



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

PEMFİGUS DIŞI OTOİMMÜN BÜLLÜ
HASTALIKLARDA İMMÜNOFLORESAN MOZAİK
TABANLI BİYOÇİP YÖNTEMİNİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşegül ERAT

Antalya, 2017



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

**PEMFİGUS DIŞI OTOİMMÜN BÜLLÜ
HASTALIKLARDA İMMÜNOFLORESAN MOZAİK
TABANLI BİYOÇİP YÖNTEMİNİN DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşegül ERAT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Soner UZUN

“Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir.”

Antalya, 2017

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TTU-2016-1353 Proje No ile desteklenmiştir

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Soner UZUN başta olmak üzere, eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Erkan ALPSOY, Prof. Dr. Ertan YILMAZ, Prof. Dr. Özlem DİCLE, Prof. Dr. Ülker GÜL ve Prof. Dr. Ayşe AKMAN KARAKAŞ' a teşekkür ederim.

Tezime dahil edebileceğim hastaları bana yönlendiren ve tezimin yazımı aşamasında emeği geçen başta Dr. Birgül ÖZKESİCİ, Dr. Aslı Bilgiç TEMEL, Dr. Ceren MEMİŞ ve Dr. Burçin Cansu BOZCA olmak üzere bölümümüzde çalışan diğer asistan arkadaşlarıma, tezime dahil ettiğim hastaların ve kontrol grubunun ELİSA tetkiklerini yürüten Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Derya MUTLU'ya ve istatistiksel değerlendirmede yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Levent DÖNMEZ' e teşekkür ederim.

Son olarak hayatımın her döneminde her konuda desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen ablam Hatice ERAT'a, anneme, babama ve tezimin her aşamasında verdikleri desteklerden dolayı Dr. Önder Onur BALKAYA ve Dr. Mehmetcan GEZER' e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
Çizelgeler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Sınıflandırma	3
2.1.1 Pemfigus Grubu Hastalıklar	3
2.1.2 Pemfigoid Grubu Hastalıklar	4
2.2 Büllöz Pemfigoid	4
2.2.1 Tanım	4
2.2.2 Epidemiyoloji	4
2.2.3 Etyopatogenez	5
2.2.4 Klinik Bulgular	7
2.2.5 Tanı	8
2.2.5.1 Sitoloji	8
2.2.5.2 Histopatoloji	8
2.2.5.3 Direk İmmunfloresan İnceleme	9
2.2.5.4 İndirek İmmunfloresan İnceleme	9
2.2.5.5 ELİSA	10
2.2.5.6 İmmünoblotting ve İmmünopresipitasyon	10
2.2.5.7 Elektron Mikroskopisi	10
2.2.5.8 İmmünoelektron Mikroskopisi	11
2.2.5.9 İİF Mozaik Tabanlı BİYOÇİP	11
2.2.6 Ayırıcı Tanı	11

2.2.7 Tedavi	11
2.2.8 BP'de Prognoz ve Diğer Hastalıklarla İlişki	12
2.3 Edinsel Epidermolizis Bülloza	13
2.3.1 Tanım	13
2.3.2 Tarihçe	13
2.3.3 Epidemiyoloji	14
2.3.4 Etyopatogenez	14
2.3.5 Klinik Bulgular	15
2.3.5.1 Klasik Mekanobüllöz tip	15
2.3.5.2 BP benzeri tip	15
2.3.5.3 MMP benzeri tip	16
2.3.5.4 Brunsting- Perry Pemfigoid Benzeri tip	16
2.3.5.5 LAD Benzeri Tip	16
2.3.6 Tanı	16
2.3.6.1 Histopatoloji	16
2.3.6.2 İmmünofloresan İnceleme	17
2.3.6.3 İmmünoelektron Mikroskopi	17
2.3.6.4 ELİSA ve İmmünoblotting	18
2.3.7 Ayırıcı Tanı	18
2.3.8 Tedavi	18
2.3.9 Prognoz ve Diğer Hastalıklarla İlişki	19
2.4 Pemfigoid Gestasyones	19
2.4.1 Tanım	19
2.4.2 Tarihçe	20
2.4.3 Epidemiyoloji	20
2.4.4 Etyopatogenez	20
2.4.5 Klinik Bulgular	21
2.4.6 Tanı	21
2.4.6.1 Rutin Laboratuvar İncelemeleri	21
2.4.6.2 Histopatoloji	21
2.4.6.3 ELİSA ve İmmünoblotting	22
2.4.7 Ayırıcı Tanı	22

2.4.8 Tedavi	22
2.4.9 Prognoz ve diğer hastalıklarla ilişki	23
2.5 Müköz Membran Pemfigoidi	23
2.5.1 Tanım	23
2.5.2 Tarihçe	23
2.5.3 Epidemiyoloji	24
2.5.4 Etyopatogenez	24
2.5.5 Klinik Bulgular	24
2.5.6 Tanı	26
2.5.6.1 Histopatoloji	26
2.5.6.2 İmmünohistokimya	26
2.5.7 Tedavi	27
2.5.7.1 Lokal Ajanlar	27
2.5.7.2 Sistemik Ajanlar	27
2.5.8 Prognoz	28
2.6 Lineer IgA Dermatozu	28
2.6.1 Tanım	28
2.6.2 Epidemiyoloji	28
2.6.3 Etyopatogenez	29
2.6.4 Klinik Bulgular	30
2.6.5 Tanı	31
2.6.5.1 Histopatoloji	31
2.6.5.2 İmmünolojik İncelemeler	31
2.6.5.3 İmmünoblotting İnceleme	32
2.6.6 Ayırıcı Tanı	32
2.6.7 Tedavi	32
2.6.8 Prognoz	32
2.7 Liken Planus Pemfigoides	32
2.7.1 Tanım	32
2.7.2 Tarihçe	33
2.7.3 Epidemiyoloji	33
2.7.4 Etyopatogenez	33

2.7.5 Klinik Bulgular	34
2.7.6 Tanı	34
2.7.7 Ayırıcı Tanı	34
2.7.8 Tedavi	34
2.8 Antip200 Pemfigoid	35
2.8.1 Tanım	35
2.8.2 Tarihçe	35
2.8.3 Epidemiyoloji	35
2.8.4 Etyopatogenez	35
2.8.5 Klinik Bulgular	36
2.8.6 Tanı	
2.8.6.1 Histopatolojik İnceleme	37
2.8.6.2 İmmünofloresan İnceleme	37
2.8.7 Ayırıcı Tanı	37
2.8.8 Tedavi	37
2.9 Büllöz SLE	38
2.9.1 Tanım	38
2.9.2 Tarihçe	38
2.9.3 Epidemiyoloji	38
2.9.4 Etyopatogenez	38
2.9.5 Klinik Bulgular	39
2.9.6 Tanı	39
2.9.7 Ayırıcı Tanı	41
2.9.8 Tedavi	41
2.10 Dermatit Herpetiformis	42
2.10.1 Tanım	42
2.10.2 Tarihçe	42
2.10.3 Etyopatogenez	42
2.10.4 Klinik bulgular	43
2.10.5 Tanı	44
2.10.5.1 Histopatoloji	44
2.10.5.2 İmmünolojik İnceleme	45

2.10.6 Ayırıcı Tanı	45
2.10.7 Tedavi	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması	47
3.2 EUROIMMUN Mozaik Tabanlı İİF BİYOÇİP Yönteminin Değeri	47
3.3 ELİSA Testi	50
3.4 İstatiksel Değerlendirme	50
4. BULGULAR	52
4.1 BP Grubu Verileri	52
4.2 EEB Grubu Verileri	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	62
7. ÖZET	63
8. SUMMARY	64
9. KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABSİS	Autoimmune bullous skin disorder intensity score
EEB	Edinsel epidermolizis bülloza
BMZ	Bazal membran zonu
BP	Büllöz pemfigoid
C3	Kompleman 3
C4	Kompleman 4
ÇKBH	Çocukluk çağının kronik büllöz hastalığı
DEB	Dermoepidermal bileşke
DH	Dermatitis herpetiformis
DİF	Direkt immünofloresan
ELİSA	Enzim linked immunosorbent assay
EM	Elektron mikroskobisi
FOAM	Fluorescence overlay antigen mapping
G6PD	Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
HLA	Human lökosit antijenleri
İİF	İndirekt immünofloresan
İVİG	İntravenöz immünglobulin
LAD	Lineer IgA dermatozu
LP	Liken planus
LPP	Liken planus pemfigoides
MMP	Müköz membran pemfigoidi

OBH	Otoimmün büllü hastalıklar
PG	Pemfigoid gestasyones
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SJS	Steven-Johnson Sendromu
TEN	Toksik epidermolizis nekroliz
TAİD	Tuzda ayrılmış insan derisi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	OBH’da hedef alınan otoantijenler	2
2.2.	BP fizyopatolojisi	5
2.3.	BP’de otoantijenler	7
2.4.	Kliniğimizde uygulanan BP tedavi algoritması	12
3.1.	Mozaik tabanlı İİF BİYOÇİP slaytları (EUROIMMUN-Mozaik 11 ve Tip VII Kollajen	48
3.2.	Hasta serumlarının dilüsyonu (a) ve substratlarla inkübasyonu (b).	49
3.3.	İlk inkübasyon sonrası PBS-Tween ile yıkama işlemi	49
3.4.	Floresan işaretli anti-human antikorlarla yapılan ikinci inkübasyon	50
4.1.	BİYOÇİP yönteminin TAİD, anti-BP180 ve anti-BP230 pozitifliği ile BP tanısı koymadaki sensitivite ve spesifisitesi.	54
4.2.	Epidermal lineer BMZ depolanması	54
4.3.	Anti-BP180 pozitifliği	55
4.4.	Kollajen tip VII’ ye karşı pozitif reaksiyon	57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
2.1.	Pemfigusun sınıflandırması	3
2.2.	Subepidermal OBH	4
2.3.	Büllöz SLE’de tanı kriterleri	40
4.1	BP ve kontrol grubu hastalarının demografik ve klinik verileri	52
4.2	BP tanısında BİYOÇİP yönteminin değeri	53
4.3	BP ve kontrol grubunda anti-BP180 otoantikorlarını saptamada ELİSA ve BİYOÇİP yönteminin uyumu	56
4.4	EEB hastalarının karakteristikleri	56
5.1	BP tanısında BİYOÇİP yönteminin sensitivite ve spesifitesinin araştırıldığı çalışmalar ve sonuçları	60

1.GİRİŞ VE AMAÇ

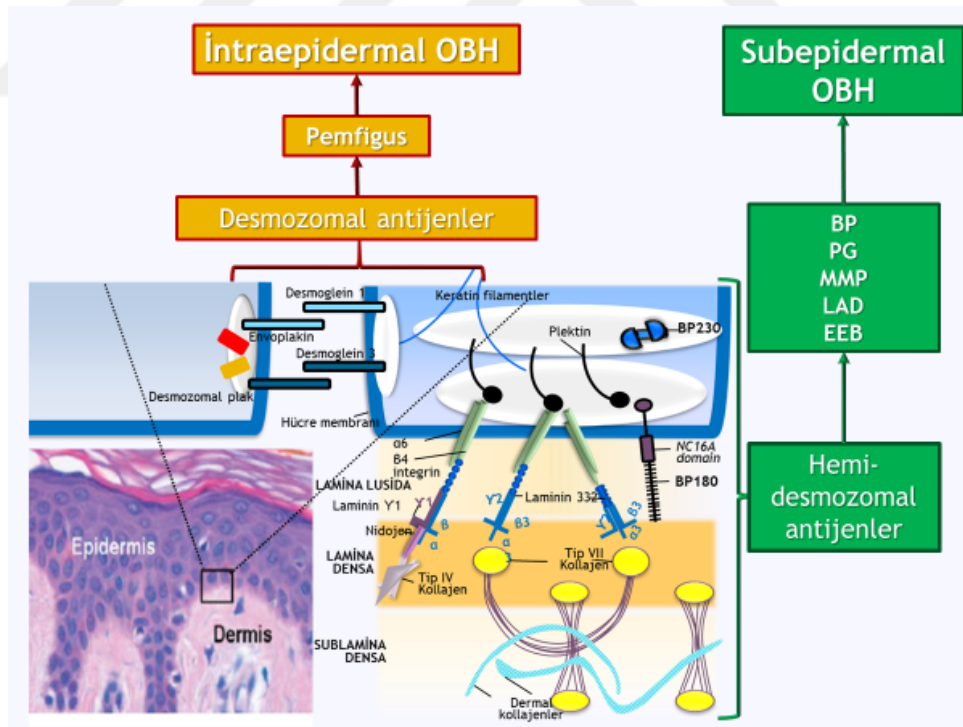
Otoimmün büllü hastalıklar (OBH), epidermis veya dermoepidermal bileşkenin (DEB) yapısal proteinlerine karşı otoantikor gelişimi ve deri ve/veya mukozalarda bül ve erozyon oluşumu ile karakterize nadir görülen bir hastalık grubudur. OBH'nin tanısında direk immünofloresan (DİF) altın standart tanı testidir. ELİSA'da tanıda oldukça sensitif ve spesifiktir (1,2). Fakat tanıda kullanılan bu iki yöntem de pahalı, iş yükü fazla olan zaman alıcı testlerdir. Yakın zamanda DİF ve ELİSA'dan daha ucuz, pratik ve hızlı yapılabilir bir test elde etmek için indirekt immünofloresan (İİF) tabanlı BİYOÇİP yöntemi geliştirilmiştir. Bu test OBH'nin tanısında tarama testi olarak kullanabilecek bir yöntem olarak gelecek vaat etmektedir. Bir BİYOÇİP üzerinde birden fazla antijenik yapının bulunması OBH arasından tek bir serum örneği üzerinden ayırıcı tanı yapma şansı sunmaktadır. Bu konuyla ilgili sınırlı sayıda, az sayıda örneklem içeren çalışma bulunmaktadır (3,4,5,6,7).

Bu araştırmanın amacı bölgemizde klinik, histopatolojik ve immünofloresan ve/veya ELİSA yöntemleri ile pemfigus dışı otoimmün büllü hastalık tanısı alan hastalarda EUROIMMUN İİF mozaik tabanlı BİYOÇİP yöntemini kullanarak, yeni geliştirilmiş bu yöntemin bu grup hastalıkların tanısındaki değerini saptamaktır. İkincil amaç ise bu grup hastalıkların rutin tanısında altın standart kabul edilen yöntemler ile BİYOÇİP yönteminin uyumlu olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

OBH, deri ve/veya mukozalardaki yapısal proteinlerden desmozom ve hemidesmozomlara karşı gelişen otoantikorlarla karakterize, klinikte vezikülobüllöz lezyonlarla seyreden nadir görülen bir grup deri hastalığıdır (1,2). Bu grup hastalıklar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. OBH histolojik olarak ayrışma yerine göre intraepidermal ve subepidermal olarak iki gruba ayrılmaktadır (Şekil 2.1).

1953 yılında Lever pemfigusu klinik ve histopatolojik olarak pemfigoid grubu hastalıklardan ayırmıştır (8). 1960'lı yıllarda ise Jordon, Beutner ve ark., immüno Floresan tekniklerle pemfigus ve BP otoantikorlarını keşfetmiştir (9). 1990'ların ortalarında ELİSA ile otoantikorların gösterilmesi ile OBH'nin tanısı için önemli bir dönüm noktası olmuştur. OBH'nin tanısı klinik ve histopatolojik özelliklere göre konmaktadır. Lezyonlardan erken dönemde alınan biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi aynı zamanda dokuda bağlı bulunan ya da kandaki otoantikorların DİF ve İİF teknikleriyle gösterilmesi gerekmektedir (10).



Şekil 2.1 OBH’de hedef alınan otoantijenler (BP: Bülöz pemfigoid, EEB: Edinsel epidermolizis bülloza, LAD: Lineer IgA dermatozu, MMP: Müköz membran pemfigoidi, PG: Pemfigoid Gestasyones; (Prof. Dr. Soner Uzun’un arşivinden alınmıştır.)

2.1 Sınıflandırma

OBH histolojik olarak ayrışma yerine göre intraepidermal ve subepidermal, pemfigus ve pemfigoid olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (1). Klasik sınıflandırmada pemfigus, epidermisteki ayrışmanın yerine göre subkorneal ve suprabazal ayrışmaya neden olan pemfigus olarak iki ana tipe ayrılmıştır. Pemfigoid grubu hastalıklar ise DEB'in farklı yapısal bileşenlerine karşı otoantikorların varlığı ile karakterizedir. Bu grupta yer alan ve bül oluşumunun epidermis altında gerçekleştiği hastalıklar BP, müköz membran pemfigoidi (MMP), pemfigoid gestasyones (PG), lineer IgA dermatozu (LAD), EEB, liken planus pemfigoides (LPP), anti-laminin 332 pemfigoidi, anti-p200/anti- laminin $\gamma 1$ pemfigoiddir. Bu grup hastalıklar hedef antijenin ve otoantikor tipine göre çeşitli klinik prezentasyonla karşımıza çıkabilmektedir. Günümüzde OBH'nin sınıflandırılması klinik ve histopatolojik bulguların yanı sıra immünofloresan bulguların, etyolojik ve epidemiyolojik özelliklerin bir arada kullanılması esasına dayanır (**Çizelge 2.1, Çizelge 2.2**) (10).

Çizelge 2.1 Pemfigusun sınıflandırması

o Pemfigus vulgaris	}	Derin Pemfigus
o Pemfigus vejetans		
o Paraneoplastik pemfigus		
o Pemfigus foliaceus	}	Yüzeysel Pemfigus
o Pemfigus eritematozus		
o Fogo selvagem: Endemik tip		
o İlaç nedenli pemfigus		
IgA pemfigusu		

2.1.1 Pemfigus grubu hastalıklar

Pemfigus, desmozomal proteinlere karşı gelişen otoantikorların neden olduğu intraepidermal büllerle karakterize otoimmün büllöz bir hastalık grubudur.

2.1.2 Pemfigoid grubu hastalıklar

2.2 Büllöz Pemfigoid

2.2.1 Tanım

Daha çok yaşlılarda görülen, kaşıntılı, ürtikeryal ve eritematöz lezyonlarla başlayıp sonrasında eritemli zeminde veya normal deri üzerinde büyük gergin büllerin olduğu, mukozal tutulumun da olabildiği otoimmün büllöz bir hastalıktır. Epidermal BMZ'ye karşı oluşan IgG tipindeki otoantikorlar kanda ve deride bulunur (11).

Çizelge 2.2 Subepidermal OBH.

o Pemfigoid grubunun sınıflandırılması

- o Büllöz pemfigoid
- o Edinsel epidermolizis büllöza
- o Pemfigoid gestasyones
- o Müköz membran pemfigoidi
- o Lineer IgA dermatozu
- o Liken planus pemfigoides
- o Anti-laminin 332 pemfigoidi
- o Anti-p200/anti-laminin γ 1 pemfigoidi

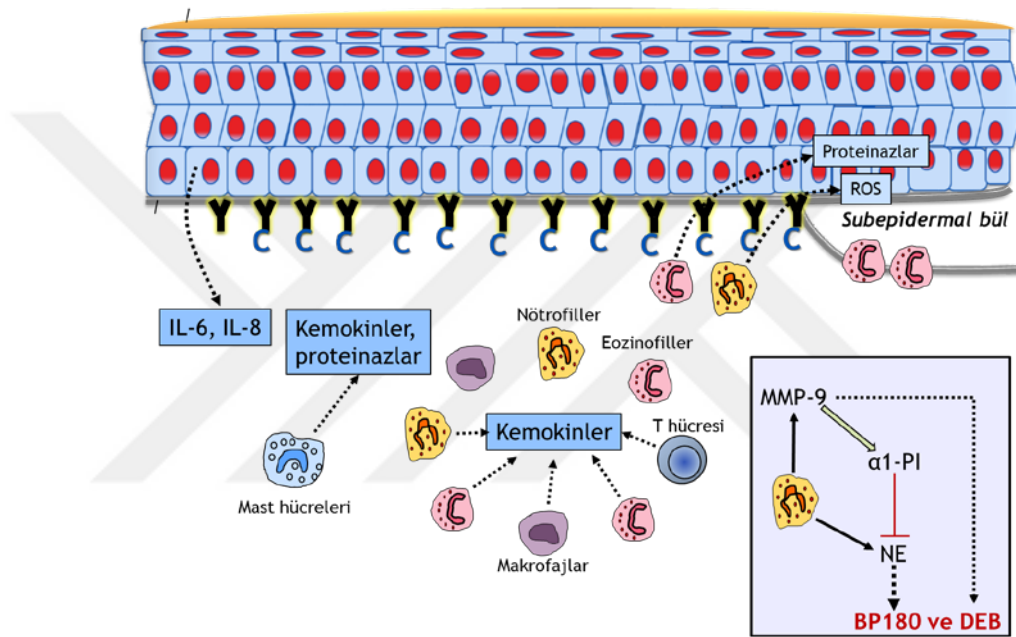
o Dermatitis herpetiformis

2.2.2 Epidemiyoloji

BP Batı Avrupa'da OBH içinde yaygın olarak gözlenmektedir. Avrupa'dan bildirilen yıllık insidanslar 2,5-42,8/milyon arasında değişmektedir (12). BP genellikle yaşlılarda görülür, yaş artması ile insidansı da artar ve farklı bölgeler arasında bu insidans değişir. 80 yaşın üstündeki insanlarda insidans 150-330/milyon'a yükselmiştir (13). 50 yaşın altında nadiren görülmekle birlikte hastalık çocuklarda da görülebilir (14). BP'de bazı HLA sınıf II antijenleri sıklığının arttığı bildirilmiştir. Değişik çalışmalarda Kafkas ırkında HLA-DQB1*0301 ve Japon toplumunda DRB1*04, DRB1*1101 ve DQB1*0302 antijenleriyle güçlü birliktelik bildirilmiştir (2). Hastalığın belli bir coğrafik alanda yığılması bildirilmemiştir (15). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür.

2.2.3 Etyopatogenez

BP’de otoantikorlar hemidesmosomdaki BP230 (BPAg1) ve BP180 (BPAg2, kollajen XVII) antijenlerine karşı oluşmuştur. BP180 tip II transmembran protein iken BP230 sitoplazmik bir proteindir. Antikorların bazal membrana bağlanması kompleman ve inflamatuvar mediyatörleri aktive eder. Otoantikorlar inflamatuvar süreci aktive ederek bül oluşumunu tetiklerler (Şekil 2.2) (16,17,18,19).

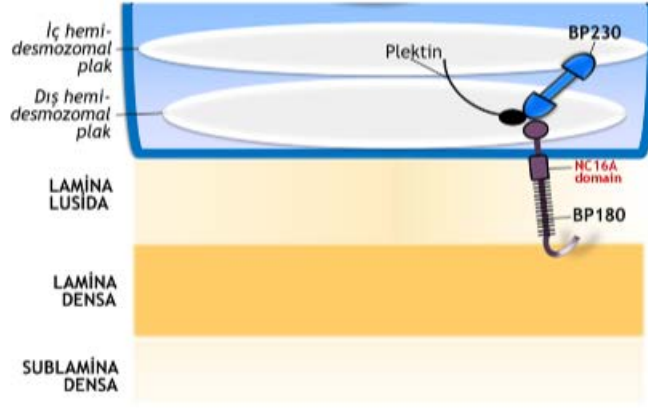


Şekil 2.2 BP fizyopatolojisi (20) No’lu kaynaktan modifiye edilmiştir.

