

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DERİ HASTALIKLARININ TANISINDA
İMMÜNİFLORESAN MİKROSKOPİ YÖNTEMİNİN ÖNEMİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülname FINDIK GÜVENDİ

TRABZON - 2011

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DERİ HASTALIKLARININ TANISINDA
İMMÜNFLORESAN MİKROSKOPİ YÖNTEMİNİN ÖNEMİ**

THE IMPORTANCE OF IMMUNOFLORESCENCE IN SKIN DISORDERS

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülname FINDIK GÜVENDİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kadriye YILDIZ**

TRABZON - 2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta değerli hocam Sn. Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN olmak üzere tüm hocalarıma, ayrıca benden ilgi ve desteklerini esirgemeyen ve bu tezin hazırlanmasında değerli katkı ve önerilerinden yararlandığım hocam Sn. Prof. Dr. Kadriye YILDIZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan, teknisyen, sekreter ve diğer görevli arkadaşlara da teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1. İmmü floresan Tekniklerin Tarihçesi	2
1.2. İmmü floresan Teknikler	2
1.2.1. Direkt İmmü floresan (DİF)	3
1.2.2. İndirekt İmmü floresan.....	4
1.2.3. Kompleman İndirekt İmmü floresan	5
1.2.4. İndirekt İmmü floresan Varyantlar.....	5
1.2.4.1. Salt Split Teknik (Ayrıştırma Yöntemi)	5
1.2.4.2. Antijen Haritalama Metodu	7
1.2.4.3. İkili Boyanma Metodu	7
1.2.5. İndirekt İmmü floresan Yönteminin Önemi.....	7
1.3. Otoimmün Vezikülobüllöz ve Vezikülopüstüler Dermatozlar.....	8
1.3.1. Bül Oluşum Mekanizmaları	9
1.3.2. Pemfigus Grubu Hastalıklar	17
1.3.2.1. Pemfigus Vulgaris.....	18
1.3.2.2. Pemfigus Vejetans	20
1.3.2.3. Pemfigus Foliaseus	22
1.3.2.4. Pemfigus Eritematozus	23
1.3.2.5. Pemfigus Herpetiformis.....	23
1.3.2.6. IgA Pemfigus	24
1.3.2.7. Paraneoplastik Pemfigus.....	24
1.3.2.8. İlaç İlişkili Pemfigus.....	25
1.3.3. Pemfigoid Hastalıklar (Subepidermal Büllöz Hastalıklar).....	26
1.3.3.1. Büllöz Pemfigoid	26
1.3.3.2. Sikatrisyel Pemfigoid (Müköz Membran Pemfigoidi)	27

1.3.3.3. Gestasyonel Pemfigoid	28
1.3.3.4. Akkiz Epidermolizis Bülloza (EBA)	29
1.3.3.5. Büllöz Sistemik Lupus Eritematozus.....	30
1.3.3.6. Porfiria Kutanea Tarda.....	31
1.3.3.7. Dermatit Herpetiformis	31
1.3.3.8. Lineer IgA Büllöz Dermatozu	32
1.4. Vaskülitler	33
1.4.1. Tromboanjitis Obliterans (Buerger Hastalığı)	36
1.4.2. Poliarteritis Nodosa (PAN)	36
1.4.3. Lökositoklastik Vaskülit	37
1.4.3.1. Henoch-Schönlein Purpura	39
1.4.3.2. Ürtikeryal Vaskülit	39
1.5. Kollajen Doku Hastalıkları.....	40
1.5.1. Sistemik Lupus Eritematozus.....	40
1.5.2. Diskoid Lupus Eritematozus	43
1.5.3. Tumid Lupus Eritematozus	43
1.5.4. Hiperkeratotik Lupus Eritematozus (Verrüköz Lupus Eritematozus).....	44
1.5.5. Dermatomiyozi.....	45
2. MATERYAL VE METOD	47
3. BULGULAR	49
4. TARTIŞMA.....	61
5. SONUÇLAR.....	71
6. ÖZET	74
7. SUMMARY	75
8. KAYNAKLAR.....	76

KISALTMALAR DİZİNİ

BF	: Büllöz Pemfigoid
BMZ	: Bazal Membran Zonu
BSLE	: Büllöz Sistemik Lupus Eritematozus
DH	: Dermatit Herpetiformis
DİF	: Direkt İmmünfloresan
DLE	: Diskoid Lupus Eritematozus
EBA	: Akkiz Epidermolizis Bülloza
EBH	: Epidermolizis Bülloza Herediterya
FITC	: Florosein İzotiyosiyanat
GF	: Gestasyonel Pemfigoid
HSP	: Henoch Schonlein Vaskülit
İİF	: İndirekt İmmünfloresan
LCV	: Lökositoklastik Vaskülit
LPSA	: Liken Planus Spesifik Antijen
PE	: Pemfigus Eritematozus
PH	: Pemfigus Herpetiformis
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PF	: Pemfigus Foliaseus
PKT	: Porfiry Kutanea Tarda
PNP	: Paraneoplastik Pemfigus
PV	: Pemfigus Vulgaris
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SP	: Sikatrisyel Pemfigoid
SPD	: Subkorneal Püstüler Dermatoz
TRITC	: Tetrametil Rodamin İzotiyosiyanat
VBH	: Vezikülobüllöz Hastalık

GİRİŞ VE AMAÇ

İmmunfloresan yöntem; vücut sıvılarındaki veya dokulardaki antijenlere bağlanmış bulunan antikörlerin varlığını göstermek için kullanılan histokimyasal bir laboratuvar boyama tekniğidir. Bu tekniklerin immünobüllöz hastalıkların tanısında histopatoloji ve klinik bulgulara ek olarak kullanılması gerekmektedir. DİF mikroskopi yöntemi; otoimmün büllöz hastalıklarının tanısında halen altın standart özelliğini korumaktadır (1,2). Böylece potansiyel olarak hayatı tehdit eden bu grup hastalıklarda, hastaların erken tanısı, tedavisi ve takiben hastalıkların aktivitesini izlemek mümkün olabilmektedir (2).

