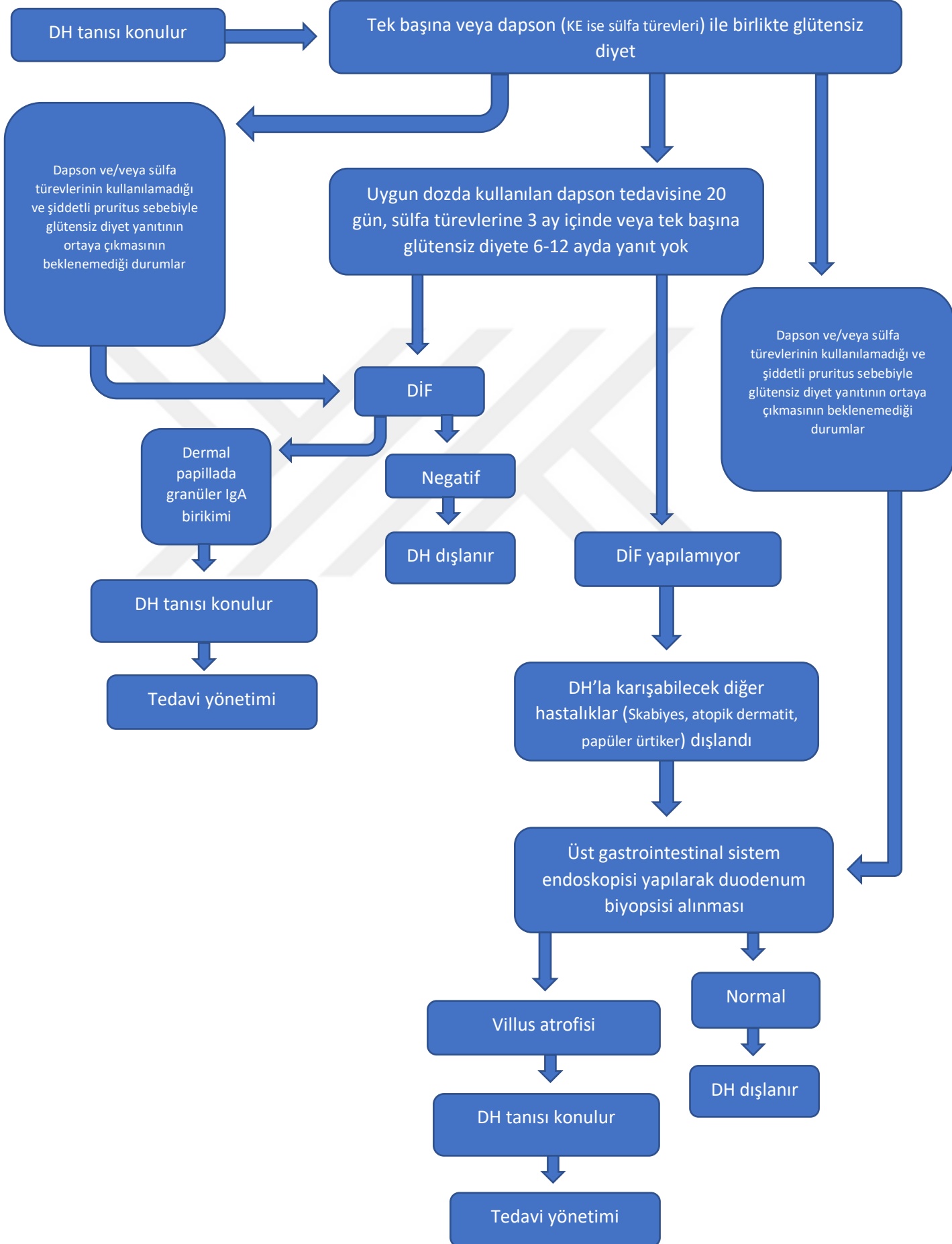
Son sayfaya bakınız

DH tanısı konulur

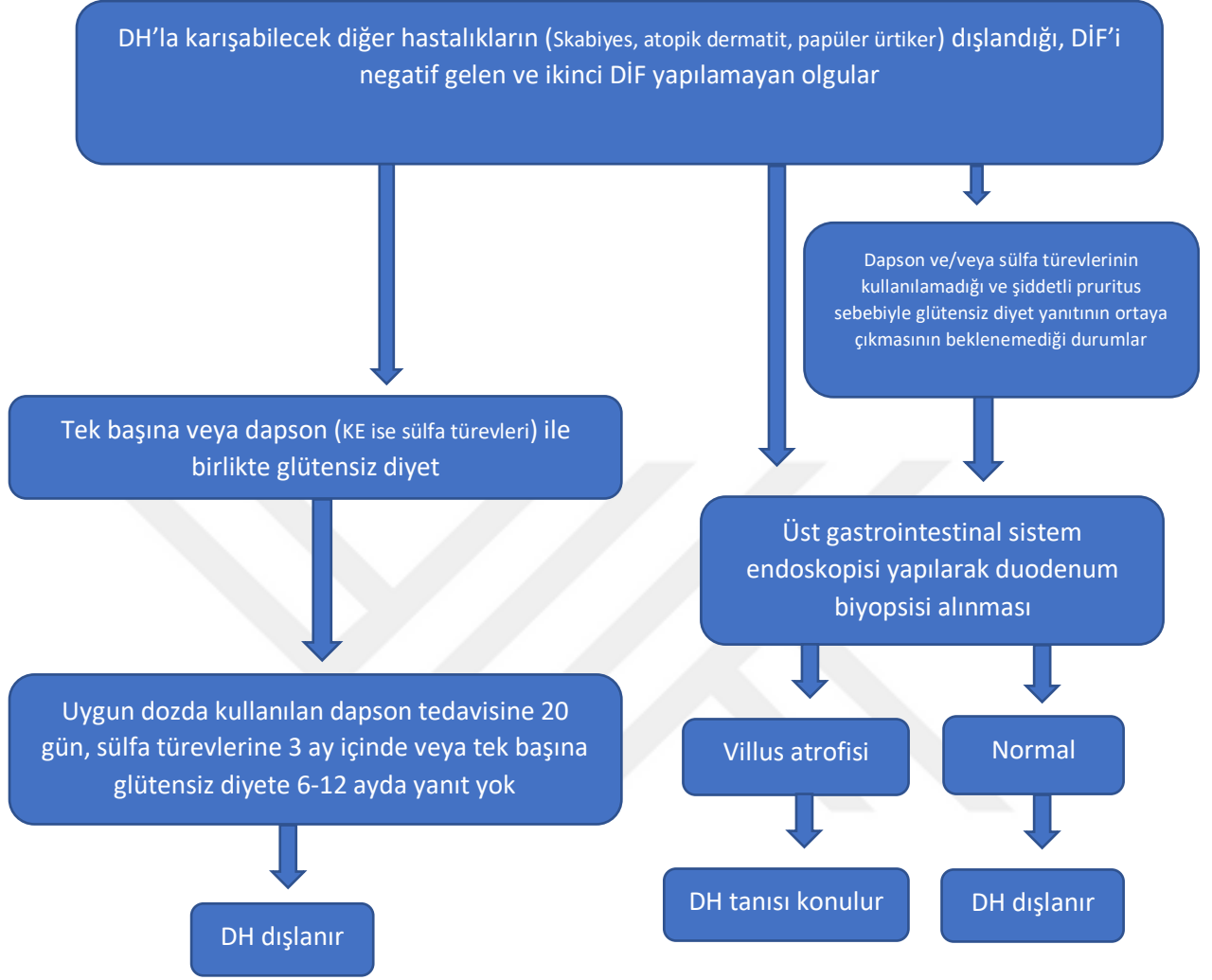
Tedavi yönetimi için bir
sonraki sayfaya bakınız

Dermal papillada
granüler IgA
birikimi

EK 4
KRONİK PRURİTUSLA GELEN HASTADA OLASI OBH İÇİN
YAKLAŞIM



EK 4
KRONİK PRURİTUSLA GELEN HASTADA OLASI OBH İÇİN
YAKLAŞIM



Kısaltmalar:

BP: Büllöz pemfigoid, DİF: Direkt immünfloresan tetkik, DH: Dermatitis herpetiformis, LAD: Lineer IgA dermatozu