BP230 proteini, 230 kDa ağırlığında sitokinlerin plakin ailesinden olan hemidesmozomların sitoplazmik bir komponentidir. Bu protein keratin aracılı filament ağının bazal tabakaya bağlanmasına aracılık eder (21). Aslında BP230 intrasitoplazmik bir protein olduğundan otoantikorların ona ulaşması pek mümkün olmamaktadır ancak epidermisteki ek bir hasardan sonra bül oluşumuna katkısı olduğu düşünülmektedir (22). Bir diğer antikor BP180 ise transmembran bir proteindir. Bir hücre yüzey reseptörü olarak çalışarak ve daha çok ekstrasellüler matriks komponenti laminin-5 ile bağlanarak DEB’in oluşumuna katkıda bulunur. Yapılan hayvan deneylerinde pasif olarak transfer edilen BP180’e karşı otoantikorların bül oluşumunu tetiklediği, buna karşılık BP230’a karşı otoantikorların epidermisteki ek bir hasardan sonra inflamatuvar reaksiyona neden

olduğu gözlenmiştir (21). BP180'in aminoterminal bölgesi intrasellüler hemidesmozomal plağa yerleşmiştir, karboksi terminal kısmı ise ekstrasellüler bölgededir. Ekstrasellüler bölge 15 kollajen ve 16 kollajen olmayan zincirden oluşmuştur. BP otoantikoru BP180 antijeninin en büyük nonkollajen zinciri olan NC16A içine kümelenen multipl epitoplara tanır (**Şekil 2.3**) (23). Bu BP180-NC16A'ya özgü otoantikolar predominant olarak IgE ve IgG sınıfındandır ve IgG4 alt sınıfı başta olmak üzere bazen de IgG1 ve IgG2 subgrupları da saptanabilir. BP180-NC16A otoantikolarının serum düzeyleri hastalığın şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu, BP180 otoantikolarının patojenik olduğunu gösteren bir bulgudur (19). Otoreaktif T hücreleri de NC16A zinciri içindeki epitoplara tanır. Klasik veya alternatif yolla aktive olan kompleman sistemi için sıklıkla C3 tespit edilmekle beraber C1q ve C4 tespit edilen vakalar da bildirilmiştir (24). NC16A, patojenik IgG antikolarının temel hedefi olmakta ve patogeneze en başta rol oynamakla beraber IgE sınıfı otoantikoların da patojenik rolleri olduğuna dair veriler son zamanlarda artış göstermiştir (25,26). IgE anti-BP180 antikolarının varlığı, daha geniş lezyonlara eşlik etmiş ve titrasyon düzeyleri de hastalığın şiddeti ile orantılı bulunmuştur. Ayrıca IgE anti-BP180 antikoları pozitif olan hastalar daha uzun sürede remisyona girmiştir. IgG anti-BP180 antikoları ve IgE anti-BP180 antikolarının her ikisinin de pozitif olduğu grupta hastalığın daha şiddetli seyrettiği saptanmış ve IgE anti-BP180 antikolarının BP'de hastalığın şiddeti ve aktivitesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (26). Yapılan bazı çalışmalarda da bazal membrana karşı oluşan antikor titrasyonu ile serum IgE düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu saptanmış ve daha iyi bir laboratuvar bulgusu olduğu iddia edilmiştir (27,28,29). Bazal membranda IgG'nin birikmesi, klasik kompleman kaskadını ve muhtemelen C3 mekanizmasını aktive etmektedir. Aktive olmuş kompleman bileşikler, mast hücre degranülasyonunun yanı sıra lökosit kemotaksisine neden olmaktadır. Antikolar sadece bazal membrana değil aynı zamanda Fc kısımları aracılığıyla mast hücre yüzeyine de bağlanmaktadır (22). IgE de mast hücre degranülasyonuna katkıda bulunmaktadır. Daha sonra BP180 ve BP230'a karşı T hücre cevabı oluşur, T-lenfositleri, CD4+ fenotipe sahiptir ve hem Th1 hem de Th2 sitokinleri üretirler. Otoantikoların hedef antijenlerle bağlanması ile ortaya çıkan subepidermal bül oluşumuna çoğunlukla nötrofil ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar hücreler de dahil olurlar. Bu ise metalloproteinaz matriks, nötrofil elastaz gibi çeşitli kemokinlerin

ve proteinazların serbest kalması gibi olaylarla sonuçlanır. Proteinazlar proteolitik olarak ekstrasellüler matriks proteinlerini azaltır; eozinofiller, proteaz ve IL-5, eotaksin gibi proenflamatuar mediatörler salarak doku hasarına katkıda bulunurlar.



Şekil 2.3: BP’de otoantijenler (Prof. Dr. Soner Uzun’un arşivinden alınmıştır.)

Hastalığın başlamasında travma, yanık, radyoterapi, ultraviyole ışınlar (UVB, PUVA), cerrahi işlemler ve en sık influenza aşısı olmak üzere aşılarda tetikleyici faktörler olarak suçlanmaktadır (30,31,32,33). Genetik olarak yatkın bireylerde etyopatogeneze suçlanan ilaçlar ise diüretikler (furosemid), analjezikler (ibuprofen), D-penisilamin, antibiyotikler ve kaptoprildir. Yapılan iki çalışmada spironolakton ve fenotiazin kullanımının BP için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İlaçlar hem sistemik hem de topikal kullanım ile hastalığı tetikleyebilmektedirler (35).

2.2.4 Klinik Bulgular

BP normal deri üstünde ve/veya eritemli ürtikeryal plaklar üzerinde gergin büller ve kaşıntı ile seyretmektedir. Büller karın ve ekstremitelerin fleksural yüzünde seyreder. Büller gergindir ve patlamaya dirençlidir. Rüptüre olduğunda erozyonlar ortaya çıkar. Erode alanlarda yüzeysel dermal damarlar ortaya çıkar, hemorajik krutlar meydana gelir. Eritem önceki büllerin olduğu bölgelerde haftalarca veya aylarca kalabilir. Büller skatris ile iyileşmez, ancak postinflamatuvar pigment değişikliği ve nadiren milyumlar izlenebilir. Büllerde nikolsky bulgusu genellikle negatiftir. Hastaların neredeyse tamamında şiddetli kaşıntı mevcuttur.

Mukozal lezyonlar daha az sıklıktadır (%10- 30), özellikle oral mukoza lezyonları küçük büllerdir, skatris bırakmaz ve rüptüre olduğunda hızlı iyileşir. Burun, farinks, özefagus ve anogenital bölgeler gibi diğer mukozal alanların tutulumu nadirdir. Genital mukoza tutulumu erişkin hastaların %9’unda ve pediatrik olguların %40’ında bildirilmiştir. Hastalığın prodromal dönemi nonspesifik bulgularla seyredebilir; hafiften şiddetli dereceye varabilen kaşıntı, ekzematöz, kaşıntılı papüller veya ürtikeryal lezyonlar şeklinde haftalar, aylar sürebilir. BP’li olguların yaklaşık %20’sinde gözlenebilen bu evrede tanı zor olabilir. Zaman içerisinde ürtikeryal plakların üzerinde gergin büllerin gelişmesi ile birlikte hastalık büllöz evreye geçer ve klinik olarak daha kolay akla gelir (36). Lezyonlar tüm vücuda yayılabileceği gibi nadiren lokalize de kalabilir. Lokalize BP sıklıkla pretibial alanı etkiler; paralizi olmuş ekstremiteye, cerrahi insizyon alanına, radyoterapi uygulanmış alanlara, palmoplantar, umbilikal ve vulvar alana sınırlı olgular da bildirilmiştir (37).

Çocukluk döneminde BP (juvenil BP) ise, bir yaştan altındaki bebeklerde yaygın dağılım gösteren lezyonlarla ortaya çıkar palmoplantar alanlar ve yüz tutulumu sıktır. Daha büyük çocukların yaklaşık %50’sinde ise sadece genital lezyonlar izlenir.

2.2.5 Tanı

BP tanısı klinik özellikler, histopatolojik ve immünolojik bulgular ile konur (2,15). Altın standart otoantikorların gösterilmesidir. Bu amaca yönelik metodlar; DİF, İİF, ELİSA, immünopresipitasyon ve immünoblottingdir.

2.2.5.1 Sitoloji

Sitolojik inceleme ucuz, hızlı, görece ağrısız ve tekrarlanabilir olması nedeni ile birçok avantaja sahiptir. OBH’de sitoloji pemfigusun pemfigoid grubu hastalıklardan ayırt edilmesinde, nüks lezyonların saptanmasında ve sekonder enfeksiyonların tespiti amacıyla kullanılır. BP’de ise tzanck sitolojisinde akantolitik hücreler görülmez, keratinositler az sayıda gözlenir, bol lökosit ve eozinofil mevcuttur (38).

2.2.5.2 Histopatoloji

BP’li hastalarda taze bir bülden alınan biyopsi materyalinin incelenmesinde DEB’in ayrışması ile subepidermal büller gözlenir. Dermal papilla ödemlidir; üst

dermiste lenfosit, makrofaj, nötrofil ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar infiltrasyon gözlenir. Tipik olarak eozinofiller hem bül kavitesi içinde hem de dermiste yoğun olarak bulunurlar, eozinofilik spongioz gözlenir. Bu hücreden zengin patern dışında hücreden fakir, inflamasyonun az olduğu BP olguları da bildirilmiştir (39). Normal deri üzerinden gelişmiş büllerden alınan biyopsi materyallerinde histopatolojik olarak hem bül içinde hem de dermiste az sayıda lenfosit ve eozinofil görülür. Bül oluşumunun gözlenmediği prodromal fazda alınan biyopsilerde ayrışma görülmeyebilir, eozinofilik spongioz veya üst dermiste DEB'de uzanan eozinofiller görülebilir (37,40). Bu erken dönemde histopatolojik bulgular spesifik değildir. Son dönemlerdeki immünohistokimyasal çalışmalarda formol fikse dokuda DEB'de C3d depolanmasının saptanması BP tanısını destekleyici bulunmuştur (41).

2.2.5.3 DİF İnceleme

BP'de tipik olarak BMZ boyunca IgG ve/veya C3 lineer bant şeklinde depolanır. Nadiren bu bulguya ek olarak zayıf lineer IgA ve IgE depolanması da gözlenebilir (14,37,42). DİF pozitif olan hastalarda BMZ depolanması görülen diğer OBH'yi ekarte etmek için TAİD ile İİF test uygulanmalıdır. BP'yi diğer otoimmün subepidermal büllöz hastalıklardan ayırmada kullanılan diğer yöntemler ise BMZ'deki lineer floresan paterninin yakından analizi (BP'de 'n tipi' testere dişi paterni gözlenir) ve FOAM (fluorescence overlay antigen mapping) tekniği ile alınan görüntülerdir. BP'de FOAM yöntemi ile yeşil boyanan lamina lucidadaki IgG birikimleri ile kırmızı boyanan tip VII kollajen bantları üst üste gelmemektedir (43).

2.2.5.4 İndirekt İmmüno Floresan İnceleme

BP'de kanda dolaşan IgG otoantikorları hastaların %60-90'ında İİF yöntemleri ile saptanabilmektedir (44). Tercih edilen, en sensitif substrat TAİD'dir (45). Lamina lusida boyunca ayrıştırılmış insan derisinde lineer depolanma ayrışmanın epidermal veya hem epidermal hem de dermal tarafında saptanırsa bu öncelikle BP'yi işaret eder. BP'nin EEB'den, anti-epiligrin MMP'den ve anti-p200 pemfigoidinden ayrılması için bu test yapılmalıdır (**Çizelge 2.2**). Hastadan alınan deri biyopsisinin 1.0 mol/L NaCl ile lamina lucida boyunca ayrıştırılması sonrası uygulanan DİF; BP ile EEB'yi ayırmada oldukça başarılı bulunmuştur (46).

2.2.5.5 ELİSA

Birçok çalışma BP tanısında ELİSA'nın çok sensitif ve spesifik olduğunu desteklemektedir. Özellikle rekombinant proteinlerin kullanıldığı ELİSA testleri BP tanısında bir dönüm noktasıdır. Piyasada bulunan EUROIMMUN® (Lübek, Almanya) ve MBL® (Nagoya, Japonya) ELİSA testleri ile sırasıyla %80-90 ve %60-70 oranında kanda dolaşan BP180 NC16A ve BP230 C-terminal fragmandaki otoantijenlere karşı gelişen otoantikolar saptanabilmektedir. Bu iki test kombine kullanıldığında tanısal sensitivite %90-100 olarak bildirilmiştir. (37,42). BP230 rekombinant proteinlerin kullanıldığı ELİSA, BP180'e göre daha az sensitif ve spesifiktir (47,48). BP180 NC16A domaini ve diğer BP180 epitoplarına karşı gelişen IgG otoantikolarlarının serumdaki konsantrasyonu ile hastalık aktivitesi ve şiddeti ilişkili bulunmuştur (49,50). BP230 antijenine karşı gelişen otoantikolar ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki ise çelişkilidir (51). Son yıllarda geliştirilen ve OBH'nin 6 major antijenini (Desmoglein 1, desmoglein 3, envoplakin, BP180, BP230 ve tip VII kollajen) tek bir hasta serumunda tarayabilen multivaryant ELİSA sistemi ise oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllükle BP tanısını koyabilmekte ve diğer büllöz hastalıklardan ayırımını da yapabilmektedir (52). Polimorfik kaşıntılı deri hastalığı olan yaşlı bireylerde de BP180 ve BP230 antijenlerine karşı IgG otoantikolarlarının önemli ölçüde yüksek oranlarda saptandığı akılda tutulmalıdır (53).

2.2.5.6 İmmünoblotting ve İmmünopresipitasyon

Her iki yöntem de hedef antijeni elektroforez ile ayrıştırılmış belirli moleküler ağırlıktaki protein bantları olarak saptar. BP tanısında immünoblottingin sensitivitesi değişkendir. Hastaların %75'inde BP230 antijeni ile reaksiyon oluşurken %50'sinde BP180 antijeni ile reaksiyon gözlenir. Hem IgG hem de IgA tipi otoantikolar saptanabilir (54). İmmünopresipitasyonda BP230 ve BP180 antijenlerine karşı reaksiyon gözlenir (55).

2.2.5.7 Elektron mikroskopisi

OBH’de elektron mikroskopisi (EM) için biyopsi perilezyonel alandan veya taze bir bül den alınmalıdır. BP’de bül oluşumu çapalayan fibriller ve hemidesmozomların kaybı ile bazal membranda lamina lusida seviyesinde gözlenmektedir (55).

2.2.5.8 İmmünoelektron Mikroskopisi

Altınla işaretleme yapılan bu yöntemin çözünürlüğü EM’ye göre daha yüksektir ve kantitatif analizler uygulanabilmektedir. BP’de bu yöntem ile BP230 ve BP180’e karşı oluşan dolaşımdaki otoantikörlerin sırasıyla, hemidesmozomal plağa ve lamina lusida düzeyinde hemidesmozomların altına bağlandığı gözlenmiştir (2).

2.2.5.9 İİF Mozaik Tabanlı BİYOÇİP

Son dönemlerde tanıda DİF ve ELİSA’dan daha ucuz, pratik ve hızlı yapılabilir bir test elde etmek amacıyla İİF mozaik tabanlı BİYOÇİP yöntemi geliştirilmiştir. OBH’nin tanısında tarama testi olarak kullanılabilecek bir yöntem olarak gelecek vaat etmektedir. Bir BİYOÇİP üzerinde birden fazla antijenik yapının bulunması tek bir serum örneği ile OBH arasında ayırıcı tanı yapma olanağı sunmaktadır (3,4,5,6,7).

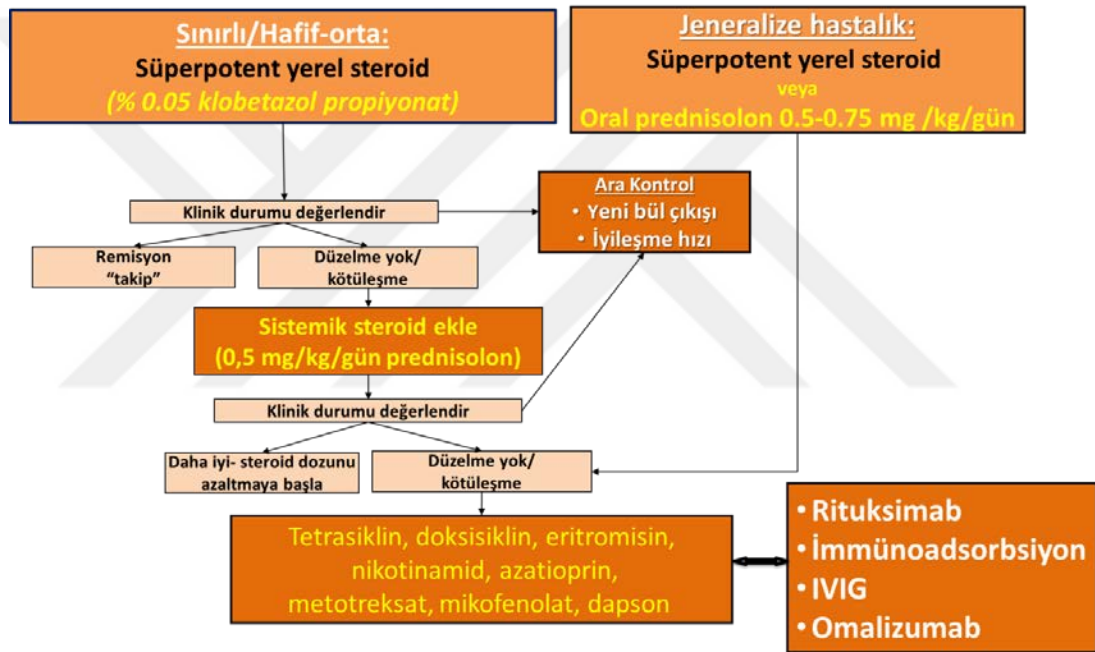
2.2.6 Ayırıcı Tanı

BP, başta diğer OBH ve viral döküntüler olmak üzere pek çok hastalıkla ayırıcı tanıya girer. BP’nin prodromal fazında klinik bulgular nonspesifik olup ilaç reaksiyonları, kontakt dermatit, prurigo nodularis, alerjik ürtikeryal reaksiyonlar, vaskülit ve skabiyes dahil birçok dermatoza benzerlik gösterebilir. Klinik olarak bül varlığında ise büllöz artropod ısırıkları, EEB, LAD, pemfigus, alerjik kontakt dermatit, Steven-Johnson sendromu (SJS), büllöz ilaç reaksiyonları, dishidrotik ekzema, psödoporfirya veya porfiria kutanea tarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Özellikle çocuklarda büllöz impetigo, epidermolizis bülloza ve büllöz mastositoz da ayırıcı tanıda yer alır (56).

2.2.7 Tedavi

BP’de temel tedavi seçeneği kortikosteroidlerdir. Son dönemlerde hafif BP olgularının tedavisinde topikal kortikosteroidlerin etkili ve güvenli olduğuna dair

yayınlar bulunmaktadır. Özellikle sınırlı formun tedavisinde ilk basamak olarak, yaşlı ve genel durumu bozuk olan hastalarda etkinliğinin yanı sıra güvenilirliği nedeni ile tercih edilebilmektedir (57,58). Sistemik kortikosteroidlerin ise şiddetli olgularda en etkili seçenek oldukları kabul edilmektedir, 0,5-0,75 mg/kg dozda prednizolon ile 3 hafta içerisinde hastalık kontrolü sağlanmaktadır (59). Adjuvan veya alternatif olarak kullanılan minosiklin, tetrasiklin, nikotinamid, azatiopirin, dapson ve sülfonamidler, siklofosfamid, metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil, intravenöz immünoglobülinler (İVİG), klorambusil, plazmaferez ve ritüksimab ile ilgili geniş serili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Kliniğimizde uygulanan BP tedavi algoritması (Prof.Dr.Soner Uzun'un arşivinden alınmıştır.)

2.2.8 BP'de Prognoz ve Diğer Hastalıklar ile İlişki

Hastalık kronik seyirlidir ve ataklarla seyreder. Yapılan prospektif bir çalışmada tedavinin kesilmesinden sonra 6 ay içerisinde %45 oranında relaps bildirilmiştir. Tedavi kesiminde ELİSA anti-BP180 (NC16A) otoantikörlerinin, cut-off değerinin 3 katı olması relaps riskinin yüksek olduğunu gösteren iyi bir belirteç olarak bulunmuştur (60). BP'de kötü prognostik faktörler arasında ileri yaş, düşük Karnofsky skoru ve

yüksek doz kortikosteroid ve immünosupresif kullanımı, tanı sırasında eşlik eden nörolojik hastalıkların varlığı, düşük serum albümin düzeyi bulunmaktadır (61). 1 yıllık mortalite %20-40 arasındadır ve kontrol grubundan 2-3 kat yüksek olarak bildirilmiştir.

Son yıllarda BP hastalarının üçte biri ile yarısında nörolojik hastalıklar saptandığı dikkati çekmiştir. Özellikle majör kognitif bozukluk, Parkinson hastalığı, inme, epilepsi, multiple skleroz kontrollü çalışmalarda BP ile ilişkili bulunmuştur (14,37). Ayrıca BP180 ekspresyonu sıçanlarda serebellumda ve otopsilerde insan beyninin farklı nöroanatomik lokalizasyonlarında, özellikle yaşlı postmitotik nöronların lipofuksin granüllerinde saptanmıştır (62,63). Diğer önemli bir nokta da BP'ye eşlik eden nörolojik hastalıkların yüksek mortalite ile olan ilişkileridir. BP'nin otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar dermatozlar ile ilişkisi araştırılmış fakat anlamlı bir bulgu saptanamamıştır. BP ile kanserler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise özellikle gastrik kanser olmak üzere BP ile kanser arasında düşük ilişki saptanmıştır (37).

2.3. Edinsel Epidermolizis Bülloza

2.3.1 Tanım

EEB, Tip 7 kollajene karşı antikorlarla karakterize, deri ve müköz membranların nadir görülen bir otoimmün büllü hastalığıdır. Klinik olarak özellikle travma bölgelerinde skatris ve milyum bırakarak iyileşen büller mevcuttur.

2.3.2 Tarihçe

İlk kez G.T Elliott 1895 yılında klinik olarak herediter epidermolizis bülloza özelliklerini gösteren ve aile üyelerinde hastalık bulunmayan iki hastada tanımlamıştır (64). 1971'de Henry H. Roenigk, üç yeni olgu bildirimini ile birlikte EEB'nin ilk tanı kriterlerini şu şekilde önermişlerdir; hastada ailesel ve kişisel büllöz hastalık hikayesi olmaması, erişkin yaşta başlangıç, herediter distrofik epidermolizis büllozaya benzer özellikte, spontan veya travmaya bağlı bül oluşumu ve diğer büllöz hastalıkların dışlanmış olması. 1980'li yıllarda Nieboer ve Yaoita; EEB ile BP'nin aynı immünofloresan bulgulara sahip olduklarını ancak immünoelektron mikroskopik incelemelerle ayrılacaklarını ortaya koymuşlar ve immünoelektron bulgularını da tanı kriterlerine eklemişlerdir (65). David Woodley EEB'nin hedef antijenini 290

kDa'lık protein olarak tanımlamıştır (66). Bu 290 kDa proteininin daha sonra tip VII kollajen olduğu gösterilmiştir (67).

2.3.3 Epidemiyoloji

EEB, yılda 0.2-0.5/ milyon insidansa sahip en nadir görülen OBH'den biridir (68). Almanya'da 2014'den itibaren yapılan geniş bir analizde prevalans 2.84/milyon olarak bulunmuştur (69). Hastalık tüm yaş gruplarını etkilese de ortalama başlangıç yaşı 50'dir (70). Çocuklar ve yaşlılar da hastalıktan etkilenebilir. Yapılan iki çalışmada EEB'nin Afrika kökenli siyahi hastalarda daha sık görüldüğü görülmüştür (71). EEB, genetik olarak MHC sınıf II haplotipi özellikle de HLA DR2 ile ilişkilidir.