Ancak doğru tanıya ulaşmak için klinik, histopatolojik ve immünfloresan mikroskopi bulgularının akılcı bir şekilde birlikte değerlendirilmesi gereklidir (3).

Bu çalışmanın amacı; tanı için önemli bazen zorunlu bir yöntem olmasına karşın ülkemizde ancak sınırlı sayıdaki merkezde uygulanabilen immünfloresan mikroskopi yöntemi ve uygulama alanlarına ilişkin bilgilendirmeyi arttırmak, bu konularda güncel genel bilgilerin gözden geçirilmesi, pekiştirilmesi ve yöntemin öneminin vurgulanması yanı sıra yaklaşık 15 yıllık deneyim ve sonuçlarımızın klinik verilerle uyumunu araştırmak, uyumsuzluk varsa nedenlerini tartışmak, spesifik tanıya ne ölçüde katkıda bulunduğunu irdelenmek ve sonuçların literatür verileri ile kıyaslı değerlendirmesini yapmaktır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. İmmüfloresan Tekniklerin Tarihçesi

Robert Willian 1798-1808 yılları arasında deri lezyonlarının morfolojisinin sınıflandırılması konusunda modern dermatolojinin gelişimine katkıda bulunmuştur. 1900 lü yılların erken döneminde Paul Garson Unna deri hastalıklarında histopatolojinin yaygın kullanımını geliştirmiştir. Unna'nın öncülüğünde Dermatolojide sadece modern dermatolojide değil aynı zamanda deri immünpatoloji çalışmalarında immüfloresan kullanımındaki temel taşlar ortaya konulmuştur (4).

1941 yılında Coons ve arkadaşları, immüfloresan tekniğini geliştirmişlerdir. Daha sonra 1963'te ilk defa Lupus eritematozus lezyonlarında dermo-epidermal bileşke boyunca granüler IgG ve C3 birikimleri tanımlanmıştır.1964 'te Beutner ve Jordon Pemfigus hastalarının serumlarındaki antikorları göstermek için indirekt immüfloresan tekniğini kullanmışlardır (1,2).

1.2. İmmüfloresan Teknikler

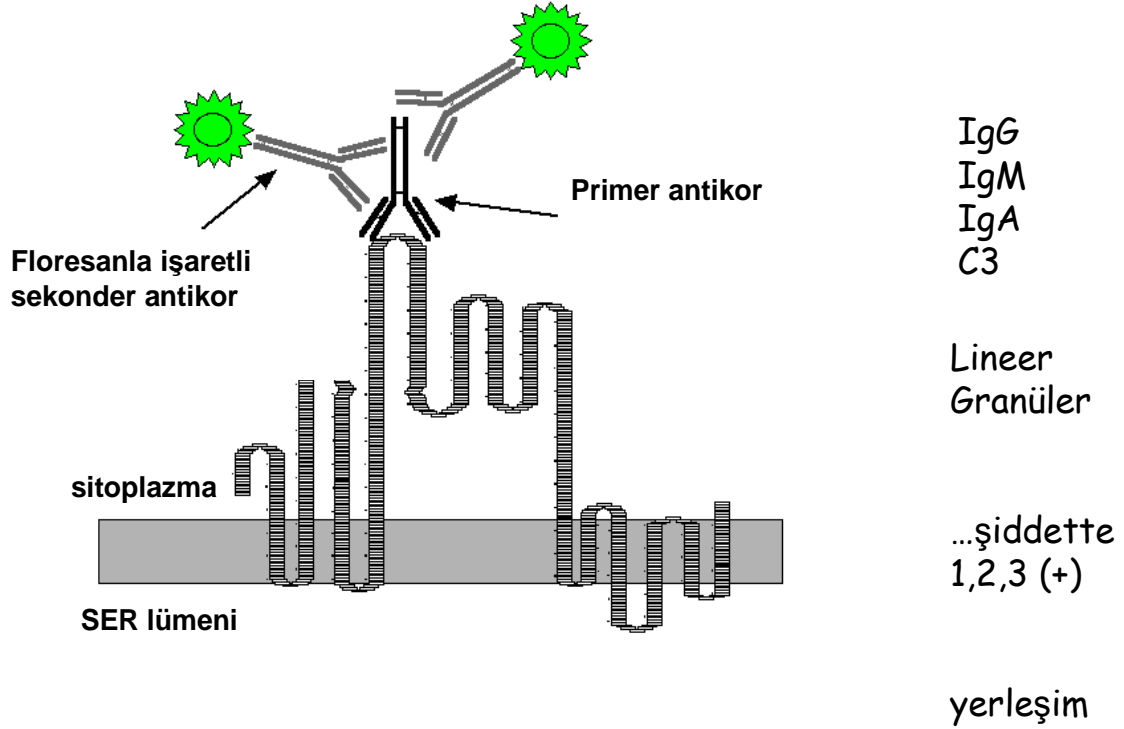
İmmündermatopatolojide, klinik immündermatolojide 3 temel immüfloresan teknik kullanılır:

Direkt immüfloresan (DİF), indirekt immüfloresan (İİF) ve kompleman bağlayıcı indirekt immüfloresan

Tüm bu metodlar; immüglobülinler, kompleman komponentleri veya diğer proteinlere karşı gelişmiş florosein-bağlı antikorların kullanımına gereksinim duyar.

Floresan teknikler farklı dalga boyundaki ışık ile aydınlanmış bir maddeden salınan düşük enerji değerinde ve tek renk/dalga boyundaki ışımayı kapsar. Bu bağlamda florosein izotiyosiyanat (FITC) ve tetrametil rodamin izotiyosiyanat (TRITC) rutin olarak kullanılan

iki florokromdur. Antikor, ilgili antijen ile reaksiyona girme kapasitesini engellemeyecek şekilde tiyokarbamid ile florosein izotiyosiyana bağlanır (2) (Şekil 1).