2.3.4 Etyopatogenez

EEB'nin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çalışmalar otoimmüniteyi desteklemektedir. Başlıca özellik tip VII kollajene karşı oluşmuş otoantikorların varlığıdır. Hedef antijen lamina densanın alt kısımlarında ankoring fibrillerde bulunur. Tip VII kollajen her biri 145-kDa ağırlığında kollajen olmayan NK1 alan, geniş bir merkezi kolajen alan ve daha küçük bir C-terminal NK2 alanından oluşan üç alfa-zincirden oluşur. Alfa zincirinin yaklaşık yarısını NK1 olarak adlandırılan büyük bir globüler bölge oluşturur. Alfa zinciri içerisinde tekrarlayan glisin-X-Y den oluşan helikal yapı bulunur. NK2 olarak adlandırılan ikinci nonkollagen yapı ise karboksi ucunda yer alır ve yaklaşık 20 kDa ağırlığındadır. EEB'li hastalarda oluşan antikorlar başlıca IgG tipinde olup bunlar dokuya bağlanan ve dolanan antikorlar şeklindedir. Ankoring fibriller epidermis ile altında yer alan bazal membran zonundan papiller dermise uzanmaktadır. EEB'li hastalarda DEB'de azalmış sayıda ankoring fibril bulunmaktadır. Kesin olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte IgG tipi otoantikorların tip VII kollajenin alfa zincirine bağlanmasının ankoring fibrillerde azalma ile sonuçlandığı düşünülmektedir (65). Herediter epidermolizis büllözanın distrofik tipinde de DEB'de azalmış sayıda ankoring fibril bulunmaktadır, fakat burada azalmış veya yok olmuş ankoring fibrillerin nedeni genetik defektir. Ankoring fibrillerdeki bu hasar etyopatogenezleri farklı iki hastalık olan EEB ve herediter distrofik epidermolizis

büllozadaki benzer klinik bulgular olan deri fragilitesi, subepidermal bül, milyum ve skar oluşumu ile ilişkilidir (72). EEB'li hastalarda hem lezyonel hem de perilezyonel deride azalmış sayıda ankorin fibril bulunmakla birlikte bu azalmanın ve bül oluşumunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Otoantikörlerin indüklediği bül formasyonu; otoantikörlerin tip VII kollajenin diğer bazal membran ve üst dermis komponentleri ile etkileşimini bozmaları veya direkt olarak tip VII kollajenin antiparalel dimer formasyonunu engellemeleri sonucu oluşabilir. Bu iki mekanizma da lezyonlarda belirgin inflamasyonu olmayan ama bozulmuş lamina densa dermis bağlantısının bulunduğu klasik tip EEB'li hastalardaki deri fragilitesi ve bül oluşumunu açıklamaktadır. Bir diğer olasılık antikörlerin komplemanı fiks ederek DEB'de inflamasyona ve doku hasarına neden olması ve sonuçta bül oluşmasıdır. Bu mekanizma inflame deri üzerinde vezikülobüllöz lezyonlarla karakterize olan BP benzeri inflamatuvar tip EEB'de daha ağır basmaktadır (72). EEB genetik geçişli bir hastalık olmamakla birlikte bazı hastalar otoimmünite açısından genetik predispozisyona sahiptir. Hastalarda HLA-DR2 sıklığı artmıştır.

2.3.5 Klinik Bulgular

Roenigk tarafından tanımlanan klasik mekanobüllöz varyant ve sırasıyla BP, MMP, LAD ve Brunsting-Perry pemfigoid benzeri dört inflamatuvar formu içeren EEB fenotipi bildirilmiştir (73,74). EEB hastalarının yaklaşık üçte birini klasik mekanobüllöz tip oluşturmaktadır. Bazı hastalar birden fazla tipin özelliğini gösterirken bazıları da hastalığın seyri sırasında alt tip değiştirebilir. Mukozal tutulum ise hastaların %60'ında bulunur.

2.3.5.1 Klasik Mekanobüllöz Tip

Bu tip deri fragilitésinin başlıca rol oynadığı, skar ve milyumla iyileşen lezyonlarla seyreden inflamatuvar olmayan formdur (74). Hafif formları porfiria kutane tardaı, şiddetli formları ise ressesif veya distrofik epidermolizis büllozayı taklit edebilir. Hastalarda el, ayak, diz, dirsek, sakral bölge gibi travmaya açık alanlarda erozyon, bül ve skar oluşumu görülür. İnflame olmayan deride ve skar dokusu üzerinde sağlam büller izlenebilir. Bazı büller hemorajik görünümlü olabilir, skuam, krut veya

erozyonlar gelişebilir. Saçlı deri tutulumuna bağlı skatrisyel alopesi ve tırnak tutulumuna bağlı tırnak distrofisi gözlenebilir.

2.3.5.2 BP benzeri tip

Hastaların %25'inde BP benzeri lezyonlar gözlenir (70). Hastalığın bu tipinde özellikle gövde, deri kıvrımları ve ekstremitelerde yaygın vezikülobüllöz lezyonlar oluşur. Büller gergindir ve zemini genellikle eritemli veya bazen ürtikeryal karakterdedir. Bül oluşmaksızın sadece eritem veya ürtikeryal plaklarla da seyredebilir. Böyle hastalarda genellikle kaşıntı ön plandadır. Büller iyileşirken skatris ve milyum oluşumu görülmez. Salt split test yapılmaksızın DİF yöntemiyle BP tanısı alan hastaların yaklaşık %5'inin EEB olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle salt split testi yapılmamış ve tedaviye dirençli BP olgularında EEB'den şüphelenilmelidir.

2.3.5.3 MMP benzeri tip

Bu tip olguların %10'undan azını oluşturur. Bu hastalarda genellikle oral mukoza, özafagus, konjonktiva, anüs veya vajinada erozyonlar veya skar oluşumu izlenir. Çocuklarda mukoza tutulumu erişkinlere göre şiddetli seyreder.

2.3.5.4 Brunsting–Perry pemfigoid benzeri tip

Bu nadir görülen klinik form, subepidermal bül, erozyon, hemorajik krut ve baş ve boyundaki atrofik skarlarla karakterizedir (75). MMP'den farklı olarak, mukozal tutulumu minimal veya hiç yoktur. Brunsting-Perry pemfigoidli hastaların çoğunda, tip VII kollajene karşı antikorlar saptanmış ve böylece EEB'nin Brunsting-Perry pemfigoid benzeri varyantı olarak sınıflandırılmıştır (76).

2.3.5.5 LAD benzeri tip

EEB'nin bu tipinde, deri ve mukozalarında halkasal diziliimli gergin vezikül ve büller gözlenir. LAD'da olduğu gibi skar ve milyum oluşumu yoktur. Bu klinik tipteki hastalardan yapılan DİF incelemede DEB'de lineer IgA depolanması saptanır.

Çocukluk çağında EEB oldukça nadirdir ve erişkinlerde olduğu gibi değişik klinik formlarda görülebilir. Mukozal tutulum daha sık ve daha şiddetli olmakla birlikte tedaviye yanıt ve prognoz erişkinlere göre daha iyidir (77,78)

2.3.6 Tanı

2.3.6.1 Histopatoloji

EEB'li hastaların lezyonlu derisinden yapılan rutin histolojik incelemede; subepidermal bül ve epidermis ile dermis arasında tam bir ayrılma izlenir. Dermisteki inflamatuvar infiltratın derecesi klinik olarak lezyonda bulunan inflamasyonu yansıtır. Klasik form olan mekanobüllöz hastalıkta genellikle dermiste bulunan inflamatuvar hücreler oldukça az sayıdadır. Klinik olarak BP'ye benzer lezyonlarda dermisteki inflamatuvar infiltrat oldukça yoğun olup, lenfosit, monosit, nötrofil ve eozinofilleri içerir. Bu lezyonlardan alınan örneklerin BP'den ayrılması zor olabilmektedir.

2.3.6.2 İmmünofloresan inceleme

Perilezyonel bölgeden alınan biyopsilerin DİF incelemesinde DEB'de lineer bant tarzında IgG depolanması gözlenir. IgG ile birlikte IgA, IgM, C3, faktör B ve/veya properdin birikimi de saptanabilir. EEB tanısı için sublamina densa bölgesinde pozitif DİF ve IgG birikimlerinin gerekli kriterler olduğu öne sürülmüştür. Fakat; bununla birlikte, bazı LAD benzeri tipteki hastalarda, birikmiş antikor, IgA'dır (79). İİF ile olguların ancak yarısında dolanan IgG tipinde anti-BMZ antikorları saptanabilir. Salt-split test ise EEB ile BP'yi ayırmada yararlı bir yöntemdir. İnsan derisi 1 molar NaCl içinde inkübe edildiğinde DEB lamina lusida boyunca ayrılır. Bu ayrılmada BP antijeni epidermal tarafta kalırken diğer tüm bazal membran komponentleri dermal tarafta yer alır. Normal insan derisinin substrat olarak kullanıldığı yöntemde; oluşan yapay bül hasta serumu ile inkübe edildikten sonra İİF uygulanır. İmmünodepolanma bülün tavanında yani epidermal yüzde izleniyorsa BP lehinedir. Diğer taraftan antikorlar ayrışmanın tabanında yani dermal yüzde ise hasta EEB veya büllöz SLE olabilir. Büllöz SLE diğer serolojik ve klinik bulgularla dışlanabilir (80,81,82). Hastadan alınan perilezyonel biyopsi materyalinin soğuk 1 molar NaCl içinde inkübe edilerek DEB'den ayrıştırılması sonucu elde edilen yapay bülle DİF uygulanırsa, dermal tarafta immün depolanma izlenir. EEB hastalarının immünodepozitleri ayırımın dermal tarafında bulunurken, BP hastalarının immünodepozitleri ayırımın epidermal tarafındadır.

2.3.6.3 İmmünoelektron mikroskopi

EEB’li hastalardan alınan biyopsi materyalinin immünoelektron mikroskopisi ile incelenmesi sonucu DEB’de immünodepozitlerin izlenmesi tanı için altın standarttır. İmmün depolanma kütanöz BMZ’nin sublamina densa bölgesinde gözlenir. Bu lokalizasyon; hemidesmozomal alanın üstünde veya bazal membranın lamina lusida bölgesinde immün depolanma izlenen BP’dan ayırmda önemlidir. Ayrıca hedef antijenleri lamina lusidada sınırlı olan MMP ile de farklılık göstermektedir.

2.3.6.4 ELİSA ve İmmünoblotting

İmmünoblotting testinde, hedef antijen tip VII kollajenin 290 kDa ağırlığındaki α zinciridir. ELİSA ile tip VII kollajene karşı oluşmuş antikorlar tespit edilebilir.

2.3.7 Ayırıcı Tanı

EEB, distrofik tip epidermolizis bülloza, BP, MMP, porfiria kutanea tarda, LAD ve büllöz SLE ile hem klinik hem de histopatolojik olarak karışabilir. Aile öyküsünün olmaması, kan ve idrarda porfirin düzeyinin normal olması, sklerodermik görünümün ve hipertrikozun bulunmaması, SLE açısından ARA kriterlerinin bulunmaması EEB’yi diğer hastalıklardan ayırt edici özelliklerdir.

2.3.8 Tedavi

EEB’li hastaların tümünde destek tedavisi gereklidir. En önemlisi yara bakımı ve travmadan kaçınmadır. Bazı hastalarda güneş maruziyeti yeni lezyon oluşumuna neden olabildiğinden buna yönelik önlemler alınabilir. Sistemik kortikosteroidlere ve standart immünsupresif ajanlara cevap çok iyi olmadığından tedavi oldukça zordur. Sistemik kortikosteroidlerin çeşitli immünsupresif ajanlarla kombine kullanımında bile yanıt arzulanan ölçüde olamamakta, uzun süreli sistemik tedavinin ise hasta yaşam kalitesini ve süresini ciddi olarak olumsuz etkileyen yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Birinci basamak tedavi seçeneği hafif olgularda 0,5-1 mg/kg gün, daha şiddetli olgularda ise 1-1,5 mg/kg gün dozda sistemik kortikosteroidlerdir (83). Gerek duyulduğunda kullanılacak adjuvan ajanların başında ise yan etkileri yönünden güvenilir bir ilaç olan kolşisin yer alır. Kolşisin ilk kez EEB hastalarında 1989’da kullanılmıştır (84). Hafif olgularda kortikosteroid ile 0,5- 1 mg/gün kolşisinin kombine edilmesi önerilirken daha şiddetli olgularda kolşisin dozu 1-2 mg/gün olarak belirlenmiştir. Dermal nötrofilik

infiltrat gözlenen bazı EEB olgularında kortikosteroidler ile dapson da (100-300 mg/gün) kombine edilmiştir. Siklosporin ise 1987'de tedaviye dirençli EEB'de kortikosteroidlerle adjuvan tedavi olarak ilk kez kullanılmış ve bazı küçük olgu serileri başarılı kullanımını bildirmiştir (85). Bir çalışmada, 4 mg / kg / günlük daha düşük bir dozda kortikosteroidsiz tek başına yarar gösterilmiştir. (86) Bununla birlikte, siklosporinin yan etki profili (nefrotoksisite, hipertansiyon gibi) yaşlı hastadaki uzun süreli kullanımını sınırlar.

İVİG; EEB hastaları için başka bir tedavi yöntemidir (87). Son yıllardaki çalışmalar, şiddetli ve tedaviye dirençli bazı hastalarda İVİG tedavisine iyi cevap verdiğini göstermiştir (88). İVİG tedavisiyle ilgili deneyim oldukça sınırlıdır, bu nedenle klinisyenler kullanımı konusunda dikkatli davranmalıdır.

Bir diğer tedavi seçeneği ritüksimab ise matür B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilen kimerik monoklonal IgG1 tipinde bir antikordur. CD20, öncelikle pre-B hücrelerinde ve olgun B hücrelerinde eksprese edilir. Ritüksimabla elde edilen etki dolaşımdaki B hücrelerinin sayısını ve antikör üretim miktarını azaltarak immünsupresyonun azalmasıdır. Konvansiyonel tedaviye yanıtız kalan bazı EEB olgularında da adjuvan ritüksimabın fayda sağladığı gözlenmiştir (89).

2.3.9 Prognoz ve diğer hastalıklarla ilişki

EEB kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalık süresi değişken olup prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın süresi, aktivitesi, şiddeti ve yol açtığı komplikasyonlardır. Olguların çoğu yıllarca alevlenme ve iyilik dönemleri ile seyreder. Ancak BP benzeri tipte remisyon gözlenebilir. Ayrıca skatrisler üzerinden skuamöz hücreli karsinom gelişimi de bildirilmiştir. EEB'nin birliktelik gösterebildiği hastalıklar; SLE, inflamatuvar barsak hastalıkları, amiloidoz, multipl myelom, romatoid artrit, pulmoner fibrozis, tiroidit, diabetes mellitus, kronik lenfositik lösemi ve multipl endokrinopati sendromudur (90).

2.4 Pemfigoid gestasyones

2.4.1 Tanım

PG, gebelik ve doğum sonrası görülen ürtikeryal plak, vezikül ve büllerle karakterize kaşıntılı otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla karın bölgesinden başlar ve fleksural alanlara yayılarak klinik ve laboratuvar bulgularıyla BP'ye benzer bir görüntü oluşturur.

2.4.2 Tarihçe

Hastalık ilk olarak 1872' de John Laws Milton tarafından herpetik erüpsiyon olarak değerlendirilmiş ve herpes gestasyones adını almıştır. Başlangıçta herpetik erüpsiyon olarak tanımlanmış olsa da PG'nin viral veya bakteriyel herhangi bir enfeksiyonla ilişkisi yoktur (91).

2.4.3 Epidemiyoloji

PG'nin görülme sıklığı 1/1700 ile 1/50.000 gebelik arasında değişmektedir (92). PG sıklığı HLA DR3 ve HLA DR4 haplotipleri ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca PG hastalarında HLA-B8 oranında da artış saptanmıştır. Siyah ırkta nadir görülmesinin HLA DR4 haplotipinin siyah ırkta daha az sıklıkta bulunması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (93).

2.4.4 Etyopatogenezi

Gebeliğe özgü bir hastalık olmakla birlikte, nedeni tam olarak bilinmemektedir (92). Bazal membran yapılarına karşı antikor oluşumu söz konusudur. PG'de hedef antijen, 230 kDa BPAg1 ve sıklıkla 180 kDa BPAg2'dir. Hastaların çoğunluğunda genellikle NC16A etki alanlarına yönlendirilmiş, BPAg2'ye karşı dolaşan antikorlar saptanır (94). Herhangi bir nedenle plasentada normalde zararsız olan epitoplara antijenik hale gelmektedir. PG'de serum antikorlarının klasik yoldan komplemanı aktive etmeleri söz konusudur. Bununla birlikte C3 için DİF ve antikor titreleri lezyonların kaybolmasından sonra bile pozitif kalabildiğinden BPAg2'ye gelişen antikordan başka diğer faktörlerin de PG'de bül oluşumuna katkıda bulunabileceği olasılığını artırmaktadır.

Hormonal faktörlerin etyopatogeneizde önemli rolü vardır. Hastalık genellikle gebelikte başlayıp doğumdan sonra alevlenmektedir. Hastalığın menstrüel siklus ve koryokarsinom gibi hormon üreten tümör varlığında ve oral kontraseptif kullanımı ile şiddetlenmesi bunu desteklemektedir (95).

Hastalığın etyolojisinde bir başka immünolojik mekanizma PG hastalarının hepsinde Anti-HLA antikorlarının pozitif olmasına dayanmaktadır. PG hastalarında yapılan immünogenetik çalışmalarda, iki major histokompatibilite kompleks molekülünün (HLA-DR3, HLA-DR4) yaygın olduğu bulunmuştur (96). Bu her iki alleli taşıyan kişilerde immün yanıt gelişme riski artmıştır. PG hastalarının eşlerinde ise HLA-DR2 bulunma sıklığı artmıştır. Buradaki antijenlerin gebelikte immünolojik cevap riskini arttırdıkları ileri sürülmekle birlikte patogeneiz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

2.4.5 Klinik bulgular

Genellikle ikinci ya da üçüncü trimesterde görülmekle birlikte, ilk trimesterde ve erken postpartum dönemde de ortaya çıkabilmektedir (97). Şiddetli kaşıntı karakteristik özelliğidir ve lezyonlardan günler veya haftalar önce başlayabilir. Lezyonlar tipik olarak önce periumblikal alandan başlar daha sonra kalça, gövde ve ekstremitelere yayılırlar. Genellikle başlangıçta ürtikeryal eritematöz papül, plak ve eritem polimorf benzeri hedef şeklinde lezyonlar ile ortaya çıkar. Daha sonra küçük veziküller ve büyük büller normal deri veya ürtikeryal plakların üzerinden gelişirler. Yüz, mukozalar ve palmoplantar alanlar nadiren tutulur. Hastalık ismini büllerin herpetiform görünümünden alır, ancak tüm seyri boyunca bül görülmeyen olgular da mevcuttur (98).

2.4.6 Tanı

PG tanısında en sensitif ve spesifik test DİF incelemesidir. Uygun klinik ve histolojik bulgular ile birlikte, DİF’de perilezyonel deride BMZ boyunca lineer tarzda C3 birikimi görülmesi tanı koydurucudur. DİF yapılamayan olgularda immünoblotting veya ELİSA yöntemi ile anti-BP180 antikorlarının gösterilmesi gerekir (99). Son yıllarda yapılan çalışmalar, ELİSA tekniğinin, PG tanısı için oldukça yüksek oranda spesifik ve sensitif olduğunu göstermektedir. ELİSA tekniği ile tespit edilen BP180

antikor düzeyleri ile hastalığın aktivitesi arasında korelasyon olduğu için hastaların takibinde de kullanılabilmektedir (100).

2.4.6.1 Rutin laboratuvar incelemeleri

Genellikle normaldir, bununla birlikte immünoglobulinler ve antitiroid antikorları düzeyinde yükseklik ve periferik eozinofili görülebilir (101).

2.4.6.2 Histopatoloji

Histopatolojik bulgular hastalığın klinik evre ve şiddetine bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Erken dönemde ürtikeryal lezyondan alınan biyopside, eozinofil ekzositozu ile birlikte epidermal spongios ve dermal papiller ödem saptanır. Bül oluşmuş ise subepidermal yerleşimlidir ve dermal papilla genellikle korunmuştur. Dermiste perivasküler lenfosit, histiosit ve eozinofillerden oluşan infiltrat bulunur. EM’de BP’den daha fazla bazal hücre nekrozu görülür. DİF’de, perilezyonel deride BMZ boyunca lineer şekilde C3 birikimi saptanması, PG tanısı için altın standarttır. Olguların %25-30’unda ise bu bulguya IgG birikimi eşlik eder (93).

2.4.6.3 ELİSA ve immünoblotting

Epitop belirleme çalışmalarında, BP180 NC16A bölgesinde antikor ile etkileşen epitoplara belirlenmiş ve NC16A2 (MCW-1)’nin major epitop olduğu saptanmıştır. İmmünoblotting yöntemi ile PG serum örneklerinin %90’ının BP180 proteinin tanıdıkları gösterilmiştir. PG’de BP180 NC16A’ya bağlanan otoantikorların IgG1 ve IgG3 immünoglobulin alt sınıfından oldukları görülürken BP’de otoantikorların major kısmını IgG4 oluşturmaktadır (102).

2.4.7 Ayırıcı Tanı

PG ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken en önemli hastalık gebeliğin polimorfik erüpsiyonudur. Klinik seyir göstermelerine rağmen gebeliğin polimorfik erüpsiyonu ile PG’nin ürtikeryal döküntüsünü ayırmak oldukça güç olabilir. İlaç erüpsiyonu, ürtiker, kontakt dermatit, impetigo herpetiformis ve DH, LAD ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklardır.

2.4.8 Tedavi

Tedavide amaç bül oluşumunu baskılamak ve kaşıntının giderilmesidir. Hafif olgularda topikal steroid ve oral antihistaminikler ile hastalık kontrol altına alınabilir. Ilık banyolar, kompres ve emolyentler kaşıntıyı azaltmada yararlı olabilir. Daha şiddetli olguların tedavisinde ilk basamak 0.3-0.5 mg/kg/gün dozunda sistemik prednizolon verilmesidir (99). Gebeliğin son haftalarına doğru prednizolon dozu giderek düşürülür, bununla birlikte postpartum dönemde şikayetlerde alevlenme olasılığı nedeniyle kortikosteroid dozunu artırmak gerekebilir.

Postpartum dönemde devam eden dirençli olgularda azotiopirin, dapson, metotreksat, İVİG, siklosporin, siklofosfamid, pridoksin, plazmaferez ve tetrasiklin/nikotinamid steroide yardımcı ajanlar olarak PG tedavisi için bildirilen ilaçlardır. Bu ilaçlara klinik cevapta değişkenlikler gözlenmekte ve güvenilirlikleri sorgulanmaktadır. Yüksek doz steroid gereken hastalarda luteinizan hormon salgılatıcı hormon analogu (LH-RH, Goserelin) ile kimyasal ooferektomi yaparak remisyon sağlanabilmektedir (98).

2.4.9 Prognoz ve diğer hastalıklarla ilişki

PG, remisyon ve alevlenmelerle ile seyretme eğilimindedir. Gebeliğin son birkaç haftasında klinik bulgular hafiflemekle birlikte doğumda veya erken postpartum dönemde vakaların %75'inde alevlenme izlenir (103). Hastaların çoğu doğumdan birkaç hafta ya da aylar sonra kendiliğinden iyileşir. Doğumdan sonra bazen yıllar sürebilen premenstrüel alevlenme ve oral kontraseptif kullanımı sırasında nüks görülebilir (93). Sonraki gebeliklerde hastalık tekrarlama eğiliminde olduğu gibi, daha erken başlamakta ve şiddetli seyretmektedir. PG hastalarında, prematürite ve gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebek prevalansı artmıştır. Bunun nedeninin plasentaya karşı gelişen otoantikörler nedeniyle hafif plasental yetmezlik oluşmasıdır. Hasta annelerin bebeklerinde %5-10 oranında geçici kutanöz tutulum görülebilir (92). Anne ve bebekte mortalite artışı gösterilememekle birlikte spontan düşük bildirilmiştir. Lawley ve ark. PG'de erken doğum fetal ölüm riskinin arttığını belirtmişler fakat daha sonraki çalışmalarda fetal morbidite ve mortalitede artış saptanmamıştır (104). Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, ülseratif kolit, alopesia areata, otoimmün trombositopeni ve vitiligo gibi diğer OBH'lerle birlikte görülme sıklığı artmıştır (105).

2.5 Müköz Membran Pemfigoidi

2.5.1 Tanım

MMP, deri ve müköz membranları tutan, kolay rüptüre olan vezikül veya büllerle karakterize skatris oluşumu ile sonuçlanan geniş klinik spektruma sahip nadir görülen kronik otoimmün büllöz bir hastalıktır (106).

2.5.2 Tarihçe

MMP ilk kez 1857'de Cooper tarafından tarif edilmiş, Thost tarafından da 1911'de pemfigustan ayrımı yapılmıştır (106).

2.5.3 Epidemiyoloji

Nadir görülen MMP'nin insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. MMP'nin tahmin edilen insidansı, Almanya'da 0.9 vaka / milyon / yıl ve Fransa'da 1.3 vaka / milyon / yıl arasındadır (107). Kadınlarda ortalama iki kat daha sıktır ve 60 yaş civarında başlar. Nadiren çocuklarda da görülebilir. MMP'de herhangi ırksal veya coğrafi eğilim gösterilememiştir (108).

2.5.4 Etyopatogenez

MMP'de geniş bir antijenik heterojenite olup değişik bazal membran komponentlerine yönelik farklı otoantikorlar gösterilmiştir. En çok BP180 antikoru ile ilişkilidir. Oküler tutulumlu olgularda ise özellikle laminin5 ve $\beta 4$ integrin subünitine karşı antikor oluşumu söz konusudur. Hedef antijen keratinositlerde üretilen bir glikoprotein olan epiligrin'dir. Günümüzde laminin5 olarak da bilinmektedir. Antikorlar genellikle laminin-5'in $\alpha 3$ subünitine bağlanmakla birlikte, laminin-6'ya da bağlanabilirler (109). Çoğu hastalarda salt-split deri testinde gösterilebilen epidermise bakan yüzde lokalize BPAG2'ye karşı IgG tipi antikorlar bulunur. Genellikle karboksi terminal uçta yerleşen antikorlar keratinosit membranını örten NC16A'yı da hedef alabilir. Hastaların bir kısmında da lamina lucida ve lamina densanın birbirine bakan yüzleri arasındaki adezyon molekülleri ve laminin5'e karşı antikor gelişmiştir. Bir grup hastada da $\alpha 6$ ve $\beta 4$ hemidesmozomal integrinlere karşı antikor bulunabilir (110).

2.5.5 Klinik Bulgular

MMP'nin birkaç varyantı mevcuttur. Bunlar; klasik form, oküler veya oral skatrisyel pemfigoid, anti-laminin-332 formu ve Brunsting-Perry formudur (111). Klasik formda gergin büller müköz membran üzerinden gelişir. Oral lezyonlar vakaların yaklaşık %90'ında, konjonktival lezyonlar %50'sinde görülür. Nazofaringeal, laringeal, özefageal, genital ve rektal mukozayı da tutabilir. Ağız, hastalarda en sık tutulan bölge olup, lezyonlar en fazla jinviva, yanak mukozası ve damakta görülür. Bukkal mukozalarda, sert damak ve yumuşak damakta erozyonlar ve deskuamatif jinvivit gözlenir. Jingular lezyonlar liken planus benzeri skar veya atrofi ile iyileşir. Nadiren mukozal skarlar üzerinde skuamoz hücreli karsinom gelişebilir (110). şiddetli hastalıkta ağız tabanı ve dil arasında, tonsiller fossa ve uvula etrafında, alveoler proçes ve yanak mukozası arasında sineşiler gelişebilir. Jingular tutulum doku kaybı ve dental komplikasyonlarla (periodontal ligament hasarı ve diş kaybı) sonuçlanabilir.

MMP'li hastaların %50'sinde oküler lezyonlar vardır. Oküler lezyonlar tipik olarak konjonktivit şeklinde olup, sinsice ilerler ve skar bırakır. Göz tutulumu genellikle bilateral olmasına rağmen sıklıkla unilateral başlar ve ilerleyerek birkaç yıl içinde her iki gözü de tutar. Konjonktival yüzeyde büller nadiren görülür. Kronik oküler tutulum simblefaron (bulber ve palpebral konjonktival yüzeyler arası fibröz bant) ve şiddetli hastalıktan ankiloblefaron (konjonktival sak obliterasyonu ile süperior ve inferior palpebral konjonktiva arasında iğsi fibröz bant varlığı) ile karakterize skarlar sonuçlanabilir. Konjonktival skar entropion ve trişizise sebep olabilir bu da korneal irritasyon, süperfisyal punktat keratinopati, korneal neovaskülarizasyon, korneal ülserasyon ve körlükle sonuçlanır. Ayrıca lakrimal kanal skarı, gözyaşı sekresyonunun azalması ve gözyaşı mukus içeriğinin azalmasına yol açan mukozal goblet hücrelerinin kaybı da görülebilir (112).

Nazofaringeal lezyonlar, epistaksis, bozulmuş hava akımı kronik sin z t, skar ve doku kaybıyla sonuçlanabilir. Laringeal tutulumda ses kısıklığı ve boğaz ağrısı görülebilir. Kronik laringeal lezyonlar, erozyonlar  dem ve skar gelişimi ile hava yolunu tehlikeye sokan subglottik darlıkla sonuçlanabilir ve trakeostomiye ihtiyaç duyulabilir.

 zefageal tutulum darlık, disfaji, odinofaji, kilo kaybı ve/veya aspirasyonla sonuçlanabilir. Ayrıca  zefageal disfonksiyon ve gastroözefageal reflü bazı hastalarda

bronkospazm ve/veya laringeal hastalığı alevlendirebilir veya ortaya çıkarabilir (108). Genital tutulum MMP'li hastaların yaklaşık %15'inde görülür. Bazı hastalar tamamen asemptomatik kalırken bazı hastalarda bül ve erozyon sonucu rahatsızlık ve ağrı hissedilebilir. Liken planus benzeri yara izleri ve sineşi cinsel organlarda bozulmalara neden olabilir. Aşırı erozyona bağlı yapışmalar, labia minörünün kaynaşmasına ve kadınlarda introitusun daralmasına erkeklerde üretral daralmaya neden olabilir. MMP'li hastaların %10'u kadarında anüste tutulum olur ve stenoz ve epitelizasyona neden olabilir (113).

MMP'li hastaların %25'inde cilt belirtileri görülür. Büller eritemli plaklardan ortaya çıkabilir ve milyum ve atrofik skarlar iyileşebilir. Nadir olmakla birlikte, tek başına özefageal veya vulvar tutulum bildirilmiştir. Bununla birlikte, asemptomatik tutulum ve gecikmiş mukozal tutulum oluşabileceği için her hasta değerlendirmesi sırasında diğer mukozaları kontrol etmek hayati önem taşımaktadır (111).

Brunsting perry pemfigoid ise daha çok erkeklerde görülen, müköz membran tutulumu olmayan, daha çok baş ve boyunda atrofik skarlar iyileşen deri lezyonlarıyla karakterize MMP'nin bir varyantıdır. Brunsting perry pemfigoid'in EEB'nin de lokalize bir varyantı olabileceği de öne sürülmüştür. (75)

Laminin-5'e karşı antikorları olan hastalar ayrı bir form (antiepiligrin skatrisyel pemfigoid) olarak kabul edilir. Bu hastalarda oral mukoza tutulumu şiddetlidir ve farinks, larinks gibi bölgeler de sıklıkla tutulur. Antiepiligrin skatrisyel pemfigoidi yaklaşık %25 oranında mide kanseri ve akciğer kanseri gibi solid neoplazilere eşlik edebilir.

2.5.6 Tanı

2.5.6.1 Histopatoloji

MMP'li hastaların deri ve mukozal lezyonlarının ışık mikroskopik incelenmesi sıklıkla nonspesifik olmasına rağmen çeşitli sayıda nötrofil ve eozinofil yanında histiyosit ve lenfositleri içeren dermal lökosit infiltrasyonu ve subepidermal bül görülmesi karakteristiktir. Plazma hücreleri mukozal lezyonlarda sıklıkla görülür, eozinofil ve nötrofil ise deri lezyonlarında daha sık görülür. Geç lezyon biyopsileri ise

rölatif olarak hücreden fakirdir ve fibroblast proliferasyonu ve lameller fibrozis mevcuttur.

2.5.6.2 İmmünohistokimya

Perilezyonel dokudan yapılan DİF incelemede epitelyal bazal membranda immünoreaktanların depolandığı görülür. İmmünreaktanlardan en sık IgG ve C3 birikimi tespit edilir. Bazı hastalarda da IgA, IgM ve/veya fibrinde birikebilir. MMP'li hastalarda İİF incelemelerde IgG (ve/veya IgA) tipi antibazal membran antikorları sıklıkla düşük titrede bulunurlar. Son klinik çalışmalar göstermiştir ki; antibazal membran antikoru olarak IgG ve IgA'nın pozitif olduğu hastalarda prognoz daha kötüdür. DİF incelemelerde vakaların %80-90'ında pozitiflik mevcuttur. Pozitif sonuç için biyopsiyi tekrarlamak gerekebilir. İİF incelemeler %50'den daha az vakalarda pozitifdir. Dolaşan IgG antikorları ise %30 oranında bulunur.

2.5.7 Tedavi

MMP'nin tedavisi için uluslararası bir konsensus ya da rehber bulunmamaktadır. Farklı uzmanlar arasında MMP'nin tercih edilen tedavi yöntemlerinde geniş bir çeşitlilik vardır. Genellikle, MMP tedavisine, müköz membranın tutulumunun şiddeti ve tutulum alanları rehberlik eder. Ciddi oküler, laringeal ve özofagus komplikasyonları derhal ve yeterli şekilde önlenmeli ve tedavi edilmelidir (111).

2.5.7.1 Lokal Ajanlar

Oral tutulum varlığında, düzenli olarak antiseptik ağız yıkama maddeleri kullanılması diş eti iltihabının ve tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesinde etkili olabilir. Ağrı kesici olarak topikal anestezi kullanılabılır. Oral mukozada kullanılabilen baz kremlerle ile karıştırılan topikal kortikosteroidler ve/veya kortikosteroidli ağız gargaraları oral lezyonları tedavi etmek için kullanılabılır. Birkaç vaka çalışması oral MMP'de topikal takrolimusun faydalı rolünü göstermiştir (114).

Oküler MMP'de, koruyucu içermeyen suni gözyaşlarının düzenli kullanımı, göz hasarını önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olur. Kortikosteroidli göz damlaları ve topikal siklosporin kullanılabılır (111). Optimal bakım sağlamak için oftalmoloji konsültasyonu ve düzenli takip önemlidir.

2.5.7.2 Sistemik ajanlar

Topikal tedavinin yetersiz geldiği olgularda sistemik tedavi seçeneklerinin başında kortikosteroidler (0,5-1 mg/kg gün) ve dapson (1-1,5 mg/kg gün) gelir. Nikotinamid ile kombine edilen tetrasiklinler ve azatiopirinin de bu hastalar için geçerli alternatifler olabilecekleri bildirilmiştir. Körlük ve ciddi striktür nedeni olabilecek düzeyde skatris oluşumuyla seyreden yüksek riskli olgularda ise tedavi daha agresif olmalıdır. Bu olgularda kortikosteroidlerin hem daha yüksek (1- 2 mg/kg gün) dozda hem de siklofosfamid (1-2 mg/kg gün) ile kombinasyon şeklinde verilmesi önerilmektedir. Uygulama 2-4 haftada tekrarlanan deksametazon ve siklofosfamid pulse tedavisi şeklinde de olabilir. Siklofosfamidi tolere edemeyen hastalarda daha az etkili ancak daha güvenilir azatiopirin denenebilir (115). Kortikosteroid tedavisine dirençli olgularda mikofenolat mofetil, İVİG ve ritüksimab ile ümit verici sonuçlar bildirilmiştir ancak henüz randomize kontrollü çalışma verisi yoktur. Oküler tutulum tedavisinde forniks rekonstrüksiyonu, korneaya epitelyal hücre kültüründen yama uygulaması gibi çeşitli cerrahi girişimlerin de yeri olacağından bu hastaların izleminde mutlaka oftalmologlar ile iş birliği gereklidir (116).

2.5.8 Prognoz

MMP ilerleyici bir hastalıktır ve nadir olarak spontan iyileşme gözlenir. Yapılan bir çalışmada MMP olgularının %21'inin körlüğe ilerlediği gösterilmiştir (117). Büyük oranlarda mortalite ve morbidite ile seyreden bu lezyonların erken teşhisi, tedavinin yönlendirilmesi açısından son derece önemlidir. Hastalara erken immünsüpresif tedavi gerekli olup çoğu hastanın oftalmatolojik, dermatolojik muayenelerle beraber dış hekimliği konsültasyonu ihtiyacı da olabilmektedir.

2.6 Lineer IgA Dermatozu

2.6.1 Tanım

LAD, DEB'de homojen lineer IgA depolanması ile karakterize, kronik otoimmün bullöz bir dermatozdur. İlk tanımlandığında DH'nin bir tipi olarak kabul edilmesine rağmen, immünopatolojik, immünojenetik bulguları ve gluten enteropatisinin eşlik etmemesi ile ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir. LAD olan

hastalarda, EEB, DH, BP veya MMP'nin karakteristik klinik özellikleri bulunabilir. Bu değişken klinik bulgular IgA'nın farklı epidermal antijenlere bağlanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağıının kronik büllöz dermatozu (ÇKBH); bazal membran zonunda aynı özellikleri gösteren homojen lineer IgA depolanması ile seyreden ve sıklıkla beş yaşından küçük çocuklarda ortaya çıkan, nadir görülen büllöz dermatozdur. Son çalışmalar, ÇKBH ve LAD'ın, aynı hastalığın farklı bulgularla ve farklı yaş gruplarında seyreden iki formu olduklarını göstermiştir (82).

2.6.2 Epidemiyoloji

LAD sıklıkla puberteden sonra ve çoğu olguda dördüncü dekattan sonra ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda biraz daha sık görülmektedir. ÇKBH genellikle beş yaşından önce başlar ve kız çocuklarında daha sık görülür. LAD'da, HLA-B8, HLA-CW7, HLA-DR3 ile güçlü birliktelik gözlenmektedir (118).

2.6.3 Etyopatogenez

LAD ve ÇKBH, dermoepidermal bazal membranda homojen lineer IgA bandının varlığı ile karakterizedir. Hastaların bir kısmında IgG ve C3 depolanması da gözlenebilir. Deride bulunan IgA'nın alt grubu çoğunlukla yalnızca IgA1'dir. Bu depolanmış immünoglobulinin orijini tam olarak bilinmemektedir (119).

1 Molar NaCl ile lamina lüsida boyunca ayrıştırılmış normal insan derisinin substrat olarak kullanıldığı İİF çalışmalarında, splitin epidermal yüzüne karşı oluşmuş düşük titrede dolanan IgA tipi antikorlar bulunmuştur. Bununla birlikte dermal yüze karşı oluşmuş IgA tipi dolanan antikorlar bulunan hastalar da rapor edilmiştir. Bu bulgular LAD ve ÇKBH olan hastalarda IgA tipi anti-BMZ antikorlarının birden fazla antijeni hedef aldığını göstermektedir (120).

Her iki hastalıkta da IgA depolanmasının tam lokalizasyonu immünoelektron mikroskopisi ile gösterilebilir. LAD olan hastalarda EM ile immün depolanma üç farklı şekilde görülebilir. Bazı hastalarda IgA depozitleri BP'ye benzer olarak bazal membranın lamina lüsida bölgesinde bulunmaktadır. İkinci grupta EEB'de olduğu gibi lamina densa ve sublamina densada depolanma izlenir. Üçüncü olarak da lamina densanın hem üstünde hem de altında depolanma gösterilmiştir. Benzer şekilde, ÇKBH

olan hastalarda immünoelektron çalışmalarda lamina lüsida veya sublamina densada immünodepolanma görülmektedir. Bu bulgular her iki hastalıkta da birden fazla hedef antijen varlığını desteklemektedir (119).

Hedef antijenlerin tanımlanması için yapılan immüno blotting çalışmalarında 97-kDa (LABD- 97) ve 120-kDa (LAD-1) ağırlığında iki protein tespit edilmiş ve bu iki proteinin de 180-kDa ağırlığındaki büllöz pemfigoid antijen 2 (BPAg2) ile yakın ilişkili oldukları gösterilmiştir. Moleküler teknikler kullanılarak 97-kDa ağırlığındaki proteinin BPAg2'nin ekstrasellüler parçası olduğu anlaşılmıştır (119,121). Yapılan çalışmalarda çok sayıda hedef antijen tanımlanmıştır. Bunlar; BPAg2, integrin $\alpha 6\beta 4$, laminin ve tip VII kollajendir. Etiyopatogeneizde bu hedef antijenlere karşı gelişen, başlıca IgA tipi antikorlar rol oynamaktadır.

Bazı faktörler hastalığın ortaya çıkışına neden olabilmektedir. Erişkinlerde en sık vankomisin olmak üzere diklofenak, piroksikam, naproksen, lityum, amiadaron, karbamazepin, kaptopril, psoralen+UVA (PUVA), furosemid, interlekin-2, interferon-gama, fenitoin, statinler, angiotensin reseptör antagonistleri, somatostatin ve glibenklamid gibi çok sayıda ilaç ile ilişkili olgu bildirilmiştir (118,122). Çocuklarda en sık etkenler infeksiyonlar, antibiyotikler (en sık penisilinler) ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır.

2.6.4 Klinik Bulgular

LAD oldukça geniş bir klinik spektruma sahiptir; başta DH olmak üzere, EEB, BP veya MMP'yi taklit eden klinik bulgularla seyredebilir (2). Eritemli veya normal deri zemininde veya ürtikeryal plak üzerinde yerleşen ve "inci dizisi" olarak da adlandırılan, anüler veya herpetiform desenler oluşturan vezikülobüllöz lezyonlar, LAD için karakteristiktir. Ayrıca, anüler ve polisiklik plaklar, kaşıntıya sekonder oluşan ekskoryasyonlar ve hemorajik krutlar da görülebilir. Bazen, BP'yi veya EEB'yi andırır tarzda, inflamatuvar veya normal deri zemininde yerleşen hemorajik büyük büllerle seyreder. Simetri gösteren lezyonlar, özellikle diz ve dirseklerin ekstansör yüzleri ile kalçaları tutma eğilimi gösterirler.

ÇKBH ise, aniden ortaya çıkan, normal deri veya ürtikeryal plak zemininde yerleşim gösteren, gergin vezikülobüllöz lezyonlarla seyreder. Özellikle genital bölge

civarında yerleşen lezyonlar, yüzü, gövdenin alt kısmını, alt ekstremiteleri ve saçlı deriyi de tutabilir ve gruplaşma eğilimi gösterirler. Eski lezyonların kenarında yeni veziküllerin ortaya çıkması ile, periferinde berrak içerikli vezikül veya büller bulunan, anüler veya polisiklik şekilli ürtikeryal papül ve plaklardan oluşan tipik lezyonlar, “inci dizisi” veya “mücevher kümesi” şeklinde tanımlanırlar. Bazen sağlam deri zemininde yerleşen büyük büller de görülebilir. Lezyonlara kaşıntı ve yanma yanında, ateş ve anoreksi gibi sistemik semptomlar da eşlik edebilir (123).

Hem erişkin başlangıçlı LAD’ın hem de ÇKBH’nin seyrinde, mukoza tutulumu görülebilir. Oral, oküler, nazal, farengeal, özefageal veya genital mukozalar tutulabilir. Mukoza tutulumunun spektrumu geniştir; asemptomatik oral mukoza tutulumundan, MMP’ye benzer şekilde oral, oküler veya diğer mukozaların tutulumuna kadar uzanır. Oral mukoza tutulumu sıklıkla, büllerin rüptürü ile oluşan ağrılı eroziv ve ülseratif lezyonlar şeklindedir; kronik deskuamatif jinjivit ise nadiren görülen bir tablodur (124).

2.6.5 Tanı

2.6.5.1 Histopatoloji

Histolojik bulgular spesifik değildir. Erken lezyondan yapılan rutin histopatolojik incelemede nötrofil içeren subepidermal bül formasyonu görülür. Süperfisyonel dermal vasküler yapılar etrafında orta şiddette lenfositik infiltrat izlenebilir. Bazen inflamatuvar infiltrat eozinofilleri de içerir fakat daha sık olarak subepidermal inflamasyonun major komponenti nötrofillerdir (125).

2.6.5.2 İmmünolojik İncelemeler

Sağlam deriden yapılan DİF’de tüm olgularda bazal membran zonunda lineer IgA bandı izlenir. Ayrıca IgG, IgM veya C3 görülebilir. İİF ile çocukların %80’inde erişkinlerin %30’unda IgA tipi anti-BMZ antikörler saptanır. Elektron mikroskopik incelemede bül formasyonu, lamina lüsida veya sublamina densada lokalizedir (126). Normal insan derisinin kullanıldığı indirekt salt-split immüno Floresan ile hedef antijenin lokalizasyonu hakkında daha fazla bilgi edinilebilir. Çoğu olguda antikörlerin epidermiste yoğunlaştığı görülür. Bu hemidesmozomlarda veya lamina lüsidanın üst kısmında bulunan bir antijen varlığını göstermektedir. Az sayıda olguda kombine form

görülürken, nadir olarak dermal yüzde antikor birikimi izlenir. Bu da lamina lusidanın alt kısmında veya dermal olarak yerleşmiş antijen varlığını desteklemektedir (126).

2.6.5.3 İmmüno blotting inceleme

İmmüno blotting çalışmalarda tespit edilen hedef antijenler epidermal veya dermal antijenler olabilir. LAD'da spesifik iki antijen bulunur. Bunlar; 285 kDa ve 97/120 kDa molekül ağırlığındaki proteinlerdir. Bunlar dışında BPAg1 ve BPAg2 ve Tip VII kollajen de hedef antijen olarak tespit edilebilmektedir (125).

2.6.6 Ayırıcı Tanı

LAD klinik olarak en çok DH ile karışır. Bazı hastalarda BP, MMP ve EEB'ye benzer bulgular izlenebilir. Çocuklarda başlangıç lezyonları büllöz impetigo ile karışabilir. Yine ÇKBH'de çocuklarda görülen DH ve BP'den ayırteilmelidir. DİF'de BMZ'de çoğunlukla IgG ve C3 olmaksızın lineer IgA depolanmasının görülmesi bu hastalıklardan ayırteilmesini sağlamaktadır (119).

2.6.7 Tedavi

LAD olan hastalar genellikle dapson ve sulfapiridine dramatik yanıt verirler. Klinik cevap 24-48 saatte ortaya çıkar. Dapson ilk tedavi seçeneğidir. Genellikle 50 mg/gün dozunda başlanıp, etkin doza erişinceye kadar bir-iki haftada bir 50 mg arttırılır. Bazı hastalarda, özellikle BP benzeri lezyonlarla seyredenlerde, bül formasyonunu kontrol altına almak için sistemik kortikosteroid gerekebilir (127).

Dapson tedavisini tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak sulfapiridin kullanılır. Başlangıç dozu 1000 mg/gün (500 mg/2x1) olup, hastalık kontrol altına alınıncaya kadar bir-iki haftada bir 1000 mg arttırılabilir. Tetrasiklin (2 gr/gün)-nikotinic asit (1,5 gr/gün) kombinasyonu etkili olabilir. Kolşisinin 1,5 mg/gün dozunda etkili olduğunu bildiren raporlar mevcuttur. Dirençli olgularda siklosporin kullanılabilir. Son çalışmalarda dapson, sistemik kortikosteroid ve sistemik antibiyotiklere dirençli olgularda İVİG kullanımının başarılı olduğu rapor edilmiştir (128).

ÇKBH ise kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır, çoğu olguda hastalık iki yıl içinde remisyona girer. LAD'da olduğu gibi dapson (0,5 mg/kg/gün) veya sulfapiridine dramatik cevap vardır, bazı hastalarda düşük doz kortikosteroid gerekebilir (82).

2.6.8 Prognoz

LAD çoğu hastada az sayıda remisyon epizodları ile yıllarca sürer. Bazen hastalarda klinik bulguların ve deride IgA depolanmasının kaybolması ile spontan remisyon görülebilir. Şiddetli mukozal tutulum ile seyreden olgularda oluşan sekeller hastaların yaşam kalitesini etkileyebilir (129).

2.7 Liken planus pemfigoides

2.7.1 Tanım

LPP; BP benzeri büllerin hem var olan liken planus (LP) papülleri üzerinde, hem de normal görünümlü deride ortaya çıkması ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır.

2.7.2 Tarihçe

İlk kez 1982 yılında Kaposi tarafından büllöz lezyonların eşlik ettiği LP tablosu tanımlanmış, daha sonra Schreiner tarafından bu klinik antite LP vezikülozis ve LPP olmak üzere ikiye ayrılmıştır (130,131).