Şekil 1: FITC konjuge Ig lerin doku antijenine bağlı primer antikora bağlanma şeması ve DİF raporunda belirtilmesi gerekenler (Özay Gököz Sunusu, Patolojide yenilikler, 2008)

1.2.1. Direkt İmmü Floresan (DİF)

Bu, doku antijenlerine bağlanmış in vivo antikorları saptamak için kullanılan tek adımlı bir histolojik boyama yöntemidir (2). Bu yöntem aşağıdaki adımları içerir:

1-Deri veya mukozal biyopsi örnekleri genellikle 3-5 mm boyutunda punch veya cerrahi biyopsi ile alınır. Otoimmün büllöz hastalık grubunda iltihaplı ama bülsüz perilezyonel alan ideal spesmandir. Pemfigus, pemfigoid ve akkiz epidermolizis büllöza vb. hastalıklarda büllü lezyondan alınan örnekleme yanlış negatif sonuçların en sık nedenidir. Öte yandan çok uzak bir örnekleme de yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Dikkate değer bir konu da şudur: Dermatitis herpetiformiste immünreaktanların genellikle fokal atlama özelliğinden dolayı punch biyopsi yerine dermal papillaları değerlendirmek için traşlanmış (shave) biyopsi alınması daha geniş bir yüzeyin görülmesini sağlar (2).

Mukozal leyonlarda perilezyonel yeterli düzeyde biyopsi alınması daha zordur. Bu nedenle bu spesmenlerde yüksek sıklıkta yanlış negatiflikler ve pozitiflikler olabilir (5).

2-İmmünfloresan çalışmalar için doku taze alınmalı ve hızla dondurulana kadar nemli tutulmalıdır. Doku örnekleri işleme girmeden 24 saat içinde küçük petri kutusunda nemli tuzlu ortamlarda korunabilir. Doku işleme girmek için daha uzun bir süre bekleyecekse spesmen Michell'in transport solusyonuna konulmalıdır. Bu solusyon %5 amonyum sulfat, potasyum inhibitör N etilmaleimid ve sitratla tamponlanmış magnezyum sulfatı (PH:7.25) içerir (5).

3-Dondurulmuş dokudan kriostat ile 4-6 mikronluk kesitler elde edilir, lam üzerine alınır ve 15 dakika havada kurutulur (2).

4-Fosfat tamponlu salin (PBS) (PH:7.2) de çalkalandıktan sonra kesitler nemli bir ortamda FITC konjuge belirteçler(anti IgG, anti IgM, anti IgA, anti C3 ve antifibrin) ile inkübe edilir. Her belirteç ayrı bir lama uygulanır (2).

5-PBS ile çalkalamayı takiben, kesitler tamponlu gliserin ile örtülür ve floresan mikroskop altında incelenir (2).

1.2.2. İndirekt İmmünfloresan

İndirekt immunfloresan teknik vücut sıvılarında dolaşan antikorların saptanması için kullanılan iki basamaklı bir serolojik tekniktir (2). Bu yöntem aşağıdaki adımları içerir:

1-Substrat kesitler 30 dakika boyunca nemli bir ortamda seri şekilde dilüe edilmiş(1:10, 1:80 vb) hasta serumu ile inkübe edilir. Bilinen pozitif ve negatif antikor kontrol serumlarına ait antikor reaktivitesi eş zamanlı olarak test edilir.

2-Bağlanmamış serum proteinlerini uzaklaştırmak amacıyla, PBS içerisinde çalkalamayı takiben kesitler, FITC-konjuge anti-IgG veya özgülüğü tanımlanmış diğer antikor konjugatları ile inkübe edilir.

3-Bağlanmamış konjugatları çıkarmak amacıyla en az 10 dakika süreyle PBS de çalkalamayı takiben kesitler kapatılır ve floresan mikroskop altında incelenir (2).

1.2.3. Kompleman İndirekt İmmünfloresan

Antijen ve antikorlar birbirine birçok kompleman 3 (C3) molekülünü oluşturmak üzere bağlanırlar. İİF den daha sensitif olan kompleman İİF yönteminde bu özelliğten yararlanılır.

3 basamaklı bir tekniktir:

1-Normal doku örneği kesitleri, antijen-antikor kompleksinin kompleman fiksasyon aktivitesini ortadan kaldırmak için 30 dakika 56 derecede ısıtılmış plazma serum/ diğer doku sıvıları ile örtülür. Spesmenler daha sonra yıkanır.

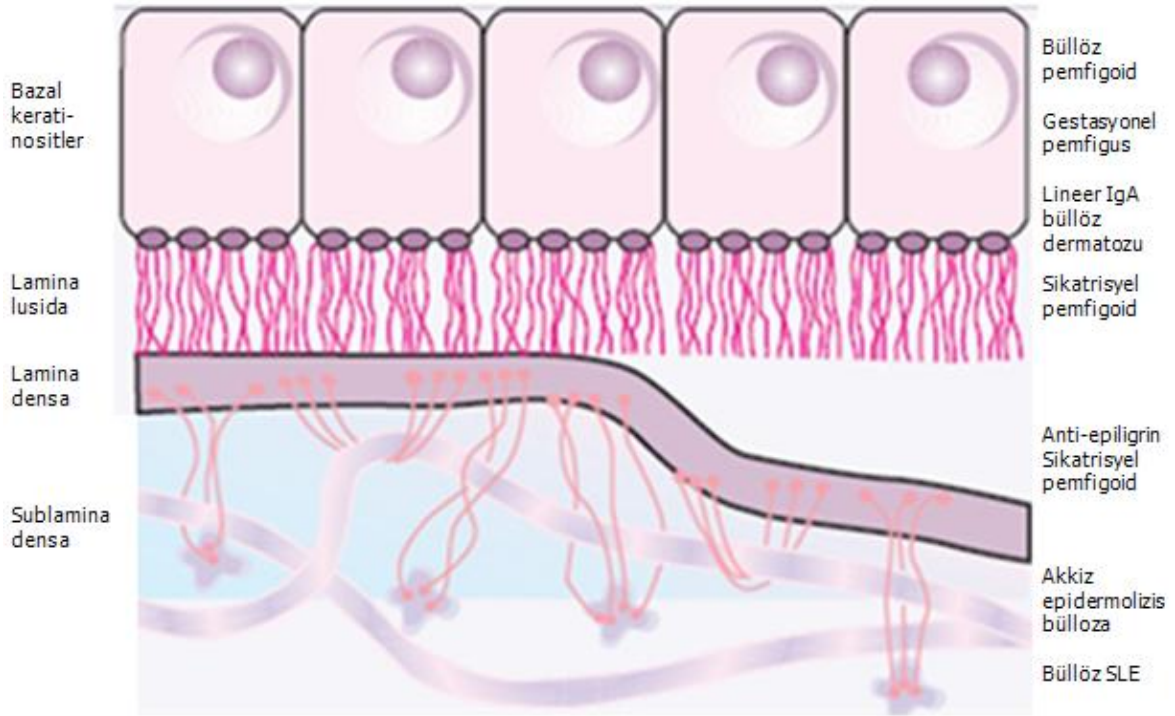
2-Doku kesitleri kompleman kaynağı olan taze insan serumu vb. gibi materyal ile inkübe edilir. İlk basamakta antijene bağlanmış bulunan kompleman bağlayan IgG/IgM antikorları bu aşamada komplemanı aktive eder ve çok sayıda C3 molekülü oluşumunu sağlar ve bunlar dokudaki antijen-antikor bağlanma yerine bağlanır. Spesmenler daha sonra tekrar yıkanır.

3-Kesitler floresein işaretli antihuman C3 antikorları ile inkübe edilir. Bunlar ikinci basamakta oluşan C3 serilerine bağlanırlar. Yıkamayı takiben C3 antikor konjugatları floresan mikroskop altında incelenebilir. Bazı durumlarda İİF de saptanamayacak düzeyde doku antijenlerine çok az miktarda IgG veya IgM antikorları bağlanır. Ancak, çok sayıda C3 molekülü oluşmasını sağlayan antijen-antikor kompleksleri sayesinde kompleman İİF yöntemi bu az miktarda biriken antijenleri saptamada yardımcıdır (2).

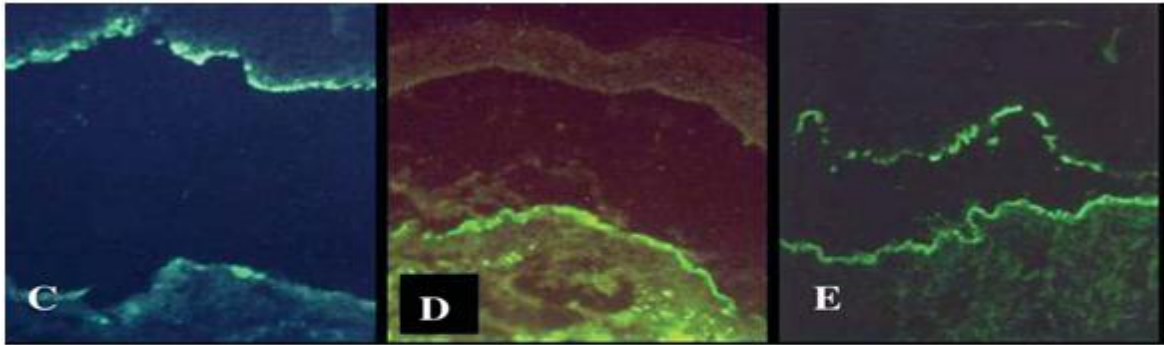
1.2.4. İndirekt İmmünfloresan Varyantlar

1.2.4.1. Salt Split Teknik (Ayrıştırma Yöntemi)

Bu teknik benzer direkt immünfloresan bulguları gösteren subepidermal büllerle seyreden hastalıklar arasında ayırım için kullanılır (Şekil 2). Bu yöntemde normal insan derisini lamina lusida seviyesinde ayırmak üzere deri 48-72 saat süreyle 1M NaCl içerisinde inkübe edilir. Split (ayrılmış) deride örneğin bülloz pemfigoid ve gestasyonel herpes antikorları bülün tavanında, oysa akkiz epidermolizis büllozada yalnızca dermal (taban) tarafında birikir (2) (Resim 1).



Şekil 2: Subepidermal Bullöz Hastalıklarda Salt Split skin (Ayrıştırma yöntemi) İİF Mikroskopide Otoantikörlerin Yerleşimi (Özay Gököz Sunusu, Patolojide yenilikler, 2008)



Bül tavanında pemfigoid tip IgG

Bül tabanında IgG
EBA

Bül tavanında ve tabanında IgG
Müköz membran pemfigoid

Resim 1: VBH larda Salt-split skin test' de (Ayrıştırma testi) immün bileşik birikimleri (Özay Gököz Sunusu, Patolojide yenilikler, 2008)

1.2.4.2. Antijen Haritalama Metodu

Bu metod epidermolizis büllozanın majör formları arasında ayırıcı tanı yapmak için elektron mikroskopiye yardımcı olarak kullanılır. Deride kalem ile bir dakika süreyle sürtme travmasıyla bül oluşturulur ve bu alandan 10 dakika sonra biyopsi alınır. Biyopsi materyali hızla dondurulur ve kesitler elde edilir.

İİF; bülloz pemfigoid antijeni, laminin ve tip 4 kollajen dahil dermoepidermal bileşkenin farklı antijenik komponentlerine karşı gelişen poliklonal/monoklonal primer antikörlerle uygulanır. Klivaj (ayırılma) alanında hangi antijenik maddelerin mekanik olarak oluşturulmuş olan bülün tabanı ve/veya tavanında biriktiği incelenir. Bu her üç antijen süperfisyal bül içerisinde tabanda (intraepidermal ayrılma), bülloz pemfigoid ve laminin antijenleri tavanda ve tip 4 kollajen junktional bülde tabanda (intralaminar ayrılma) ve her üç antijen distrofik bülde tavanda (sublamina densa ayrılması) saptanır (2).