2.7.3 Epidemiyoloji

LPP nadir görülen bir hastalık olup sınırlı sayıda vaka bildirilmiştir. Genellikle dördüncü ile beşinci dekada sıklıkla, BP'ye göre daha genç yaşlarda gözlenebilmektedir. Nadiren çocuklarda ve genç erişkinlerde de bildirilmiştir (132). Kadınlarda erkeklere göre daha sık gözlenmektedir. Çocukluk çağında ise erkeklerde daha sıklıkla ve lezyonlar palmoplantar yerleşimlidir (133).

2.7.4 Etiyopatogenezi

LPP'nin patogenezi henüz bilinmemektedir; ancak birtakım teoriler vardır. LP'de hasarlı bazal hücrelerin saklı antijen determinantlarını ortaya çıkarttığı veya bu hücrelerin antikor oluşumuna yol açan yeni antijenler yarattığı öne sürülmüştür (134). Genellikle idiyopatik olmakla birlikte literatürde hepatit B virüsü enfeksiyonu,

maliniteler, dar band UVB, PUVA ve bazı ilaçlarla ilişkili olarak ortaya çıkan LPP olguları bildirilmiştir (135). LPP oluşumunda suçlanan ilaçlar arasında sinnarizin, ramipril, kaptopril, simvastatin, furosemid, parasetamol, ibuprofen ve paroksetin bulunmaktadır (136). İlaçlar ile tetiklenen LPP'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı teoriler vardır. Son zamanlarda ortaya atılan “epitop yayılma” fenomeninin ilaçların neden olduğu otoantikor oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. İlaçlar bazal membranda bulunan keratinositlerde hasarlanma oluşturarak bazal membran zonu antijenlerinin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bunlara yönelik uyarılan otoantikor yanıtı büllöz lezyonlara ve BP benzeri immünofloresan paterni oluşumuna yol açmaktadır (137). Otoimmün hastalıkların hayvan modellerinde otoimmün cevabın hedefinin sabit kalmayıp aynı dokuda benzer ya da aynı proteinlere doğru genişleyebildiği gösterilmiştir. PUVA tedavisi sonrası LPP gelişen bir olguda patogenezi bu fenomen üzerinde durulmaktadır (136). Yayınlanan LPP'li olgularda IgG antikorlarının hemidesmozomlarda yerleşmiş ya 180 kDa pemfigoid antijene (BPAg2, tipXVII kollajen) ya 230 kDa pemfigoid antijene (BPAg1) ya da her ikisine karşı geliştiği gösterilmiştir (138,139). Bazı olgularda paraneoplastik pemfigusa benzer patern de gösterilmiştir (140). Davis ve ark. bildirdikleri iki olguda 180 kDa antijeniyle birlikte 200 kDa antijenine karşı gelişen IgG antikorları saptamışlardır (141).

2.7.5 Klinik Bulgular

Klinik olarak tipik LP lezyonları üzerinde ve/veya tutulmamış deri bölgelerinde gelişen gergin büllerle karakterizedir (56). Büller önceden var olan LP lezyonları üzerinden gelişebileceği gibi, önce bül oluşumu ardından LP lezyonlarının gelişimi de görülebilir. Yalnız oral lezyonlar, oral ve kutanöz lezyonlar veya sadece kutanöz lezyonlarla seyredabilen değişik klinik varyantlara sahiptir. En sık akral bölgeler tutulmaktadır. Oral mukozada ise en sık beyaz retiküler plaklar, erozyon ve bül gözlenmektedir. Nadir olarak göz, vulva, farinks tutulumu olabilir.

2.7.6 Tanı

LPP tanısı koymak için klinik, histopatolojik ve immünopatolojik değerlendirmelerin birlikte yapılması gerekmektedir. Histopatolojisi BP'de görülen

supepidermal ayrışma ve LP'de görülen dermal bant tarzı infiltrasyonla karakterizedir. DİF, BMZ boyunca IgG ve/veya C3 ile lineer, fibrinojen ile saçaklı depolanma gösterir.

2.7.7 Ayırıcı Tanı

LPP'nin klinik olarak ayırıcı tanısında büllöz LP, BP ve diğer büllöz hastalıkların göz önünde tutulması gerekmektedir. Bu hastalık büllöz LP'den klinik olarak sağlam deri üzerinden bül gelişimi yanında DİF'de BMZ boyunca lineer IgG ve/veya C3 depolanmasının görülmesi ile ayırt edilebilir. Klasik BP'de LP lezyonlarının görülmemesi, büllerin daha yoğun olarak gövdede görülmesi, seyrinin LPP'ye göre daha şiddetli olması ve nispeten daha yaşlı popülasyonu etkilemesi, ayrıca LPP'de görülen BMZ boyunca fibrinojende saçaklı depolanmanın izlenmemesi ayırıcı tanıda yardımcıdır (130).

2.7.8 Tedavi

Tedavi hastalığın yaygınlığına göre belirlenir. Topikal kortikosteroid tedavinin ilk basamağıdır. Yaygın LPP'nin tedavisinde sistemik kortikosteroidler en etkili tedavi seçeneğidir. Sistemik eritromisin, metotreksat, dapson, asitretin, azotiyopirin de tedavide kullanılan diğer ajanlardır (142). LPP'de prognoz iyi olup nüks oranı %20 civarındadır. Bu oran BP'ye kıyasla daha düşüktür.

2.8 Anti p200 pemfigoid

2.8.1 Tanım

Anti-p200 pemfigoid diğer adı ile anti-laminin gamma1 pemfigoid, DEB'in 200-kDa proteinine (p200) dolaşımdaki ve dokuya bağlı otoantikorlarla karakterize otoimmün subepidermal büllü bir hastalıktır. Bu DEB bileşeninin bazal keratinositlerin alttaki dermise yapışması için önemli olduğu düşünülmektedir. P200'ün tam kimliği bilinmemekle birlikte, BP180, BP230, laminin 1, 5 ve 6, $\alpha 6\beta 4$ integrin ve tip VII kolajeni içeren DEB'in tüm ana otoantijenlerinden immünolojik ve biyokimyasal olarak farklı olduğu gösterilmiştir.

2.8.2 Tarihçe

Anti p200 pemfigoid Zillikens ve ark. tarafından 1996'da tanımlanan subepidermal büllü bir hastalıktır (143). 2009 yılında Dainichi ve ark. 200 kDa proteinini laminin gamma1 olarak tanımlamış ve hastalığı anti-laminin gamma1 olarak adlandırmıştır (144).

2.8.3 Epidemiyoloji

Anti-p200 pemfigoid klinik olarak BP'yi taklit eder, ancak hastalar daha genç olma eğilimindedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür.

2.8.4 Etyopatogenezi

Anti-p200 pemfigoid ilk kez 1996'da DEB'in 200-kDa bileşenine karşı gelişmiş otoantikorlar ve nötrofilik inflamatuvar infiltratla karakterize subepidermal bir otoimmün büllöz hastalık olarak tanımlanmıştır (143). p200'ün bazal membranda lamina lüsida alt kısmında lokalize asidik nonkollajenöz bir glikoprotein olduğu bilinmesine karşın uzun süre orijini belirlenememiştir (145). Daha sonra hasta serumlarının lamina densa bileşeni olan laminin $\gamma 1$ ile reaksiyon vermesi ile p200'ün laminin $\gamma 1$ olabileceği düşünülmüş ve hastalığın anti-laminin $\gamma 1$ pemfigoid olarak isimlendirilmesi önerilmiştir (144). $\gamma 1$, hemidesmozomların dışında dermoepidermal adezyona katkı sağlayan bazal membranda bulunan laminin 311/321 ve 511 gibi laminin heterotrimerlerinin değişik formlarının bir bileşendiri. Alfa, β ve γ zincirlerinden oluşan laminin proteininin ∞ zincirinin globular kısmı ve $\gamma 1$ zincirinin karboksi ucu laminin-integrin moleküler etkileşiminden sorumludur. Laminin $\gamma 1$ 'in nidojen ile etkileşimi laminin $\gamma 1$ 'i bazal membrandaki tip IV kollajene bağlar. Anti-laminin $\gamma 1$ otoantikorlarının laminin-integrin etkileşimini değiştirdiği düşünülmektedir (144). Bu glikoprotein vücutta tüm bazal membranlarda eksprese edilmesine karşın anti-laminin $\gamma 1$ pemfigoidli hastalarda sadece deride büllerin oluşması laminin $\gamma 1$ proteininin karboksi ucuna lokalize epitopun organlar arasında yapısal farklılık göstermesine bağlanmaktadır. Anti-laminin $\gamma 1$ antikorlarının integrin sinyal yollarını aktive ederek nötrofiller için kemoatraktanların üretimine yol açabileceği düşünülmektedir (144). Anti-laminin $\gamma 1$ pemfigoidli hastaların yaklaşık %30'una psoriazise eşlik etmektedir (145). Psoriatik hastalarda laminin $\gamma 1$ ekspresyonundaki kalitatif veya kantitatif değişikliklerin ve integrin ekspresyonundaki değişikliklerin anti-laminin $\gamma 1$

otoantikörlerinin üretimi ile anti-laminin $\gamma 1$ pemfigoid gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir. Yine psoriasisde başta MMP-9 olmak üzere MMP'lerin laminini parçalayarak anti-laminin $\gamma 1$ otoantikörlerinin oluşumunu başlatabileceği düşünülmektedir (144).

2.8.5 Klinik Bulgular

Anti-p200 pemfigoidin klinik görünümü nonspesifiktir. BP, LAD, DH veya EEB ye benzeyebilir (146). BP'ye benzer tipi en yaygın görülenidir. Kaşıntılı ürtikeryal papül ve plaklar sıklıkla gövde ve ekstremitelerde görülür. DH'ye benzer tipte ekstansör bölgelerde kaşıntılı papüloveziküller görülür. Hastaların %20'sinde mukozal tutulum da görülebilir. İyileşirken sikatris bırakmaz ancak milyum oluşumu izlenebilir (145). Ayrıca hastaların %30'una psöriazis eşlik etmektedir.

2.8.6 Tanı

Anti-p200 pemfigoid tanısı histopatolojik analiz, DİF inceleme ve immüno serolojik testin bir kombinasyonuna dayanır. Tek başına histopatolojik analiz, anti-p200 pemfigoidinin diğer subepidermal büllü hastalıklardan ayırmasına izin vermez.

2.8.6.1 Histopatoloji

Histopatolojik incelemede dermoepidermal bölgede ayrışma, lenfosit, eozinofil ve nötrofilleri içeren bir inflamatuvar infiltrasyon gözlenirken, DİF'de dermoepidermal bölge boyunca lineer IgG ve C3 birikimi gibi BP'ye benzer bulgular görülmüştür (147). Elektron mikroskopunda lamina lusida-lamina densa arasında IgG birikimleri gösterilmiştir (148). Tek başına histopatoloji ile anti-p200 pemfigoid diğer pemfigoid hastalıklardan ayrılması mümkün değildir (149).

2.8.6.2 İmmünofloresan İnceleme

Perilezyonel cilt biyopsisinde DEB'de lineer IgG ve C3 birikimi gözlenir. Vodegel ve ark. DİF incelemede n tipi testere dişi patern olduğunu göstermişlerdir (150). 1M NaCl ile ayrıştırılan derinin immünofloresan incelemesinde dermal tarafta IgG otoantikörlerinin varlığı ve aynı zamanda bu otoantikörlerin immüno blot analizinde

200 kDa ağırlığındaki yeni bir antijenle reaktivitesi gözlenmiştir. Bazı hastalarda otoantikörlerin hem dermal hem de epidermal bölgede olduğu görülmüş, bu hastaların serumundan yapılan immünoblot analizde sadece p200 değil BP180 ve BP230'a karşı da reaktivite saptanmıştır.

2.8.7 Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda BP, EEB, MMP, DH ve dizhidrotik ekzema gibi hastalıklar akla gelmelidir.

2.8.8 Tedavi

Anti-p200 pemfigoid için standart bir tedavi tanımlanmamıştır (145). Çoğu hastada topikal kortikosteroidler uygulanmaktadır. Hastalık aktivitesinin yüksek olması durumunda dapson (1-1.5 mg/kg/gün), doksisisiklin, azatiyopirin veya siklosporin ile kombine sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Nadir olarak kolşisin, İVİG, ustekinumab da tedavide kullanılmıştır.

2.9 Büllöz SLE

2.9.1 Tanım

Büllöz SLE, subepidermal bölgede immünkompleks birikimi ve bu bölgede ayrışma ile karakterize büllöz bir dermatozdur. Bu tablo SLE'li hastaların %5'inden azında ortaya çıkmaktadır (151).

2.9.2 Tarihçe

İyi tanımlanmış ilk büllöz SLE olgusu 1982 yılında Hall ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Büllöz SLE için tanı kriterleri ilk olarak Camisa ve Sharma tarafından 1983 yılında önerilmiş ve salt split immünofloresan tekniklerin kullanıma girmesinden sonra da revize edilmiştir (152).

2.9.3 Epidemiyoloji

Büllöz SLE nadir görülen bir hastalıktır. Fransa'da yapılan bir çalışmada insidansı milyonda 0,2 olarak bildirilmiştir (153). Büllöz SLE tipik olarak genç erişkinleri etkilemektedir; yaşamın ikinci, üçüncü veya dördüncü dekadlarında görülür. Daha erken ve geç dönemlerde ortaya çıktığı bildirilen olgu raporları da bulunmaktadır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (152).

2.9.4 Etyopatogenezi

Etyopatogenezi başlıca rolü bazal membran zonunda ankorin fibrillerin yapısında bulunan tip VII kollajene karşı gelişmiş otoantikorlar oynamaktadır. Oluşan antikorlar IgG veya IgA tipindedir. İmmünokomplekslerin bağlanması veya kompleman aracılı mekanizma ile tip VII kollajenin hasara uğraması sonucu ankorin fibrillerin fonksiyonu bozulur ve bu süreç subepidermal ayrışma ile sonuçlanır. Büllöz SLE tip VII kollajene karşı otoimmünite ile ilişkili bir hastalık olarak karakterize edilmesine rağmen etyoloji ve otoimmünitede rol oynayan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. BMZ antijenlerine karşı otoimmünite gelişmesinde artmış riskin genetik predispozisyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında hem büllöz SLE hem de EEB'li hastalarda HLA-DR2 insidansında artış bulunmaktadır. Diğer taraftan T süpresör aktivitesinde azalma sonucu hiperreaktif B hücreleri tarafından çeşitli otoantikorların aşırı üretimi SLE'nin başlıca özelliklerindendir. Bu nedenle büllöz SLE'de tip VII kollajene karşı oluşmuş antikorların SLE'deki otoantikor profilinin bir parçası olduğu ileri sürülmüştür. Tip VII kollajene karşı otoantikorların büllöz erüpsiyonu olmayan SLE hastalarında da tespit edilmesi, büllöz SLE'nin ortaya çıkışında sadece otoantikorların sorumlu olmadığını; SLE'ye spesifik veya nonspesifik diğer faktörlerin de patogenezi de oynadıklarını düşündürmektedir (152).

2.9.5 Klinik Bulgular

SLE tanısı almış hastalarda akut başlangıçlı, generalize büllöz erüpsiyon şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar vücudun herhangi bir bölgesini etkileyebilmekle birlikte gövdenin üst kısımları, boyun, supraklaviküler ve aksiller bölgeler ve ekstremiteler proksimallerinde yerleşme eğilimindedir. Güneş gören bölgeler daha sık etkilenir fakat güneş görmeyen bölgeler ve mukozalar da tutulabilir. Primer deri lezyonları klinik

olarak normal görünümlü deri üzerinde veya inflame zeminde ortaya çıkan seröz veya hemorajik içerikli gergin veziküller veya büllerdir. Etkilenen alanlarda genellikle çok sayıda olan büller, hızla perifere genişler, birleşerek düzensiz şekilli figürler oluştururlar. Anuler eritematöz plaklar, ürtikeryal papüller ve hedef benzeri lezyonlar da görülebilir. Pruritus ve yanma hissi eşlik edebilir. Yüz sık tutulan bölgelerden biridir, önceden var olan malar eritem alanında küçük, gergin, tek veya multipl, herpetiform veziküller izlenir. Perioral bölge ve vermilyon tutulumu nadir değildir. Oral, nazal ve vulvar mukozalar sıklıkla etkilenir. İyileşen lezyonların yerinde hipopigmente ve daha nadir olarak hiperpigmente maküller kalır (154).

Büllöz SLE olguları, büllöz erüpsiyona ek olarak SLE ile ilişkili semptomlar verebilirler, bununla birlikte kütanöz lezyonların başlangıcı ve seyri sistemik tutulumun şiddetine paralellik göstermez. Bazı olgularda büllöz lezyonlar SLE alevlenmesi özellikle de lupus nefriti ile aynı zamanda ortaya çıkabilir. Hidralazin, penisilamin gibi bazı ilaçların tetiklediği olgular bildirilmiştir (152).

2.9.6 Tanı

Camisa ve Sharma tarafından 1983'te tanı için kriterleri önerilmiş, daha sonra bu kriterler revize edilmiştir (**Çizelge 2.3**). 1986'da 4.kriter Camisa ve Grimwood tarafından 1986 yılında 'İİF ile dolanan anti-BMZ antikorlarının negatif veya pozitifliği' şeklinde revize edilmiştir (156).

2.9.6.1 Histopatoloji

Subepidermal bül formasyonu ve DH'ye benzer papiller mikroabseler başlıca bulgulardır. Bül kavitesi çok sayıda nötrofil ile birlikte fibrin içerir (155). Dermal ödem ve süperfisyel ve orta dermisteki damarları çevreleyen nötrofil ve az sayıda eozinofil de içeren lenfosit ağırlıklı perivasküler inflamatuvar infiltrat izlenir. Bazı olgularda lökositoklastik vaskulit ve eritrosit ekstrasvazasyonu görülebilir. Primer lupus lezyonlarında tipik olarak bulunan epidermal atrofi, bazal hücre vakuolizasyonu ve BMZ kalınlaşması nadiren görülür. Büllöz SLE'yi diğer immünobüllöz hastalıklardan ayırmayı sağlayan histolojik bir bulgu da retiküler dermiste musin bulunmasıdır.

Çizelge 2.3 Büllöz SLE'de tanı kriterleri

1. Amerikan Romatoloji Birliği (ARA) kriterlerine uygun olarak konmuş SLE tanısı
2. Sadece güneş gören alanlarda lokalize olmayan vezikül ve bül oluşumu
3. Dermatitis herpetiformise benzer histopatoloji
4. İndirekt immüno Floresanda (İİF) bazal membran zonuna (BMZ) karşı oluşmuş dolanan antikor negatifliği*
5. Lezyonel veya perilezyonel deriden yapılan DİF incelemede BMZ’da lineer veya granüler IgG ve/veya IgM ve sıklıkla IgA depolanması; eğer lineer paternli immünglobulin depolanması varsa, bazal lamina altındaki immün reaktanları göstermek için immünoelektron mikroskopisi yapılmalıdır

*Dördüncü kriter Camisa ve Grimwood tarafından 1986 yılında ‘İİF ile dolanan antiBMZ antikorlarının negatif veya pozitifliği’ şeklinde revize edilmiştir (156).

2.9.6.2 İmmüno Floresan inceleme

DİF ile bazal membran zonunda IgG (IgA ve/veya IgM eşlik edebilir) ve C3 bantları görülür (157). İmmüno reaktan depolanması granüler (%60 olguda) veya lineer (%40 olguda) olmak üzere iki şekilde görülebilir. Bazı olgularda her iki patern aynı biyopsi materyalinde izlenebilir. İİF’de tip VII kollajene karşı oluşmuş dolanan anti-BMZ antikorları tespit edilebilir. Bu otoantikorların var olup olmamasına göre iki subtip tanımlanmıştır. Tip I bullöz SLE’de İİF pozitif, tip II’de negatiftir. Yapılan çalışmalarda DİF’de lineer paternli immün depolanma ile dolanan anti-BMZ otoantikor pozitifliği arasında bir korelasyon saptanmıştır (158). Salt split ile yapılan immüno Floresan incelemelerde genellikle dermal birikim izlenirken, bazı olgularda epidermal veya her iki yüzde de birikim görülebilir. İmmünoelektron mikroskopisinde dolanan IgG tipi antikorların lamina densanın altında kesintisiz yoğun bir band şeklinde

depolandığı gözlenir. İmmüno blotting ile tespit edilen antijen tip VII kollajenin 290 kDa ve 145 kDa ağırlığındaki proteinleridir (159).

2.9.7 Ayırıcı Tanı

Büllöz SLE klinik ve histopatolojik bulgularıyla BP, EEB, LAD, DH ve porfiria kutanea tarda ile karışabilmektedir. Hastalarda SLE tanı kriterlerinin bulunması ayırıcı tanı açısından önemlidir. Akut ve subakut kutanöz lupus eritematozus lezyonlarında olduğu gibi SLE spesifik lezyonlarda, ayrıca SLE'li hastalarda fotosensitivite ile ilişkili veya ilaca bağlı olarak vezikülobüllöz lezyonlar gelişebilir. Bül oluşumunun bazal tabakadaki şiddetli hasar nedeniyle bazal membrandan ayrılma sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir (160,161). Histopatoloji ve immüno patoloji büllöz SLE ile ayırıcı önemlidir. SLE'nin büllöz lezyonlarının histopatolojisinde üst dermiste şiddetli ödem ve bazal tabakada hidropik dejenerasyon izlenir. Bu değişikliklere dermal lenfositik infiltrasyon eşlik edebilir. DİF ile bazal membranda IgM ile birlikte IgG (IgA eşlik edebilir) ve C3 depolanması görülür. Tip VII kollajene karşı dolanan antikorlar saptanmaz (160).

2.9.8 Tedavi

Tedavide ilk tercih dapsondur. Büllöz SLE'yi EEB'den ayıran önemli bir bulgu da dapsona olan dramatik yanıttır. Genellikle düşük dozlarda (25-50 mg/gün) bile etkili olabilmektedir. Tedavi başladıktan sonra 24-48 saatte yeni bül oluşumu durur ve birkaç günde tam iyileşme görülür (158). DH'nin aksine sülfon tedavisinin kesilmesi her zaman relapsa neden olmaz. SLE'nin visseral bulgularını kontrol etmek için kullanılan yüksek doz sistemik kortikosteroidler ve immünsüpresifler çoğu zaman büllöz erüpsiyona etkili olmaz, bu durumda kortikosteroidlerle kombine dapson kullanımı gerekir. Dapsona cevapsız olgularda prednizon veya prednizon ve azatiyopirin kombinasyonu, antimalaryaller, siklofosfamid kullanılabilir. Metotreksatın tek başına etkin olduğu olgular bildirilmiştir. Büllöz erüpsiyon, SLE'nin sistemik tutulumu ne kadar şiddetli olursa olsun rekürrens olmaksızın genellikle bir yıl içinde tamamen geriler. (160)

2.10 Dermatitis Herpetiformis

2.10.1 Tanım

DH kronik, tekrarlayıcı, nadir görülen bir hastalıktır. Hastalık her yaşta görülmekle birlikte genellikle 20-40 yaşları arasında başlar. Kaşıntılı, eritemli papüler, veziküler, büllöz veya ürtikeryal semptomlarla karakterizedir.

2.10.2 Tarihçe

DH ilk olarak 1884 yılında Louis Duhring tarafından tanımlanmış, bundan birkaç yıl sonra Louis Brocq hastalığın tanımına yeni bulgular eklemiştir. 1940 yılında Costello DH tedavisinde sülfonların yararını göstermiştir. Marks ve ark. 1966'da DH'nin gluten enteropatisi ile ilişkisini tanımlamışlar, daha sonra Fry ve ark. glutensiz diyetin kutanöz lezyonlarda iyileşme sağladığını ortaya koymuşlardır (162).

2.10.3 Etyopatogenez

DH'nin herediter bir hastalık olduğuna dair doğrudan bir kanıt bulunmamakla birlikte, güçlü HLA predispozisyonu gözlenmektedir. Hastaların %75'inin HLA-A1, %88'inin HLA-B8, %95'inin HLA-DR3 taşıdıkları gösterilmiştir. Aynı HLA profilleri çölyak hastalığı ile de ilişkilidir ve DH'li hastaların çoğunda gluten enteropatisi bulunmaktadır. Buna rağmen hastaların sadece %10'unda gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar. Hastaların %25'inde malabsorbsiyon bulguları ve %60-70'inde villüs atrofi izlenmektedir (163).