1.2.4.3. İkili Boyanma Metodu

Bu metotta dokularda iki antijenik maddenin birlikte dağılımını göstermek için TRITC ile birlikte FITC kullanılır. İkili boyanma direkt/indirekt bir metod olarak kullanılabilir. İndirekt metod çok yüksek sensitiviteye sahiptir (2).

1.2.5. İndirekt İmmü Floresan Yönteminin Önemi

Aktif hastalık sırasında Pemfigus hastalarının %80-90'ında stratifiye kornifiye epitelin interselüler sement maddesine karşı gelişmiş IgG antikörleri izlenir. Yalnızca birkaç lezyonun bulunduğu erken vakalarda ve remisyon döneminde dolaşan antikörler saptanamayabilir. Pemfigusta dolaşan interselüler antikor titreleri hastalık aktivitesi ile korele olabilir. Titrenin iki kat yükselmesi yaklaşan relapsı işaret edebilir (2).

IgG nin dört sınıfından IgG1 hastalığın en iyi belirteçidir. Yalancı pozitif pemfigus benzeri antikörler; termal yanıklar, toksik epidermal nekrolizis, SLE, liken planus, sağlıklı bireyler, pemfiguslu hasta akrabaları, D-Penisillamin tedavisi, miyastenia gravis, trikofiton rubrum mantar enfeksiyonu ve lepramatöz leprada rapor edilmiştir (2).

İİF, stratum granulozum ve stratum spinozumda görülen liken planus spesifik antijen (LPSA)' in gösterilmesi için kullanılabilir. LPSA liken planus için spesifiktir ve oral lezyonları olsun veya olmasın hastaların %80 inde bulunur.

Diğer taraftan DİF tekniğinde yanlış pozitif sonuç olmayacağı kabul edilir.

Yanlış negatif sonuçlar ise organ spesifik antikorlarla yarışan diğer antikorların baskınlığı ya da teknikteki hatalardan kaynaklanır (2).

1.3. Otoimmün Vezikülobüllöz ve Vezikülopüstüler Dermatozlar

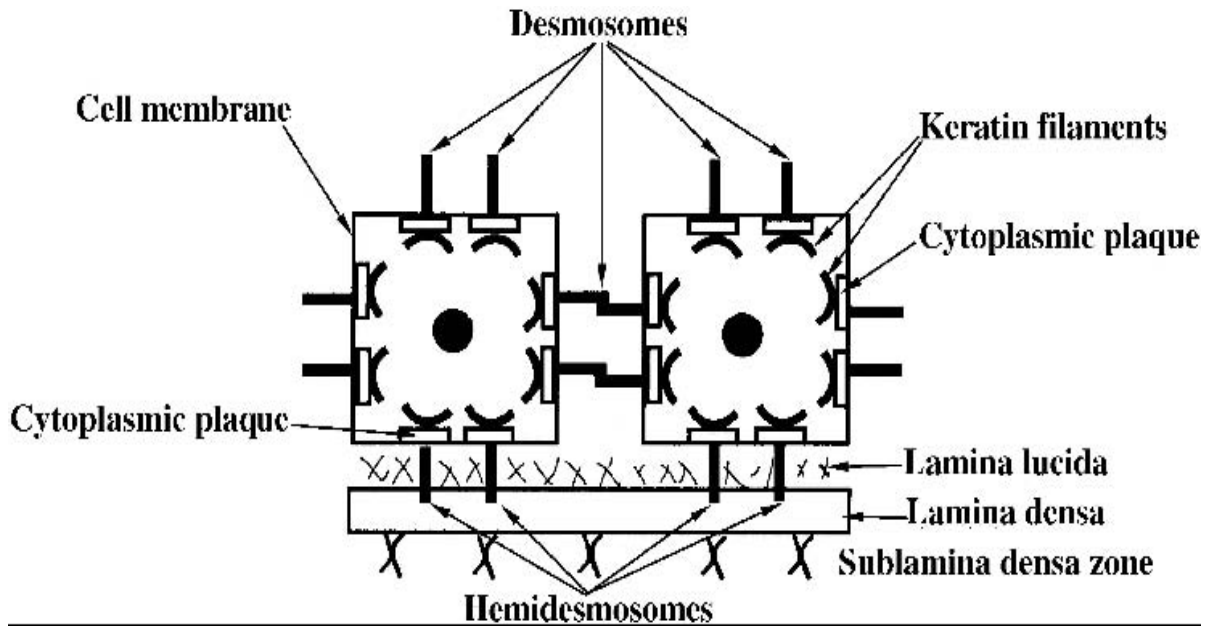
Bül epidermis içinde veya altında yer alabilen içi sıvı dolu kaviteden oluşan yapıdır. Bül içindeki sıvı doku sıvısı ve plazmadan oluşur. İnflamatuar hücreler bül içinde değişken oranlarda bulunabilir. Birçok dermatozda büller oluşabilir (6).

Bu bölümde esas olarak immün birikim izlenen (otoimmün) vezikülobüllöz hastalıklar anlatılmaktadır.

Otoimmün büllöz ve püstüler dermatozlarda veziküller; desmozom ve hemidesmozomlardaki farklı komponentlere veya epidermo-dermal birleşim alanının çeşitli kısımlarına karşı gelişmiş antikorlara ikincil gelişir. Desmozomlar keratinositleri birbirine bağlar ve iki ana kısımdan oluşur. İlki transmembran molekülleri içerir, diğer plak ise hücre zarının iç yüzeyinde bulunmaktadır. Transmembran kısmın ekstraselüler fraksiyonu komşu hücrelerin buna karşı gelen fraksiyonu üzerine tutunur (7).

Transmembran komponentin intraselüler fraksiyonu hücre iskeletinin ayrılmaz bir parçası olan keratin filamentlerine bağlı sitoplazmik plaktan oluşur. Bu bağlantı, epiteli stabilize eder ve güçlendirir. Bazal hücreler desmosom ve hemidesmozoma sahip olup diğer keratinositlerden ayrılırlar. Desmozomlar bazal hücreleri diğer keratinositlere, hemidesmozomlar ise bazal hücreleri lamina densanın ekstraselüler komponentine bağlarlar (7) (Şekil 3).

Moleküler düzeyde desmozomlar ve hemidesmozomlar farklı glikoprotein ve proteinlerden oluşurlar (Tablo 1). Bileşenler molekül ağırlıklarına göre kilodalton olarak belirlenir (7).



Şekil 3: Dermoepidermal bileşke alanı. Şemada; desmozomlar, hemidesmozomlara sahip iki bazal hücre ve altında bazal membran zonu (BMZ) izlenmektedir. BMZ; bağlayıcı filamentler içeren lamina lucida, lamina densa ve bağlayıcı fibriller içeren sublamina densa zonundan oluşur (7).

Tablo 1: Desmozom ve hemidesmozomların komponentleri

Desmozomal komponentler	Hemidesmozomal komponentler
Transmembran glikoproteinler	Transmembran glikoproteinler
- Desmogleinler	- BPAg (180kDa)
- Desmokoliner	- İntegrinler (hücre adhezyon molekülleri)
Sitoplazmik plak proteinleri	Sitoplazmik plak proteinleri
- Desmoplakin (250kDa)	- BPAg (230kDa)
- Envoplakin (210kDa)	- Plektin
- Periplakin (190kDa)	
- Plakoglobin	

1.3.1. Bül Oluşum Mekanizmaları

Spongiozis: Keratinositlerin ayrılması sonucu epidermis içine ekstraselüler sıvı birikmesidir. Belirgin spongiozis desmozomların bozulmasına ve sonuçta bül oluşumuna yol açar. Sıvı birikiminin artması vezikül hatta bül oluşumuna yol açabilir. Belirgin spongiozis retiküler dejenerasyonla sonuçlanabilir (6).

Spongiozis hemen her zaman epidermis içinde olup yüzeysel damarlar çevresinde lenfosit infiltrasyonu ile ve yüzeysel vasküler pleksusun özellikle de postkapiller venüllerin artmış geçirgenliği ile ilişkili pasif bir olaydır.

Akantoliz: Keratinositlerin birbiriyle olması gereken temasının kaybı sonucu gelişir. Akantolizin histolojik kanıtı; kondanse sitoplazmaya sahip yuvarlak keratinositler, belirgin çekirdekçik ve periferel yoğunlaşan kromatine sahip büyük çekirdeklerin varlığıdır (6).

Retiküler dejenerasyon: Keratinositlerin balonlaşma dejenerasyonu (intraselüler ödem) ve sonuçta rüptürü sonucu oluşur. Geride kalan desmosomal bağlantılar rüptüre keratinosit membran kalıntılarını ve sitoplazmalarını bozulmamış keratinositlere bağlar. Bu durum epidermise düzensiz ağsı bir görünüm verir.

Sitolizis: Sitolizis keratinositlerin bozulmasıdır. Bu durumda normal epidermiste ısı ve sürtünme gibi yüksek düzeyde fiziksel travmatik ajanlara maruz kalındığı zaman keratinositlerin desmosomal plakları ve yapısal matriksi zedelenir (6).

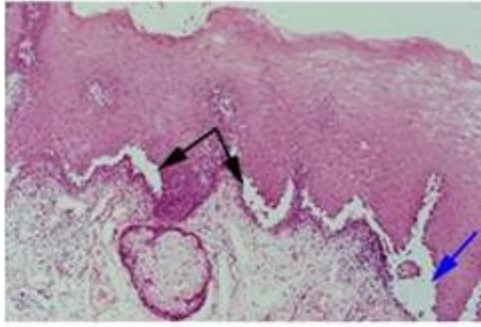
Bazal membran zonu bozulması veya harabiyeti: Bazal membran parçalanması ve destrüksiyonu primer yapısal eksiklikler yanı sıra hem hümorale hemde immünolojik hasar nedeniyle oluşur. Büller epidermal bazal membran zonunda oluştuğu zaman aşağıdaki özel subanatomik bölümlerden herhangi biri etkilenir;

- a) Bazal keratinositler, özellikle alt bölümleri
- b) Lamina lusida(elektron-lusid alan, plazma membranının hemen altı
- c) Lamina densa (esas olarak tip 4 kollajenden oluşan kısım)
- d) Sublamina densa bölgesi (5).

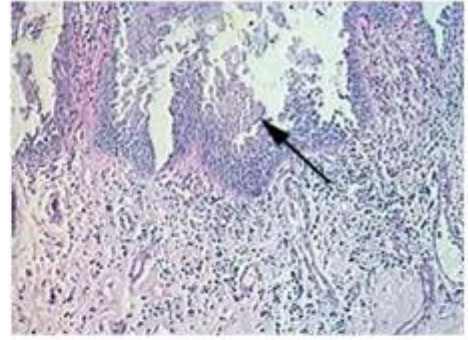
Bazı hastalıklar için rutin kesitlerde gözlemlenebilen mekanizmalar tablo 2’de, çeşitli VBH’ a ait mikroskopik görünümler resim 2’de, immünobüllöz hastalıklarda biriken immün bileşikler, immün bileşik birikim yeri ve paternleri resim 3 ve Tablo 3-6 da, majör otoimmün büllöz hastalıklardaki otoantijenler ve tipik İF bulguları Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 2: Vezikülobüllöz hastalıklar ve bül oluşum mekanizmaları