DİF' de deride immünoreaktanların saptanması DH patogenezinde immünolojik mekanizmanın rolünü desteklemektedir. Karakteristik bulgu papiller dermiste granüler IgA depolanmasıdır (162). DH'de bulunan otoantikorların çoğunluğu IgA tipindedir, ayrıca IgM, IgG ve C3'te bulunabilir (164). Hedef antijenler doku transglutaminazı, gliadin ve retikulindir (163). Chorzelski ve ark. 1983'te DH'li hastalarının %52-100'ünde; şiddetli gluten enteropatisi ve daha çok çölyak hastalığında pozitif olan düz kas endomisyumuna karşı gelişmiş dolanan IgA tipi antikorların varlığını rapor etmişlerdir. Dieterich ve ark. DH ve çölyak hastalarında doku transglutaminazı tanımlamışlar, son olarak da Sardy ve ark. epidermal transglutaminazın DH'li hastalarda başlıca otoantijen olduğunu ortaya koymuşlardır (162). Anti-endomisyal antikorları ince bağırsak patolojisini göstermede sensitif ve spesifik bir belirteç (>%80 sensitif, %100

spesifik) olarak kabul edilmektedir. Gliadini metabolize eden bir enzim olan doku transglutaminazına karşı gelişmiş anti-transglutaminaz antikorların, DH ve/veya çölyak hastalığı için %97- 100 spesifik, %90 sensitif olduğu bildirilmektedir (165).

Deride IgA depolanması gluten bağımlıdır ve gluten diyetten çıkarıldıktan sonra yavaşça kaybolur. Glutene bağlı IgA depolanmasının mekanizması bilinmemektedir (154). Ayrıca derideki IgA depozitlerinin bül formasyonunun patofizyolojisindeki rolü de bilinmemektedir. Sadece lezyonlu bölgede değil, tüm deride IgA ve kompleman bulunması, lezyonların ortaya çıkışında, IgA birikimi yanında ek faktörlere de ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu ek faktörlerle birlikte IgA'nın komplemanı alternatif yoldan aktive ederek nötrofil kemotaksisine neden olduğu ve nötrofillerin salgıladıkları enzim ve sitokinler sonucu doku hasarı olduğu düşünülmektedir (164). Hem lezyonlu hem de perilezyonel deride papiller dermiste C3 birikimi gösterilmiştir. Properdin ve faktör B bulunabilir ve komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunu destekler. Benzer bölgelerde C5 ve fibrin sıklıkla izlenir. C5a nötrofiller için güçlü kemotaktik özellik gösterir ve bunun papiller uçlardaki inflamatuvar değişikliklere katkıda bulunduğu düşünülmektedir. DH'de bazal membrana karşı oluşmuş otoantikor tespit edilmez

2.10.4 Klinik Bulgular

DH'nin klinik bulguları çok değişken olabilmektedir. Erüpsiyon simetrik yerleşimli, eritematöz, ürtikeryal, papüler, veziküler veya büllöz olabilen polimorfik lezyonlarla karakterizedir. Başlangıç akut olabilir ve kaşıntı genellikle ilk ortaya çıkan ve başlıca semptomdur. Erken lezyonlar eritemli papüller, ürtikeryal plaklar veya çok hızlı ekskoriye olduklarından nadiren sağlam görülebilen küçük vezikül gruplarıdır. Veziküller genellikle eritemli plaklar üzerinde grube olarak yerleşirler, nadiren 1-2 cm boyutunda büller görülebilir. Büller özellikle süpresif tedavi kesildikten sonra ortaya çıkan relapslar sırasında daha sık gözlenebilmektedir. Bül olmaksızın eritemli papüller nadir değildir ve bazen likenifiye ekzematöz değişiklikler izlenebilir (82,126). Lezyonların dağılımı karakteristiktir. En sık tutulan alanlar, ekstremitte ekstansör yüzleri, özellikle diz, dirsek ve kalçalardır. Yüz, saçlı deri, ense, omuzlar ve aksiller bölgeler de sıklıkla tutulur. El parmaklarının volar yüzlerinde ve avuç içinde lineer peteşiyal lezyonlar ve hemorajik veziküller izlenebilir. Lezyonlar hipo-hiperpigmentasyon bırakarak geriler (166). Mukozal tutulum nadirdir (127). Çocukluk

çağında DH nadirdir, immünofloresan incelemeler rutine girmeden önce LAD veya ÇKBH ile karıştığı için gerçek prevalans ve insidans bilinmemektedir. Sıklıkla 2-7 yaşları arasında ortaya çıkmakla birlikte 10 aylık bir bebekte de bildirilmiştir. Klinik bulgular erişkin tip ile benzerdir. Tipik lezyonlar diz, dirsek, kalça, omuzlar gibi ekstansör yüzlerde, saçlı deri ve ensede simetrik yerleşimli eritematöz papül ve veziküllerdir. Şiddetli kaşıntı nedeniyle vezikül olmaksızın sadece ekskorye papüller görülebilir. Palmar alanlarda büller ve kahverengi, hemorajik, purpurik maküller erişkinlerden daha sıktır. Oral mukoza tutulumu nadirdir. Histolojik ve immünofloresan bulguları benzer olup, HLA-B8, HLA-DR3 daha yüksek oranlarda pozitifdir. Her ne kadar gastrointestinal semptomlar nadir olsa da DH'li çocukların %89'unda jejunal villüs atrofisi saptanmaktadır (166). Tahıllarda bulunan protein olan gluten hastalık alevlenmelerini provoke eder. Jejunumda villöz atrofi ve ince bağırsakta inflamasyon ortaya çıkar. Oral iyodürler de alevlenmelere neden olabilir (82).

2.10.5 Tanı

2.10.5.1 Histopatoloji

DH'nin klasik histopatolojik bulguları subepidermal bül formasyonu ve en karakteristik bulgu olan papiller nötrofilik mikroabselerdir. Subpapiller dermiste izlenen inflamatuvar infiltrat çok sayıda nötrofil içerir, ama az sayıda eozinofil de bulunur. (126) Erken lezyonlarda dermal papillalarda nötrofil birikimi (mikroabseler) ve papiller uçlarda epidermisten ayrılma gözlenir. Ek olarak üst ve orta dermisteki vasküler yapılar az sayıda nötrofil ve eozinofil de içeren lenfositik infiltrat ile çevrelenmiştir. Lenfositik infiltrasyona sıklıkla fibrozis ve dermal papillalarda kapiller dilatasyon eşlik eder. Aktif deri lezyonları olan DH'li hastalarda dolanan nötrofiller daha yüksek seviyelerde CD11b içermektedir ve IgA bağlama yeteneklerinde artış mevcuttur (167). Bu bulgularla erken lezyonların, LAD, ÇKBH, büllöz SLE, BP veya EEB'nin nötrofilden zengin olan formundaki lezyonlardan ayrılması zor, hatta imkansız olabilmektedir (166). Eskimiş lezyonlarda subepidermal vezikül formasyonu gözlenir ve BP, eritema multiforme, büllöz ilaç erüpsiyonları ve PG gibi diğer subepidermal büllöz erüpsiyonlardan ayırtetmek mümkün değildir. Bu nedenle kesin tanı için immünofloresan incelemeler gereklidir.

2.10.5.2 İmmünolojik İnceleme

Sağlam deriden yapılan DİF’de DEB’de C3 ile birlikte veya yalnız granüler IgA birikimi izlenir. Birikim dermal papillalarda belirgindir. IgA ile birlikte IgG ve IgM birikimleri de gözlenebilir. Elektron mikroskopisinde bül formasyonu subepidermaldır ve bazal lamina altında izlenebilir. Lezyonlarda bazal lamina parçalanmış ve kaybolmuştur. Bununla beraber perilezyonel deride bazal lamina kalınlaşmış ve ikiye katlanmış olarak izlenir. Bazal hücrelerde sitoliz görülür ama bu değişiklikler muhtemelen inflamatuvar hücrelerin etkilerine sekonder oluşmaktadır (154). Büllöz lezyonlardan yapılan biyopsilerin immünoelektron mikroskopisinde bül formasyonunun lamina densa üzerinde lamina lüsida da bulunduğu gözlenir (164). İİF genellikle negatiftir, nadiren pozitiflik gösterebilir (128). İmmünoblotting negatiftir. ELİSA ile dolanan IgA tipinde anti-transglutaminaz antikorları saptanabilir.

2.10.6 Ayırıcı Tanı

Klinik olarak LAD’dan ayırmak genellikle olanaksızdır. Ayırıcı tanıda düşünülecek diğer hastalıklar BP, büllöz eritema multiforme, skabiyes, kontakt dermatit, atopik dermatit, numuler ekzema, nörotik ekskoriyasyonlar ve ÇKBH’dır. DİF’de dermal papillalarda granüler paternli IgA birikimi DH için spesifiktir. (126)

2.10.7 Tedavi

Başlıca kullanılan ilaçlar dapson ve sulfapiridindir. DH lezyonları dapsona dramatik yanıt vermektedir. Dapson dozu 50-300 mg/gün arasında değişir. Genellikle 100 mg/gün dozunda başlanır ve etkin doza ulaşıncaya kadar arttırılır. Lezyonlar tedavinin ikinci gününde gerilemeye başlar ve genellikle bir hafta içinde tamamen kaybolur. İyi bir cevap alındığında, rekürrens ve semptomlara neden olmayan en düşük doza indirilir. Dapson aniden kesilirse, sıklıkla BP’ye benzer geniş, gergin büller ortaya çıkar. Tedaviye bağlı hemolitik anemi, lökopeni, methemoglobinemi ve periferik nöropati görülebilir. Baş ağrısı sık görülen bir yan etkidir, hepatit, dapson sendromu (lenfadenopati, eozinofili, hepatit ve raş) ve agranülositoz ciddi komplikasyonlardır. Akut hemolitik anemi glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (GDPD) eksikliği olanlarda görülür, bunun için tedavi öncesi G6PD seviyesine bakılmalıdır. Dört hafta boyunca haftada bir, takip eden üç ayda aylık ve daha sonra iki ayda bir kan sayımı yapılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon testleri tedavinin ilk dört ayında ayda bir, daha sonra hematolojik tetkiklerle birlikte iki ayda bir izlenmelidir. Agranülositoz nadirdir, tipik olarak ilaç tedavisinin başlangıcının 1.-3. aylarında ortaya çıkar. Boğaz ağrısı, aftöz stomatit veya infeksiyon başlangıcı şeklinde gözlenir. Yaşlılarda agranülositoz riski daha yüksektir. Şiddetli ilaç erüpsiyonları (SJS, TEN gibi) rapor edilmiştir. Çoğu komplikasyon tedavinin ilk üç ayında ortaya çıkmaktadır. Dapson kullanılmadığı durumlarda alternatif olarak sulfapridin kullanılır. Test dozundan sonra (0.5 gr) sulfapiridin 0.5grX4 şeklinde verilir. Gerekirse doz arttırılır. Genellikle iyi bir kontrol için 1- 4 gr/gün gereklidir. Gastrointestinal intolerans dozu sınırlayabilir. Dapson ile benzer yan etki profiline sahiptir, fakat kutanöz allerjik reaksiyonlar, hepatit veya agranülositoz daha siktir. Tetrasiklin-nikotinic asit kombinasyonu, kolşisin, kolestiramin ve heparin bazı olgularda etkili olabilmektedir. Hastalar glutensiz diyetle alınmalıdır. Diyetle tam olarak uyan hastaların zamanla ilaç tedavisine ihtiyaçları azalır, hatta tamamen kesilebilir (164).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine yeni başvuran veya takipli; klinik, histolojik ve immüno Floresan ve/veya ELİSA yöntemleriyle BP (20), EEB (5) tanısı alan sistemik tedavi kullanmamış veya tedavi alırken relaps gelişen 25 hasta dahil edilmiştir. 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 20 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan gönüllü hasta ve kontrol grubundan

aydınlatılmış onam alınmıştır. Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, histopatoloji, DİF ve İİF bulguları hasta formlarına kaydedilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edildiği dönemdeki ABSİS değerleri hesaplanmış, kutanöz ve mukozal tutulumları değerlendirilmiştir. Yine bu dönemde alınan periferik venöz kan örneklerinde ELİSA (EUROIMMUN®, Lübek, Almanya) testi ile saptanan anti-BP180 ve Tip VII kollagen antikör düzeyleri formlara kaydedilmiştir. Hastalardan, hastalığın tanısını koymak veya takip amacıyla ELİSA testi için alınan periferik venöz kan örnekleri santrifüj edilerek serumun bir kısmı -24 °C de muhafaza edilmiş ve yeterli hasta sayısına ulaşıldığında serumdaki otoantikörleri saptamak amacıyla EUROIMMUN (Dermatology Mosaic 11) mozaik tabanlı İİF BİYOÇİP ve Tip VII kollagen İİF BİYOÇİP çalışılmıştır. 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 BİYOÇİP (Dermatology Mosaic 11), EUROIMMUN Tip VII kollagen İİF ve ELİSA ile çalışılmıştır. Test sonuçları hasta takip formlarına kaydedilmiştir.

3.2 Mozaik Tabanlı İİF BİYOÇİP Yöntemi

BİYOÇİP yöntemiyle birden fazla antikör spesifik antijenik substrat kullanılarak OBH’de tanıya ulaşmak amaçlanmaktadır. Standart boyuttaki bu çalışmada kullandığımız ilk slaytta (Dermatology Mosaic 11) beş inkübasyon alanı (her bir inkübasyon alanı 1 hastaya ait), her inkübasyon alanında substrat olarak on bir farklı antijenik yapı bulunmaktadır. Bunlar maymun özefagusu kesiti, sıçan mesanesi kesiti, maymun karaciğeri kesiti, 1 mol/L NaCl’de ayrıştırılmış insan derisi kesiti, Dsg1, Dsg3 ve BP230 globüler C-terminal domaini aktarılmış HEK293 hücreleri, Hep-2, EU 90, gliadin (GAF-3X) ve rekombinant tetramerik BP180 NC16A antijen spotlarıdır. Diğer kullandığımız slaytta (Tip VII kollajen) ise 5 inkübasyon alanı ve her substrat alanında iki farklı antijenik yapı bulunmaktadır. Bunlar Tip VII kollajen NC1 domaini aktarılmış HEK293 hücreleri ve EU90’dır (**Şekil 3.1**). Alınan hasta serumları 1/10 dilüe edilerek 30 dakika oda sıcaklığında substratlarla inkübe edilmiş (**Şekil 3.2**) ve hasta serumundaki antikörlerin BİYOÇİP’te bulunan antijenlere bağlanmasını sağlayan bu ilk inkübasyon sonrası PBS-Tween ile 5 dakikalık yıkama işlemi uygulanmıştır (**Şekil 3.3**). Floresan

işaretili anti-human antikorlarla yapılan 30 dakikalık ikinci inkübasyon oda sıcaklığında karanlık ortamda yapılmıştır (Şekil 3.4). Sonrasında 5 dakika yıkama uygulanan slaytlar immünofloresan mikroskobunda değerlendirilmiştir. Alınan aynı hasta serumları yine aynı yöntemle anti-kollajen tip VII İİF BİYOÇİP ile de değerlendirilmiştir. Bu slaytlardaki inkübasyon alanlarında ise 2 antijenik yapı bulunmaktadır. Bunlar kollajen tip VII ve EU90'dır. Değerlendiren araştırmacı hastaların tanısı hakkında, değerlendirilen BİYOÇİP'in hasta serumuyla mı yoksa kontrol grubu serumuyla mı inkübe edildiği konusunda bilgilendirilmemiş (tek kör), hasta ve sağlıklı gönüllü katılımcı serumları pozitif kontrollerle karşılaştırılarak aynı slayt üzerinde değerlendirilmiştir.



Şekil 3.1 Mozaik tabanlı İİF BİYOÇİP slaytları (EUROIMMUN-Mozaik 11 ve Tip VII Kollajen)





Şekil 3.2 Hasta serumlarının dilüsyonu (a) ve substratlarla inkübasyonu (b).



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



Şekil 3.4 Floresan işaretli anti-human antikorlarla yapılan ikinci inkübasyon.

3.3. ELİSA Testi

Kontrol grubundan alınan kan örneklerinin serumu ayrıştırılarak, çalışma gününe kadar -24 °C’de saklandı. Çalışma gününde serum örnekleri çözündürüldü ve üretici firmanın (EUROIMMUN®, Lübek, Almanya) önerileri doğrultusunda mikrokuyu ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Hastaların serum örnekleri ise yeterli hasta sayısına ulaşıldığında yukarıda belirtildiği şekilde çalışıldı. Tip VII kollajen ve *Escherichia coli*’de eksprese olan NC16A domaininin (BP180) immünojenik tetrameri ile kaplı ELİSA pleytleri kullanıldı. Her bir test için 2, 20 ve 200 RU/mL konsantrasyonunda analit içeren üç farklı kalibratör ve pozitif – negatif kontrol kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu örneklerinin tamamı, çalışma öncesinde, kit içerisinde sunulan dilüsyon tamponu ile 1/101 oranında sulandırıldı. Prosedür sonunda absorbens değerleri, 620 nm dalga boyu referans olarak kullanılarak 450 nm dalga boyunda elde edildi. Hasta ve kontrol grubu örneklerindeki analit konsantrasyonları, kalibratörlerce oluşturulan eğri kullanılarak, RU/mL cinsinden hesaplandı. 20 RU/mL altındaki konsantrasyonlar negatif olarak kabul edildi.

3.4 İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Versiyon 24.0) paket programı kullanılarak yapılmıştır. BİYOÇİP yönteminin tanı değeri altın standart kabul edilen immünofloresan ve/veya ELİSA testi sonuçları ile karşılaştırılmış geçerlilik için

sensitivite (duyarlılık) ve spesifisite (seçicilik-özgüllük) değerleri hesaplanmıştır. Sensitivite; referans teste göre pozitif olguların BİYOÇİP yöntemi ile belirlenen test sonucunda pozitif bulunma yüzdesi ve spesifisite; referans teste göre negatif olguların BİYOÇİP yöntemi ile belirlenen test sonucunda da negatif olarak bulunma yüzdesi olarak tanımlanmıştır. İki tanı yönteminin birbiri ile tutarlılığı (consistency, agreement) ölçülürken kappa değeri hesaplanmıştır. Tutarlılık; her iki tanı yönteminin de pozitif veya her iki tanı yönteminin de negatif kararı vermiş olduğu olgu sayısının toplam olgu sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir. Kappa; gözlenen tutarlılıktan şansa bağlı tutarlılığın arındırılması ile elde edilmiştir. Aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır;

$$\text{Kappa} = (\text{Gözlenen Tutarlılık} - \text{Şansa bağlı Tutarlılık}) / (1 - \text{Şansa bağlı Tutarlılık})$$

Sonuçlar **Ortalama ± Standart Sapma** şeklinde ifade edilmiştir. Bütün analizlerde **p<0,05**'i sağlayan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 BP grubu verileri

Çalışmaya 18 yeni tanı 2 relaps olmak üzere 20 BP hastası dahil edildi. Hastaların 10'u erkek, 10'u kadındı ve yaş aralığı 36-94, yaş ortalaması 73.50 ± 16.46 saptandı. Kontrol grubunda ise 13 erkek ve 7 kadın mevcuttu. Yaş aralığı 27-84, yaş ortalaması 60.85 ± 16.36 olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen BP hastalarının ortalama hastalık süresi 7.5 ay olarak hesaplandı, relaps hastalarında ise hastalık süresi 3 yıl idi. Hastalığın başlangıç yaşı 72.40 ± 16.66 ve hastaların ortalama ABSİS değeri 28.90 ± 10.86 olarak hesaplandı. Hastaların %85'inde çalışmaya dahil edildiğinde 10 ve üzerinde bül ve/veya erozyon mevcuttu. 3 hastada belirgin mukozal tutulum gözlemlendi. Bu hastalarda oral mukoza tutulumu mevcuttu (**Çizelge 4.1**).

Çizelge 4.1 BP ve kontrol grubu hastalarının demografik ve klinik verileri.

Özellik	BP	Kontrol grubu
Cinsiyet		
Erkek	10	13
Kadın	10	7
Yaş ortalaması	73.50 ± 16.46	60.85 ± 16.36
Klinik		
Yeni tanı	18	-
Relaps	2	-
Hastalık süresi ortalaması		
Yeni tanı	7,5 ay	-
Relaps	3 yıl	-
ABSİS ortalaması	28.90 ± 10.86	-
Bül ve/veya erozyon sayısı		
0-2 adet	0	-
3-5 adet	0	-
6-10 adet	3	-
10 adet üzeri	17	-
Mukozal tutulum (n)		
Oral	3	-
Nazal	0	-
Konjunktival	0	-
Genital	0	-
Anal	0	-

Bu çalışmaya dahil edilen klinik, histolojik ve immünofloresan ve/veya ELİSA yöntemleriyle BP tanısı konulmuş 20 hastanın 18'ine BİYOÇİP yöntemi ile de aynı tanı konuldu. Kontrol grubundaki 20 hastanın 1 tanesine ise BİYOÇİP yöntemi ile BP tanısı konuldu (yanlış pozitiflik %5.0). EUROIMMUN mozaik tabanlı İİF BİYOÇİP yönteminin BP tanısı koymada sensitivitesi ve spesifisitesi sırasıyla %90 ve %95 olarak saptandı (Çizelge 4.2, Şekil 4.1).

Çizelge 4.2 BP tanısında BİYOÇİP yönteminin değeri

BİYOÇİP testine göre BP tanısı*	Referans yöntemlere göre BP tanısı**				Toplam	
	Pozitif	%	Negatif	%	N	%
Pozitif	18	90	1	5	19	47.5
Negatif	2	10	19	95	21	52.5
Toplam	20	100	20	100	40	100.0

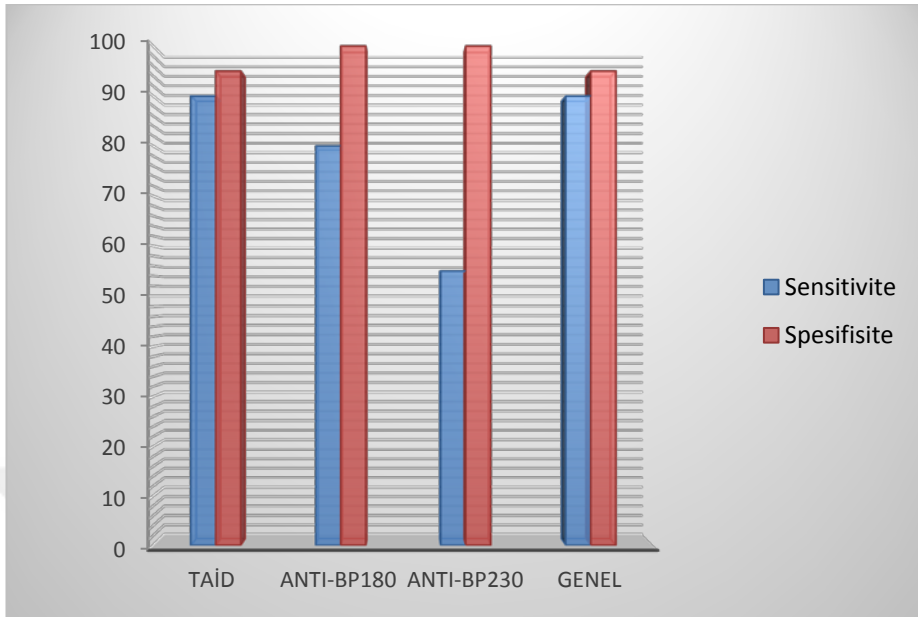
* BİYOÇİP yöntemi ile TAİD'de sadece epidermal veya hem epidermal hem de dermal tarafta immünoreaktan birikimi ve/veya anti-BP180 ve/veya anti-BP230 otoantikörlerin saptanması olarak tanımlanmıştır.

**DİF'de BMZ'de lineer immünoreaktan birikimi ve/veya ELİSA testinde anti-BP180 otoantikörlerinin saptanması olarak tanımlanmıştır.

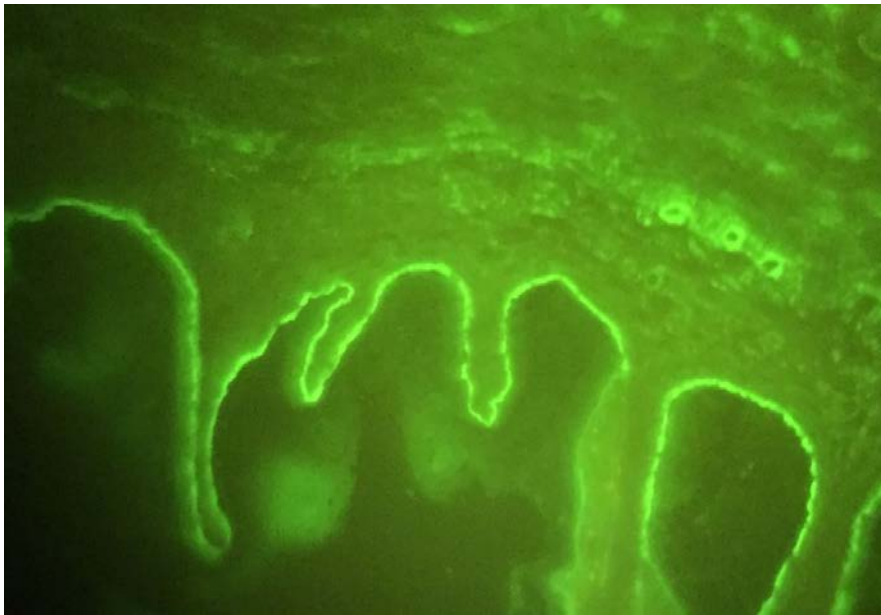
Sensitivite = 0.90; Spesifisite = 0.95

BP tanısında altın standart testlerden olan DİF, 20 hastanın 18'ine uygulandı. Hastaların 9 tanesinde DİF'de BMZ boyunca lineer immünoreaktan depolanması gözlemlendi. Dış merkezde alınan biyopsi sonucu BP ile uyumlu gelip kliniğimize yönlendirilen hastalardan DİF için tekrar biyopsi yapılmayıp ELİSA ile tanı doğrulandığından BP hastalarının 2'sinin DİF tetkiki yapılmadı. BİYOÇİP yöntemindeki TAİD kesitindeki pozitiflik ise 20 hastanın 18'inde saptandı, hastaların hepsinde sadece epidermal depolanma gözlemlendi (Şekil 4.2). Kontrol grubundaki 1 hastada, BİYOÇİP yöntemindeki TAİD kesitinde epidermal alanda immünoreaktan birikimi gözlemlendi BP tanısında BİYOÇİP yöntemi ile TAİD'in sensitivitesi %90 spesifisitesi %95 olarak hesaplandı.

Şekil 4.1 BİYOÇİP yönteminin TAİD, anti-BP180 ve anti-BP230 pozitifliği ile BP tanısı koymadaki sensitivite ve spesifisitesi.

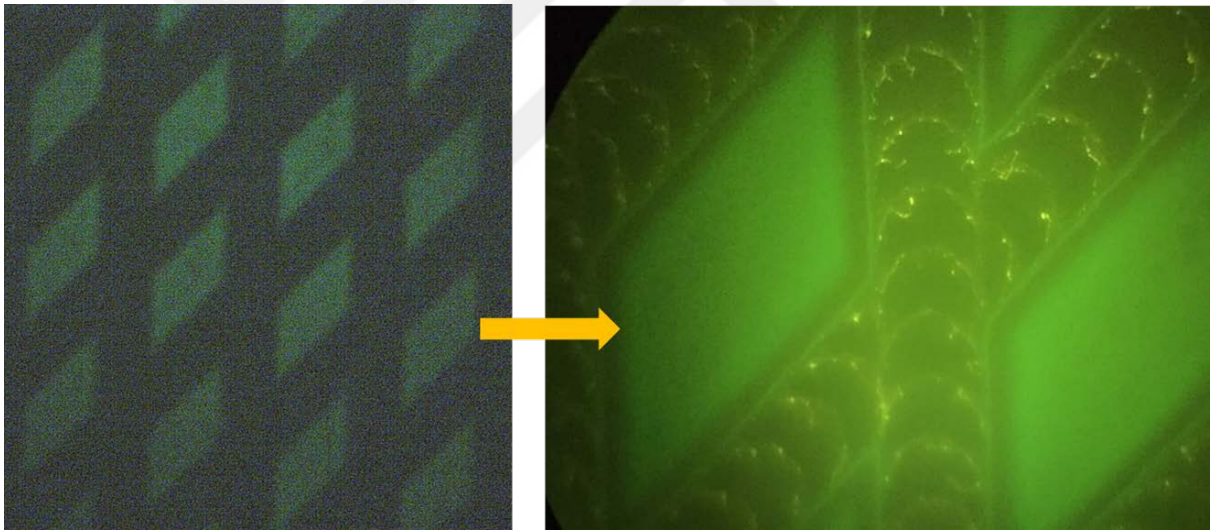


TAİD; BİYOÇİP yöntemi ile TAİD pozitifliği, Anti-BP180; BİYOÇİP yöntemi ile anti-BP180 pozitifliği, Anti-BP230; BİYOÇİP yöntemi anti-BP230 pozitifliği, Genel; BİYOÇİP yöntemi ile TAİD ve/veya anti-BP180 ve/veya anti-BP230 pozitifliği.



Şekil 4.2 Epidermal lineer BMZ depolanması

BP tanısında altın standart testlerden olan ELİSA testi ise BP hastalarının (n:20) ve kontrol grubunun (n:20) tamamına uygulandı, kontrol grubunun tamamında anti-BP180 otoantikorları negatif iken BP hastalarının 18'inde anti-BP180 otoantikor pozitifliği saptandı. BP hastalarının ve kontrol grubunun tamamına uygulanan BİYOÇİP yönteminde ise BP hastalarının 16'sında anti-BP180, 11'inde anti-BP230 pozitifliği saptandı (**Şekil 4.3**). Kontrol grubunun tamamında anti-BP230 negatifti. İki hastada BİYOÇİP yönteminde anti-BP180 negatif olup, anti-BP230 pozitifliği mevcuttu. BP hastalarında bu yeni testin sensitivitesi ve spesifitesi anti-BP180 otoantikorlarını saptamada sırasıyla %80 ve %100 ve anti-BP230 otoantikorlarını saptamada sırasıyla %55 ve %100 olarak saptandı. Anti-BP180 otoantikorlarını saptamada ELİSA ve BİYOÇİP yöntemleri birbirleri ile uyumlu bulundu, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (**Çizelge 4.3**).



Şekil 4.3 Anti-BP180 pozitifliği

Çizelge 4.3 BP ve kontrol grubunda anti-BP180 otoantikörlerini saptamada ELİSA ve BİYOÇİP yönteminin uyumu.

	BİYOÇİP-anti-BP180**		
ELİSA-anti-BP180*	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	16	2	18
Negatif	0	22	22
Toplam	16	24	40

* ELİSA testi ile anti-BP180 otoantikörlerinin tespiti.

** BİYOÇİP yöntemi ile anti-BP180 otoantikörlerinin tespiti

Agreement =0.95; Kappa = 0.67; p<0.01

4.2 EEB grubu verileri

Çalışmaya 3 yeni tanı, 2 relaps olmak üzere toplam 5 EEB hastası dahil edildi. EEB hastalarının 3'ü kadın 2'si erkekti ve yaş aralığı 28-73, yaş ortalaması $56,80 \pm 17,74$ saptandı. Çalışmaya dahil edilen yeni tanı EEB hastalarının ortalama hastalık süresi 3.5 ay olarak hesaplandı, relaps hastalarında ise hastalık süresi 6 yıl 1 ay idi. Hastalığın başlangıç yaşı 72.40 ± 16.66 ve hastaların ortalama ABSİS değeri 28.90 ± 10.86 olarak hesaplandı. Kontrol grubu BP grubu ile ortak alındı (**Çizelge 4.4**).

Çizelge 4.4. EEB hastalarının karakteristikleri

Cinsiyet	Yaş	ABSİS	Tip VII Kollajen (ELISA)	BİYOÇİP
K	28	12	70.5	+
E	73	42	24.48	+
E	54	45	197.23	+
K	69	15	25.23	-
K	60	14	49.21	-

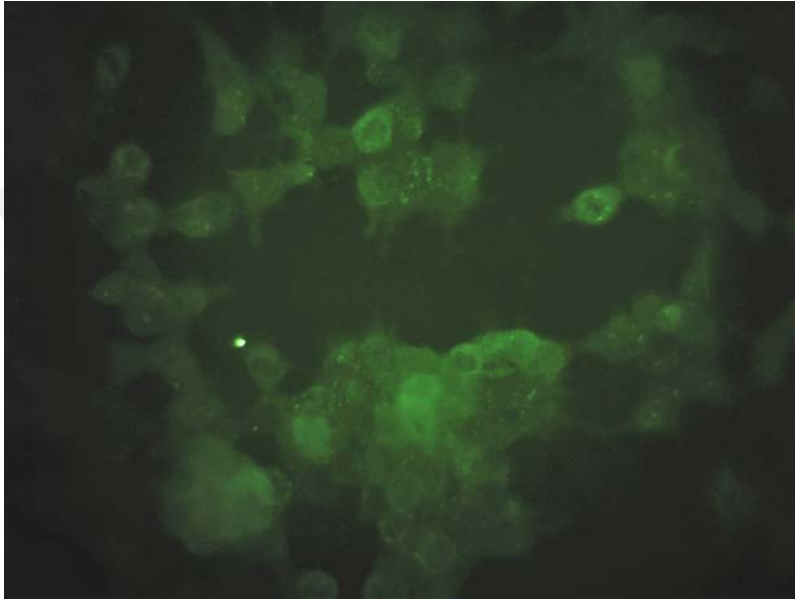
B

u
çalı
şma
ya
dahi

İl edilen klinik, histolojik ve immüno Floresan ve/veya ELİSA yöntemleriyle EEB tanısı konan 5 hastanın 3'üne BİYOÇİP yöntemi ile de aynı tanı konuldu (**Şekil 4.4**). Kontrol

grubundaki 20 hastanın 1 tanesine ise BİYOÇİP yöntemi ile EEB tanısı konuldu (yanlış pozitiflik %5.0).

EEB tanısında altın standart testlerden olan ELİSA testi ise EEB hastalarının (n:5) ve kontrol grubunun (n:20) tamamına uygulandı, kontrol grubunda bir hastada anti-tip VII kollajen pozitifliği saptandı. EEB hastalarının tamamında anti-tip VII kollajen antikor pozitifliği saptandı.



Şekil 4.4 Kollajen tip VII' ye karşı pozitif reaksiyon

5.TARTIŞMA

Subepidermal OBH tanısındaki değerini ortaya koymaya yönelik çalışmamızda İİF mozaik tabanlı BİYOÇİP yöntemi özellikle BP tanısını koymada oldukça yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip bulunmuştur.

OBH nadir görülmekle birlikte yaşamı tehdit edebilen veya şiddetli morbiditeye neden olabilen hastalıklar olması nedeni ile deri hastalıkları arasında ayrı bir yere ve öneme sahiptir. Epidermis veya DEB'in yapısal proteinlerine karşı oluşan otoantikorlar ile karakterize olan bu grup hastalıklarda tanıda altın standart söz konusu otoantikorların gösterilmesidir. Bu amaca yönelik metotlar; DİF, İİF, ELİSA, immünopresipitasyon ve immünoblottingdir. Günümüzde ELİSA, büyük ölçüde immünoblotting ve immünopresipitasyon yöntemlerinin yerini almıştır ve rutine girmiştir. Rutinde altın standart kabul edilen ve en sık kullanılan DİF tetkiki, yapılan çalışmalarda oldukça sensitif olarak bildirilmekle beraber uygulanan merkeze göre değişkenlikler gösterebilmektedir. ELİSA ise tanıda oldukça sensitif ve spesifiktir. Ayrıca en önemli avantajı kantitatif değer vermesidir. Ancak rutin tanıda kullanılan DİF ve ELİSA pahalı, iş yükü fazla olan ve zaman alıcı testlerdir. Son dönemlerde tanıda DİF ve ELİSA'dan daha ucuz, pratik, daha az invazif, standardize ve hızlı yapılabilir bir test elde etmek amacıyla İİF mozaik tabanlı BİYOÇİP yöntemi geliştirilmiştir. BİYOÇİP teknolojisinin avantajlarından bazıları, test için gereken sürenin kısa olması (yaklaşık 100 dk.), bulguların görsel olarak kolayca yorumlanması, ELİSA ve immünopresipitasyonun aksine spektrofotometrik ekipman gerekmemesi ve dolayısıyla küçük laboratuvarlarda kullanılabilmesidir. Ayrıca hasta serumundan farklı dilüsyonlarda örnekler hazırlayarak kantitatif değerler elde etmek de mümkündür. Bir BİYOÇİP üzerinde birden fazla antijenik yapının bulunması OBH'nin ayırıcı tanısında büyük bir kolaylık sağlamak ve tek bir serum örneği üzerinden ayırım yapılabilir. Dolayısıyla BİYOÇİP yöntemi OBH'nin tanısında tarama testi olarak gelecek vaat etmektedir.

Çalışmamızda BP tanısında BİYOÇİP yönteminin sensitivitesi ve spesifisitesi sırasıyla %90 ve %95 olarak saptandı (**Bkz. Çizelge 4.2**). BİYOÇİP yöntemiyle TAİD kesitindeki pozitiflik 20 hastanın 18'inde saptandı ve hastaların hepsinde sadece epidermal depolanma gözlendi. Kontrol grubundaki 1 hastada ise epidermal alanda otoantikor birikimi gözlendi. BP tanısında BİYOÇİP yöntemi ile TAİD'in sensitivitesi %90 spesifisitesi %95 olarak hesaplandı. Bölümümüzde daha önce Özkesici ve ark.

tarafından yapılan İİF mozaik tabanlı biyoçip yöntemi ile pemfigus ve BP tanısındaki değerini saptamayı amaçlayan çalışmada, BP tanısında BİYOÇİP yönteminin sensitivitesi ve spesifisitesi %94.4 olarak saptanırken pemfigus tanısını koymada bu testin sensitivitesi ve spesifisitesi anti-Dsg1 otoantikörlerini saptamada sırasıyla %38 ve %100, anti-Dsg3 otoantikörlerini saptamada ise sırasıyla %87 ve %97 olarak bulunmuştur (168).

Damoiseaux ve ark. 60 BP serumunu 1:10 ve 1:100 dilüsyonlarında çalışmış, TAİD'in sensitivitesini 1/10 ve/veya 1/100 dilüsyonlarda %95 olarak bildirmişler ve pozitifliklerin önemli kısmını %100 dilüsyonda saptanmışlardır (3). Araştırmacılar söz konusu çalışmada iki dilüsyonda çalışarak prozon etkisini azaltmışlardır. Van Beek ve ark. ise 6 farklı dilüsyonda çalışarak, yani prozon etkisini daha da azaltarak araştırdıkları anti-BMZ reaktivitesinin sensitivitesini ve spesifisitesini %98.8 olarak bildirmişlerdir. (**Çizelge 5.1**). Özkesici ve ark. ise BP tanısında BİYOÇİP yöntemi ile TAİD'in sensitivitesini %83.3 spesifisitesini ise %94.3 olarak bulmuşlardır (168).

Bizim çalışmamızda BP hastalarının ve kontrol grubunun tamamına uygulanan BİYOÇİP yönteminde hastaların 16'sında anti-BP180, 11'inde anti-BP230 otoantikör pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda pozitiflik saptanmadı. BP hastalarında bu yöntemin sensitivitesi ve spesifitesi anti-BP180 otoantikörlerini saptamada sırasıyla %80, %100 ve anti-BP230 otoantikörlerini saptamada sırasıyla %55 ve %100 olarak saptandı. Kontrol grubunun tamamında anti-BP230 de negatifti. İki hastada ise BİYOÇİP yönteminde anti-BP180 negatif olup, anti-BP230 pozitifliği mevcuttu.

Yapılan tüm çalışmalarda BP tanısında BİYOÇİP yönteminde kullanılan TAİD kesiti, BP 230 globüler C-terminal domaini ve rekombinant tetramerik BP180 NC16A substratlarının spesifisitesi %95'in üzerinde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç bulunmuştur.

Haik ve ark.'nın 18 BP hastası ile yaptığı kontrollü çalışmalarında BİYOÇİP yöntemi ile anti-BP180 otoantikörlerini ELİSA kadar yüksek sensitivite ile saptarlarken, anti-BP230 antikörlerini daha düşük sensitivite ile saptamışlardır. Aynı araştırmacılar BİYOÇİP yöntemi ile anti-BP180 otoantikörü saptanamayan 3 BP hastasında ELİSA ile elde edilen otoantikör titrelerinin de düşük olduğunu bildirmişlerdir. (4) Özkesici ve ark. ise BP hastalarında bu yeni testin sensitivitesi ve spesifitesi anti-BP180 otoantikörlerini saptamada sırasıyla %88.9, %100 ve anti-BP230 otoantikörlerini

saptamada sırasıyla %66.7, %97.1 olarak bulunmuştur (168). Bizim çalışmamızda da diğer tüm çalışmalarda olduğu gibi BİYOÇİP yöntemiyle anti-BP230 antikorlarını anti-BP180 antikorlarına göre daha düşük sensitivite ile saptamıştır.

Çizelge 5.1 BP tanısında BİYOÇİP yönteminin sensitivite ve spesifitesinin araştırıldığı çalışmalar ve sonuçları.

Çalışma	Hastalar	BMZ reaktivitesi (Substrat)		Anti-BP180		Anti-BP230	
		Sensitivite	Spesifisite	Sensitivite	Spesifisite	Sensitivite	Spesifisite
Damoiseaux ve ark. (3) (1:10 ve/veya 1:100 dilüsyonda)	BP n:60	%95 (Özefagus/TAİD)	-	%88.3	%96.5	%38.3	%98.3
Van BEEK ve ark. (5) (1:10-1:3200 dilüsyonda)	BP n:42	%98.8 (Özefagus ve/veya TAİD)	%98.8	%100	%98.2	%54.8	%100
Tampoia ve ark. (6) (1:10 dilüsyonda)	BP n:40	%50 (Özefagus)	%100 (Özefagus BMZ)	%90	%100	%30	%100
Haik ve ark. (4)	BP n:18	-	-	%83.3	%100	%39	%100
Özkesici ve ark. (168)	BP n:18	%83.3 (Özefagus ve/veya TAİD)	%94.3	%88.9	%100	%66.7	%97.1
Mevcut Çalışma (1:10 dilüsyonda)	BP n:20	%90 (TAİD)	%95	%80,0	%100	%55	%100

Çalışmamıza dahil edilen klinik, histolojik ve immüno Floresan ve/veya ELİSA yöntemleriyle EEB tanısı konan 5 hastanın 3'üne BİYOÇİP yöntemi ile de aynı tanı konuldu. Kontrol grubundaki 20 hastanın ise 1 tanesine BİYOÇİP yöntemi ile EEB tanısı konuldu (yanlış pozitiflik %5).

EEB tanısında altın standart testlerden olan ELİSA testi ise EEB hastalarının (n:5) ve kontrol grubunun (n:20) tamamına uygulandı, kontrol grubunda bir hastada anti-tip VII kollajen pozitifliği saptandı. EEB hastalarının tamamında anti-Tip VII kollajen antikor pozitifliği saptandı.

Marzano ve ark.'nın 7 EEB hastası ile yaptığı kontrollü çalışmada hepsinde BİYOÇİP yöntemi ile anti-tip VII kollajen pozitif saptamışlar. Kontrol grubunda ise pozitif reaksiyon gözlememişlerdi. BİYOÇİP yönteminin EEB tanısında uygun bir yöntem olabileceğini fakat hasta sayısının az olmasını çalışmanın kısıtlılığı olarak belirtmişlerdir (7).

Bizim çalışmamıza da benzer şekilde az sayıda EEB dahil edilmiştir. Bunun nedeni EEB'nin çok nadir görülen bir otoimmün büllü hastalık olması yanı sıra, çalışmaya sadece ELİSA pozitif hastaların dahil edilmesidir. Bizim ve önceki çalışmanın verilerini dikkate aldığımızda EEB tanısında BİYOÇİP yöntemi kullanılabilecek değeri yüksek bir tanı aracı gibi görülmekle birlikte gerçek sensitivitesinin ve spesifitesinin belirlenebilmesi için daha geniş olgu serilerinde çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak İİF mozaik tabanlı BİYOÇİP yöntemi subepidermal OBH'nin tanı ve ayırıcı tanısında bu grubun ülkemizde en sık görülen hastalığı olan BP üzerinden yüksek sensitivite ve spesifite ile yapabilmektedir. Bu yöntem özellikle BP180 antikorları (NC16A substratı aracılığı ile) ve TAİD aracılığı ile BP tanısı koymada oldukça değerli bir yöntemdir. Ancak EEB tanısında tip VII kollajen ve TAİD aracılığı ile bu yöntemin değerini belirlemek için EEB olgularından oluşan daha geniş bir seride çalışılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

BİYOÇİP yöntemi BP tanısını koymada oldukça yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip bulundu.

BP tanısı koymada BİYOÇİP yönteminde en sensitive substrat rekombinant tetramerik TAİD olarak saptandı; bunu sırasıyla BP180 NC16A ve BP230 globüler C-terminal domain aktarılmış HEK293 hücreleri izledi.

BP grubunda anti-BP180 otoantikörlerini saptamada ELİSA ve BİYOÇİP yöntemleri birbirleri ile uyumlu bulundu.

EEB grubunda ise sınırlı sayıda hasta olması sebebiyle sensitivite ve spesifite analizi yapılmamıştır. Daha geniş seride testin çalışılmasına ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

OBH, epidermis veya dermoepidermal bileşkenin yapısal proteinlerine karşı otoantikor gelişimi ile karakterize nadir görülen bir hastalık grubudur. Tanı sıklıkla klinik, histolojik ve immünofloresan bulguların ve/veya ELİSA yöntemleriyle konur. Bu çalışmada bölgemizde klinik, histopatolojik ve immünfloresan ve/veya ELİSA yöntemleri ile pemfigus dışı otoimmün büllü hastalık tanısı konmuş hastalarda EUROIMMUN İİF mozaik tabanlı BİYOÇİP yöntemini kullanarak, yeni geliştirilmiş bu yöntemin bu hastalık grubunun tanısındaki değerini saptamak amaçlanmıştır.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, aktif hastalığı olan 20 BP ve 5 EEB olmak üzere toplam 25 hasta, 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların hastalık şiddet skorları, immünofloresan bulguları, ELİSA (EUROIMMUN®, Lübek, Almanya) ile saptanan anti-tip VII kollajen, anti-BP180 otoantikor düzeyleri kaydedildi. Tüm hasta ve sağlıklı serumları BİYOÇİP yöntemi ile çalışıldı elde edilen sonuçlar altın standart kabul edilen tanı yöntemleri ile karşılaştırıldı, geçerlilik için sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplandı.

BP tanısı koymada BİYOÇİP yönteminin sensitivitesi ve spesifisitesi sırasıyla %90 ve %95 olarak saptandı. Anti-BP180 otoantikorlarını saptamada ELİSA ve BİYOÇİP yöntemleri birbirleri ile uyumlu bulundu ($p<0,01$).

EEB tanısı koymada BİYOÇİP yöntemi uygun bir yöntem olabilir. Fakat çalışmamızda hasta sayısı azlığı nedeniyle değerlendirme sensitivite ve spesifisite analizi yapılamamıştır.