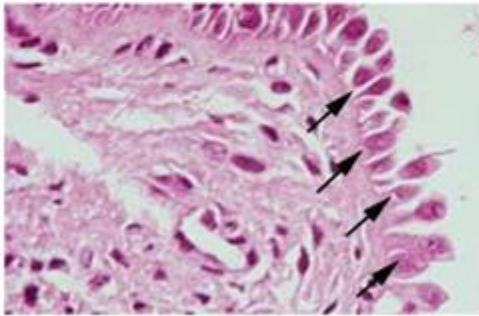
Bül oluşum mekanizma	Hastalıklar
Spongioz	Egzematöz dermatit Miliaria Pemfigus (erken) Transient akantolitik dermatozis (tek pattern)
Akantolizis	Pemfigus Transient akantolitik dermatozis (bazı paternler) Hailey Hailey hastalığı Darier hastalığı Bazı irritan dermatitler
Retiküler dejenerasyon	Viral infeksiyonlar Egzematöz dermatitler (geç evre)
Sitolizis	Epidermolizis bülloza simpleks Epidermolitik hiperkeratozis Friksiyon bül Eritema multiforme (kısmen) Bazı irritan dermatitler
Bazal membran zon hasarı	Büllöz pemfigoid Sikatrisyel pemfigoid Lineer IgA dermatozu Dermatitis herpetiformis Akkiz epidermolizis bülloza Letal epidermolizis bülloza Distrofik epidermolizis bülloza



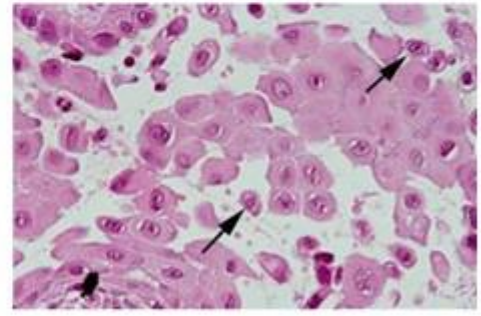
- epidermiste suprabazal ayrılma
- intraepidermal vezikül



- akantoliz

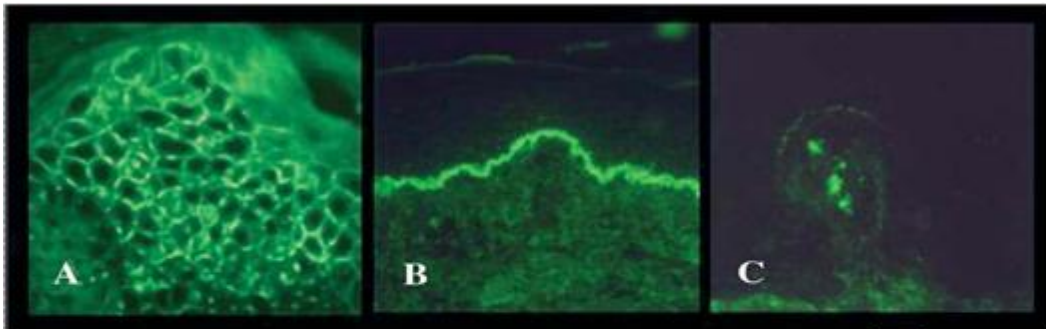


- Dermise hala bağlı olarak izlenen bazal epidermal hücreler – mezartaşı görüntüsü "tombstones"



- akantoliz - Tzanck hücreleri (daha küçük ve yuvarlak hücreler)

Resim 2: VBH larda ışık mikroskopide görülebilecek lezyonlar



↓
İntersellüler IgG
Pemfigus

↓
Lineer IgG / IgA
Pemfigoid / EBA /
Lineer IgA dermatozu

↓
Dermal papiller
granüler IgA
Duhring

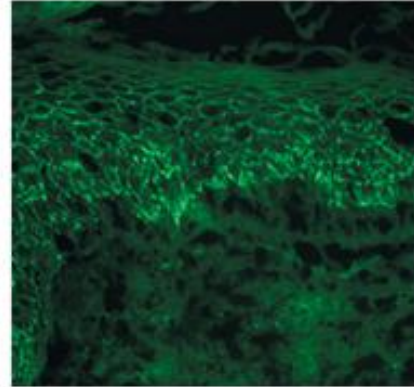
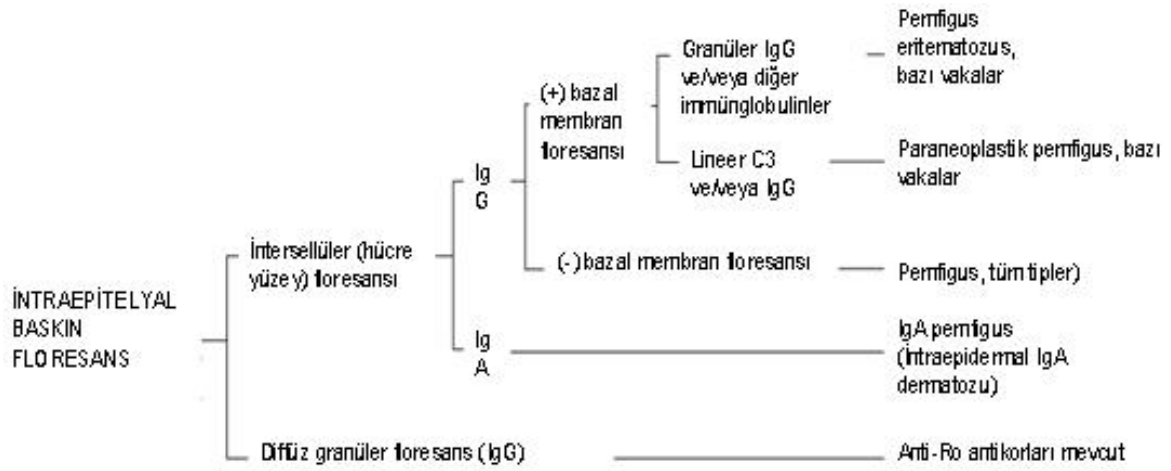
Resim 3: VBH' larda biriken immün bileşikler ve birikim paternleri