Sonuç olarak; BİYOÇİP yöntemi BP tanısında oldukça yüksek sensitivite ve spesifisite ile daha ucuz, pratik, daha az zamanda uygulanabilen, daha az invazif bir yöntem olarak OBH'nin tanısında ve ayırıcı tanısında tarama testi olarak kullanılabilir. EEB tanısı koymada da BİYOÇİP yöntemi iyi bir tanı aracı olarak görünmektedir. Daha geniş seride testin çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: BİYOÇİP, büllöz pemfigoid, direkt immünofloresan, edinsel epidermolizis bulloza, ELİSA

8. ABSTRACT

Autoimmune bullous diseases are a group of diseases rarely seen, characterized by autoantibodies against structural proteins of the epidermis or the dermal-epidermal junction. The diagnosis is based on generally the combination of clinical features, histologic and immunofluorescence findings and/or ELISA test. In this study, we aimed to state the value of a new method in the diagnosis of non-pemphigus autoimmune bullous diseases, by using EUROIMMUN biochip mosaic-based indirect immunofluorescence technique.

In this study 20 BP and 5 EEB, in total 25 patients in active phase of the disease and 20 healthy controls who admitted to Dermatology and Venereology Outpatient Clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine were included. The patients ABSIS scores, immunofluorescence finding, Tip VII Collagen and antiBP180 autoantibody titers by ELISA (EUROIMMUN®, Lubeck, Germany) test were recorded. All patients and controls sera were tested by EUROIMMUN biochip mosaic-based indirect immunofluorescence technique. Biochip technique compared with gold standard diagnostic tests, sensitivity and specificity were calculated for validity.

The sensitivity and specificity of biochip technique in the diagnosis of BP was found 90% and 95%. In detecting anti-BP180 autoantibodies, a good rate of agreement was observed among biochip technique and ELISA test ($p < 0,01$).

The BIOCHIP method of EBA diagnosis may be a suitable method. However, because of the low number of patients in our study, evaluation sensitivity and specificity analysis were not performed.

As a result; The BIOCHIP method can be used as a screening test in the diagnosis of autoimmune bullous diseases and differential diagnosis as a less invasive method which is cheaper, practical, less time-consuming and possible with high sensitivity and specificity in BP diagnosis. In the diagnosis of EEB, the BIOCHIP method seems to be a good diagnostic tool. There is a need to study a wider sera test.

Key words: Biochip, bullous pemphigoid, direct immunofluorescence, ELISA, epidermolysis bullosa acquisita

9. KAYNAKLAR

- 1) Amagai M. Vesiculobullous Diseases, Pemphigus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p. 417-429.
- 2) Borradori L, Bernard P. Vesiculobullous Diseases, Pemphigoid Group. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p. 431-45.
- 3) Damoiseaux J, Van Rijsingen M, Warnemünde N, Dähnrich 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. Marzano AV, Cozzani E, Biasin M, Russo I, Alaibac M .The use of Biochip immunofluorescence microscopy for the serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol Res*. 2016 May ; 308(4):273-6.
8. Jan-Mar, Lever WF. Historical perspective of bullous pemphigoid. *Clin Dermatol* 1987 ; 5(1):1-5.
9. Beutner E, Jordon R. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964 Nov ; 117:505-10.
10. Karıncaoğlu Y. Pemfigus: epidemiyoloji ve patogenezi. *Turkderm* 2008; (Özel sayı 1) 42: 1-4.

11. Seçkin D. Bullöz Pemfigoid. Dermatoloji. 3th Ed: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008,833-55.
12. Alpsoy E, Akman Karakaş A, Uzun S, Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. Arch Dermatol Res 2015 Jan 15.
13. 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.
14. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet. 2013 Jan 26 ; 381(9863):320-32.
15. Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L: Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. Adv Dermatol 2007; 23:257-88.
16. Liu Z, Giudice GJ, Zhou X, Swartz SJ, Troy JL, Fairley JA, et al. A major role for neutrophils in experimental bullous pemphigoid. J Clin Invest 1997 Sep 1 ; 100(5):1256-63.
17. Liu Z, Diaz LA, Troy JL, Taylor AF, Emery DJ, Fairley JA, et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. J Clin Invest 1993 Nov ; 92(5):2480-8
18. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. Clin Rev Allergy Immunol 2007 Oct ; 33(1-2):67-77.
19. Suying Feng, Qinxue Wu, Peiying Jin, Wu, Wuqing Zhou, Honggui Sang, Changgeng Shao: Serum levels of aotoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bulous pemphigoid: International Journal of Dermatology 2008;47: 225-228.
20. Schulze F, Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Bullous pemphigoid. Hautarzt 2013 Dec ; 64(12):931-43.
21. Sybille Thoma-Uszynski, Wolfgang Uter, Susanne Schwietzke et al. BP230, BP180 Spesific Auto- Antibodies in Bullous Pemphigoid J Invest Dermatol. 2004 Jun;122(6):1413-22.
22. J.R. Stanley. Bullous pemphigoid. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine . Seventh edition.USA. 2008 sayfa. 475.

23. Di Zenzo G, Grosso F, Terracina M, Mariotti F, De Pità O, Owaribe K, et al. Characterization of the anti- autoantibody reactivity profile and epitope mapping in bullous pemphigoid patients. *J Invest Dermatol* 2004 Jan; 122(1): 103-10.
24. Bernard P, Aucouturier P, Denis F, Bonnetblanc JM. Immunoblot analysis of IgG subclasses of circulating antibodies in bullous pemphigoid. *Clin Immunol Immunopathol.* (1990); 54: 484-494
25. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, Nakashima H, Kuwano Y, Yazawa N, Echigo T, Okochi H, Tamaki K. Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* (2008); 49(2):153-161
26. Iwata Y, Komura K, Koder M, Usuda T, Yokoyama Y, Hara T, Muroi E, Ogawa F, Takenaka M, Sato S. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2008; 144(1):41-48
27. Delaporte E, Dubost-Brama A, Ghohestani R, Nicolas JF, Neyrinck JL, Bergoend H, Janin A. IgE autoantibodies directed against the major bullous pemphigoid antigen in patients with a severe form of pemphigoid., 15, *J Immunol.* 1996;157 (8) : 3642 - 3647.
28. Asbrink E, Hovmark A. Serum IgE levels in patients with bullous pemphigoid and its correlation to the activity of the disease and anti-basement membrane zone antibodies. *Acta Derm Venereol.* 1984; 64(3):243-246
29. Nieboer C, van Leeuwen HJ. IgE in the serum and on mast cells in bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1980; 116(5):555-556.
30. Venning VA, Wojnarowska F. Induced bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1995 May; 132(5): 831-2.
31. Walmsley N, Hampton P. Bullous pemphigoid triggered by swine flu vaccination: case report and review of vaccine triggered pemphigoid. *J Dermatol Case Rep* 2011 Dec 12; 5(4):74-6.
32. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013 Jul-Aug; 31(4):391-9.
33. Lee JJ, Downham TF 2nd: Furosemide-induced bullous pemphigoid. case report and review of literature. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:562-4.
34. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al, Mar, French Study Group for Bullous Diseases. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2011; 131(3): 637-43.

35. May-Jun, Vassileva S. Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol* 1998; 16(3): 379-87.
36. Korman NJ, Wood SG. Erythrodermic BP is a clinical variant of BP. *Br J Dermatol* 1995;133: 967-971.
37. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 2012 Jan-Feb; 30(1): 3-16.
38. E Ruocco, G Brunetti, M Del Vecchio, V Ruocco. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:125–9.
39. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011 Nov; 9(11):927-47.
40. Erkin G. Otoimmün Büllöz Hastalıkların Histopatolojik Tanısı. *Türkderm* 2011; 45(1):26-30.
41. Pfaltz K, Mertz K, Rose C, Scheidegger P, Pfaltz M, Kempf W. C3d immunohistochemistry on formalin-fixed tissue is a valuable tool in the diagnosis of bullous pemphigoid of the skin. *J Cutan Pathol* 2010 Jun; 37(6):654-8.
42. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev* 2010 Dec; 10(2):84-9.
43. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MC. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 2004 Jul; 151(1):112-8.
44. Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO 3rd, Queen LL, Wheeler CE. Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol* 1984 Feb; 82(2): 139-44.
45. Kelly SE, Wojnarowska F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988 Jan; 118(1):31-40.
46. Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, Kumar V, Briggaman RA, Beutner EH. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(4):664-70
47. Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, et al. BP230- and BP180-specific auto-antibodies in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2004; 122(6): 1413-22.

48. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2006; 41:21-30.

49. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 2008 Sep; 128(3): 415-26.

50. Sitaru C, Dähnrich C, Probst C, Komorowski L, Blöcker I, Schmidt E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies. *Exp Dermatol* 2007 Sep; 16(9): 770-7.

51. Kromminga A, Sitaru C, Hagel C, Herzog S, Zillikens D. Development of an ELISA for the detection of autoantibodies to BP230. *Clin Immunol*. 2004 Apr; 111(1):146-52.

52. Van Beek N, Dähnrich C, Johannsen N, et al. Prospective studies on the routine use of a novel multivariant enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 889-894.

53. Feliciani C, Caldarola G, Kneisel A, et al. IgG autoantibody reactivity against bullous pemphigoid (BP) 180 and BP230 in elderly patients with pruritic dermatoses. *Br J Dermatol* 2009; 161:306-12.

54. Kiss M, Husz S, Molnár K, Dobozy A. Identification of different circulating autoantibodies in patients with bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris by means of immunoblotting. *Acta Microbiol Immunol Hung* 1996; 43(2-3): 115-23.

55. Patrício P, Ferreira C, Gomes MM, Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2009 Sep; 1173: 203-10.

56. Zillikens D. Autoimmune Bullous Diseases. Ed. Braun-Falco O, Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. 3th ed, Italy: Springer;2009.p.641-68.

57. 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.

58. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, 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 Jul; 129(7): 1681-7.

59. Morel P, Guillaume JC. Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study. *Ann Dermatol Venereol* 1984; 111(10): 925-8.
60. Bernard P, Reguiat Z, Tancrede-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 2009 May; 145(5):537-42.
61. Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol* 2002 Jul; 138(7):903-8.
62. Claudepierre T, Manglapus MK, Marengi N, Radner S, Champlaud MF, Tasanen K, et al. Collagen XVII and BPAG1 expression in the retina: evidence for an anchoring complex in the central nervous system. *J Comp Neurol* 2005 Jun 27; 487(2):190-203.
63. Seppänen A, Miettinen R, Alafuzoff I. Neuronal collagen XVII is localized to lipofuscin granules. *Neuroreport* 2010 Dec 8; 21(17):1090-4.
64. Elliott GT. Two cases of epidermolysis bullosa. *J Cutan Genitourin Dis.* 1895; 13:10–18.
65. Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill 2008. p.494-9.
66. Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, et al. Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med*. 1984; 310(16):1007–1013.
67. Woodley DT, Burgeson RE, Lunstrum G, et al. Epidermolysis bullosa acquisita antigen is the globular carboxyl terminus of type VII procollagen. *J Clin Invest*. 1988; 81(3):683–687.
68. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol*. 2002; 147(3): 476–480.
69. Hübner F, Recke A, Zillikens D, et al. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol*. 2016 Dec; 136(12): 2495-2498
70. Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91(3):307–312.

71. Zumelzu C, Le Roux-Villet C, Loiseau P, et al. Black patients of African descent and HLA-DRB115:03 frequency overrepresented in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(12):2386–2393.
72. Woodley DT, Remington J, Chen M. Autoimmunity to type VII collagen: Epidermolysis bullosa acquisita *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007; 33:78-84.
73. Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT, et al. Epidermolysis bullosa acquisita—a pemphigoid-like disease. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11:820–832
74. Roenigk HH Jr, Ryan JG, Bergfeld WF. Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol.* 1971; 103(1):1–10.
75. Brunsting LA, Perry HO. Benign pemphigoid, a report of seven cases with chronic, scarring, herpetiform plaques about the head and neck. *AMA Arch Derm.* 1957; 75(4):489–501.
76. Kurzhals G, Stolz W, Meurer M, et al. Acquired epidermolysis bullosa with the clinical feature of Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1991; 127(3):391–395.
77. Callot-Mellot C, Bodemer C, Caux F, et al. Epidermolysis bullosa aquisita in childhood. *Arch of Dermatol.* 1997; 133:1122–1126.
78. Edwards S, Wakelin SH, Wojnarowska F, et al. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. *Pediatr Dermatol.* 1998; 15:184–190.
79. Yaoita H, Briggaman RA, Lawley TJ, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: ultrastructural and immunological studies. *J Invest Dermatol.* 1981; 76(4):288–292.
80. Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Giljchrest BA ,Paller AS,Leffel DJ. *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine.* 7th ed. NewYork: Mc Graw Hill; 2008. p.494-9.
81. Woodley DT, Remington J, Chen M. Autoimmunity to type VII collagen: Epidermolysis bullosa acquisita *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007; 33:78-84.
82. Cotell S, Robinson ND, Chan LS. Autoimmune blistering skin diseases. *Am J Emerg Med* 2000; 18:288-99.
83. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, NakamaT, Yasumoto S, et al.: Epidermolysis bullosa acquisata: what’s new? *J Dermatol* 2010; 37:220-30.
84. Berbis P, Privat Y. Value of colchicine in treating acquired epidermolysis bullosa. *Ann Dermatol Venereol.* 1989; 116:301–7.

85. Connolly SM, Sander HM. Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16:890.

86. Maize JC Jr, Cohen JB. Cyclosporine controls epidermolysis bullosa acquisita co-occurring with acquired factor VIII deficiency. *Int J Dermatol.* 2005; 44:692–4.

87. Kofler H, Wambacher-Gasser B, Topar G, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in therapy – resistant epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(2):331–335.

88. Caldwell JB, Yancey KB, Engler RJ, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31:827–828.

89. Saha M, Cutler T, Bhogal B, et al. Refractory epidermolysis bullosa acquisita: successful treatment with rituximab. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:979–980.

90. Cho HJ, Lee IJ, Kim SC. Complement-fixing abilities and IgG subclasses of autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *Yonsei Med J* 1998;39:339-44.

91. Shornick JK. Herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:539 -56.

92. Al-Fouzan AW, Galadari I, Oumeish I, Oumeish OY: Herpes gestationis (Pemphigoid gestationis). *Clin Dermatol* 2006;24:109-112.

93. Al-Fares SI, Jones SV, Black MM: The specific dermatoses of pregnancy: a re-appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:197-206.

94. Lin MSGharia M Fu CL et al. Molecular mapping of the major epitopes of BP180 recognized by herpes gestationis autoantibodies. *Clin Immunol.* 1999; 92:285-292.

95. Karıncaoğlu Y., Pemfigoid Gestasyonlar. *Dermatoloji.* 3th Ed:Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008.p.880-4.

96. Nanda A, Al-Saeed K, Dvorak R, Al-Muzairi I, Al-Sabah H, Al-Arbash M, Alsaleh QA: Clinicopathological features and HLA tissue typing in pemphigoid gestationis patients in Kuwait. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:301-306.

97. Kroumpouzos G, Cohen LM: Specific dermatoses of pregnancy: An evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1083-1092.

98. Jenkins RE, Hern S, Black MM: Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:255-259.

99. Shimanovich I, Brocker EB, Zillikens D: Pemphigoid gestationis: new insights into the pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *BJOG* 2002;109:970-976.
100. Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Albert S, Bhogal B, Kaneko F, Nishikawa T, Black MM: Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol.* 2005 Jun;141(6):705-10
101. Sehard GB, Atkinson SM: Pruritic dermatological conditions in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:427-432.
102. Chimanovitch I, Schmidt E, Messer G, Döpp R, Partscht K, Bröcker EB, Giudice GJ, Zillikens D: IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within the NC16A domain of BP180 in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol* 1999; 113(1):140-2.
103. Shornick JK: Pregnancy dermatoses. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mancini AJ, Mascaro JM, ve ark. New York, Mosby, 2003.p.425-432.
104. Lawley TJ, Stingl G, Katz SI: Fetal and maternal risk factors in Herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1978; 114:552–555.
105. Castro LA, Lundell RB, Krause PK, Gibson LE: Clinical experience in pemphigoid gestationis: report of 10 cases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:823-828.
106. Özcan AA.Skatrisyel pemfigoid. *Dermatoloji*. 3th Ed:Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008.p.856-60.
107. Schmidt E, Borradori L, Joly P. Epidemiology of autoimmune bullous diseases. In: Murrell DF, editor. *Blistering diseases*. Sydney: Springer, Inc. 2015. p.687–94
108. Yancey KB.Cicatricial Pemphigoid. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 7th Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Mcgraw-hill. 2008.p.519-523.
109. Vivier A. Cicatricial Pemphigoid. *Atlas of Clinical dermatology* 4thEd. Churchill Livingstone. 2002.p.422-23.
110. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. Cicatricial Pemphigoid. *Dermatology* 2th Ed. Springer-Verlag Berlin, 2000.p.682-8.
111. Caux F, Prost-Squarcioni C. Mucous membrane pemphigoid. In: Murrell DF, editor. *Blistering diseases*. Sydney: Springer, Inc. 2015. p.363–73.

112. Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Semin Ophthalmol*. 2011; 26(4–5):270–7.

113. Fueston JC, Adams BB, Mutasim DF. Cicatricial pemphigoid induced phimosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 46(5):128–9.

114. Lee HY, Blazek C, Beltraminelli H, Borradori L. Oral mucous membrane pemphigoid: complete response to topical tacrolimus. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91(5):604–5.

115. Sacher C, Hunzelmann N: Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid): current and emerging therapeutic approaches. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6:93-103.

116. Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS: Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16:303-7.

117. Miserocchi E1, Baltatzis S, Roque MR, Ahmed AR, Foster CS. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 2002; 109(1):111-8.

118. James WD, Berger TG, Elston DM. Chronic Blistering Dermatoses. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Elsevier Inc. 2006. p.473-8

119. Rao CA, Hall RP. Linear IgA Dermatitis and Chronic Bullous Disease of Childhood. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill p.485-90.

120. Zillikens D, Herzele K, Georgi M, et al. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP1801. *J Invest Dermatol* 1999; 113:947-53.

121. Verdolini R, Cerio R. Autoimmune subepidermal bullous skin diseases: the impact of recent findings for the dermatopathologist. *Virchows Arch* 2003; 443(2):184-93.

122. Ho JC, Ng PL, Tan SH, Giam YC. Childhood linear IgA bullous disease triggered by amoxicillin-clavulanic acid. *Pediatr Dermatol* 2007; Sep-Oct; 24(5):E40-3.

123. Lara-Corrales I, Pope E: Autoimmune blistering diseases in children. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29:85-91.

124. Eguia del Valle A, Aguirre Urizar JM, Martínez Sahuquillo A: Oral manifestations caused by the linear IgA disease. *Med Oral* 2004; 9:39-44.
125. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque Ahmed A. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2003; 16:214-23.
126. Bickle KM, Roark TR, Hsu S. Autoimmune bullous dermatoses: A review. *Am Fam Physician* 2002; 65:1861-70.
127. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:859-77.
128. Uzun S. Otoimmün büllöz hastalıklarda laboratuvar tanı. *Dermatose* 2002;2:42-6.
129. Wojnarowska F, Kirrtschig G, Khumalo N. Treatment of subepidermal immunobullous diseases. *Clin Dermatol* 2001; 19:768-77.
130. Bouloc A, Vignon-Pennamen MD, Caux F, et al: Lichen planus pemphigoides is a heterogeneous disease: a report of five cases studied by immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol* 1998; 138:972-80.
131. Swale VJ, Black MM, Bhogal BS: Lichen planus pemphigoides: two case reports. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23:132-5.
132. Cohen DM, Ben-Amitai D, Feinmesser M, Zvulunov A. Childhood lichen planus pemphigoides: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2009; 26:569–574.
133. Harjai B, Mendiratta V, Kakkar S, Koranne RV. Childhood lichen planus pemphigoides – a rare entity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:117–118.
134. Stingl G, Holubar K. Coexistence of lichen planus and bullous pemphigoid: an immunopathological study. *Br J Dermatol* 1975; 93:313-20.
135. Flageul B, Hassan F, Pinquier L, Blanchet-Bardon C, Dubertret L: [Lichen pemphigoid associated with developing hepatitis B in a child]. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:604-7.
136. Kuramoto N, Kishimoto S, Shibagaki R, Yasuno H: PUVA-induced lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol* 2000; 142:509-12.
137. Vanderlugt CJ, Miller SD. Epitope spreading. *Curr Opin Immunol* 1996; 8:831-6.

138. Hsu S, Ghohestani RF, Uitto J. Lichen planus pemphigoides with IgG autoantibodies to the 180kd bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:136-41.
139. Yoon KH, Kim SC, Kang DS, et al. Lichen planus pemphigoides with circulating autoantibodies against 200 and 180kDa epidermal antigens. *Eur J Dermatol* 2000; 10:212-4.
140. Stevens SR, Griffiths CE, Anhalt GJ, et al. Paraneoplastic pemphigus presenting as a lichen planus pemphigoideslike eruption. *Arch Dermatol* 1993; 129:866-9.
141. Davis AL, Bhogal BS, Whitehead P, et al. Lichen planus pemphigoides:its relationship to bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1991; 125:263-71.
142. Maceyko RF, Camisa C, Wilma F et al. Oral and cutaneous lichen planus pemphigoides. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:889-92.
143. Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, et al.:A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 1996; 106:1333-8
144. Dainichi T, Koga H, Tsuji T et al.: From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin gamma1 pemphigoid. *J Dermatol*. 2010 Mar;37(3):231-8.
145. Dilling A, Rose C, Hashimoto T, Zillikens D, Shimanovich I: Anti-p200 pemphigoid: a novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol* 2007;34:1-8.
146. Cho SB, Kim SC: A Korean case of anti-p200 pemphigoid. *Yonsei Med J* 2003; 44:931-4.
147. Conleth.A. Egan, Carole Yee, Detlef Zillikens, Kim B. Yancey: Anti-p200 pemphigoid: diagnosis and treatment of a case presenting as an inflammatory subepidermal blistering disease.*J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 786-789.
148. Amrei Dilling, Christian Rose, Takashi Hashimoto, Detlef Zillikens, Iakov Shimanovich: Anti-p200 pemphigoid: A novel autoimmune subepidermal blistering disease: *Journal of Dermatology*. 2007; 34: 1-8.
149. Rose C, Weyers W, Denisjuk N, Hillen U, Zillikens D, Shimanovich I. Histopathology of anti-p200 pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 2007;29:119-24.
150. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MC. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases

from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol*. 2004; 151(1):112-118.

151. Yung A, Oakley A. Bullous systemic lupus erythematosus. *Australas J Dermatol* 2000; 41:234-7.

152. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol*; 2004;22:129-38.

153. 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 Jan; 131(1):48-52.

154. Wojnarowska F, Eady RAJ, Burge SM. Bullous Eruptions. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science Publ, 1998. p.1817-97.

155. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001; 28:1-23.

156. Camisa C, Grimwood RE. Indirect immunofluorescence in vesiculobullous eruption of systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1986; 86:606.

157. Kacalak-Rzepka A, Zaluga E, Maleszka R, Krolicki A, Klimowicz A. Bullous systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:490-4.

158. Dhir R, Desylva P, Gehi N et al. Pericardial effusion with vesiculobullous lesions in a young female. Bullous systemic lupus erythematosus (bullous SLE). *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72:175-7.

159. Fujii K, Fujimoto W, Ueda M, Makino E, Arata J. Detection of anti-type VII collagen antibody in Sjogren's syndrome/lupus erythematosus overlap syndrome with transient bullous systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1998; 139:302-6.

160. Yung A, Oakley A. Bullous systemic lupus erythematosus. *Australas J Dermatol* 2000; 41:234-7.

161. Tobon GJ, Toro CE, Bravo JC, Canas CA. Linear IgA bullous dermatosis associated with systemic lupus erythematosus: a case report. *Clin Rheumatol* 2008; 27:391-3.

162. 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.

163. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Blistering Diseases. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, eds. *Dermatology*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2000. p.649-95.
164. Hall RP, Katz SI. Dermatitis Herpetiformis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill.2008;p.500-4.
165. Sousa L, Bajanca R, Cabral J, Fiadeiro T. Dermatitis herpetiformis: should direct immunofluorescence be the only diagnostic criterion? *Pediatr Dermatol* 2002; 19:336-9.
166. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003; 42:588-600.
167. Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci*.2004 Apr;34(2):83-90.
168. Özkesici B. İmmünfloresan mozaik tabanlı biyoçip yönteminin pemfigus ve büllöz pemfigoid tanısında değeri.Uzmanlık tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya,2015.