Tablo 3: Vezikülobüllöz hastalıklarda direkt immünfloresan test bulguları

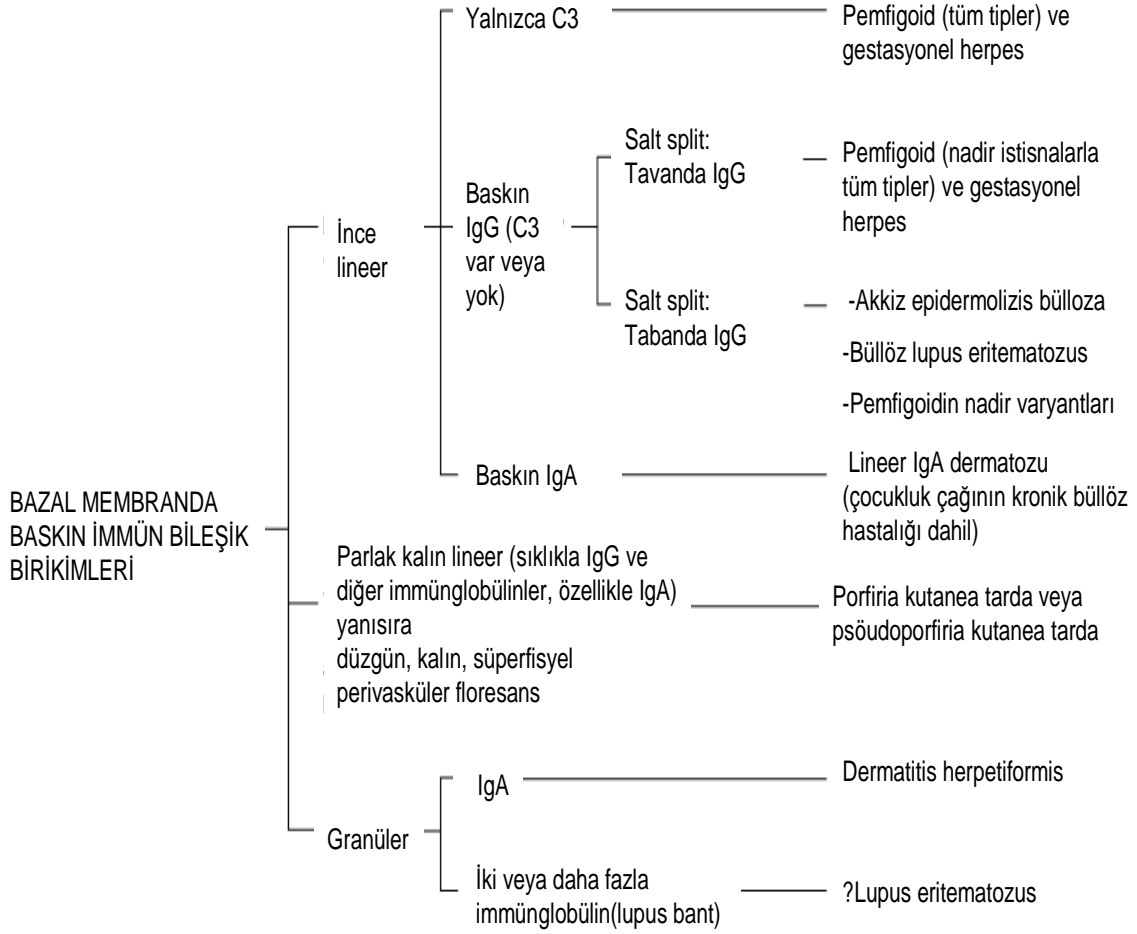
Dermatozlar	Temel immünreaktan	Alan	Patern
Pemfigus, (tüm varyantları ile)	IgG	ICS	Dantela benzeri
IgA pemfigus	IgA	ICS	Dantela benzeri
Paraneoplastik pemfigus	IgG	ICS	Dantela benzeri
	C3, IgG	BMZ	Lineer
	C3, IgG	BMZ	Granüler
Büllöz pemfigoid	C3, IgG	BMZ	Lineer
Skatrisyel pemfigoid	C3, IgG	BMZ	Lineer
Gestasyonel herpes	C3	BMZ	Lineer
Akkiz epidermolizis büloza	C3, IgG	BMZ	Lineer
Bülloz sistemik lupus eritematozus	C3, IgG	BMZ	Lineer
	C3, IgG	BMZ	Granüler
Dermatitis herpetiformis	IgA	BMZ	Granüler
Linear IgA dermatozu	IgA	BMZ	Lineer
Eritema multiforme	C3, IgM	BMZ	Granüler
	C3, IgM	Damarlar	Granüler
Porfiryra/Psödoporfiryra	IgG	BMZ	Parlak geniş
Hemodiyaliz büllöz dermatozu	Ig G	Damarlar	Parlak geniş

Not: Diğer immünglobülinler görülebilir, fakat daha az yoğunlukta ve sıklıkta izlenirler
 ICS: Skuamöz interselüler madde BMZ: Bazal membran zonu

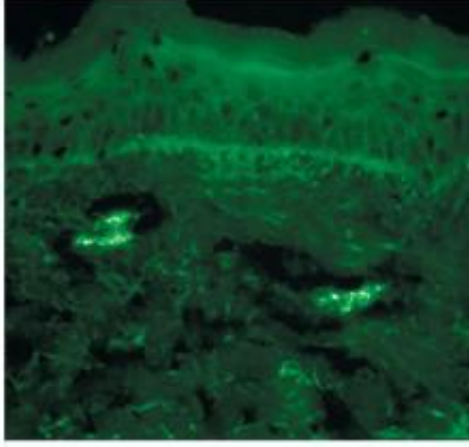
Tablo 4: İnteraepitelyal baskın immün bileşik birikimleri (Özay Gököz Sunusu, Patolojide Yenilikler, 2008'den çeviri)



Tablo 5: BMZ baskın immün bileşik birikimleri (Özay Gököz Sunusu, Patolojide Yenilikler, 2008'den çeviri)



Tablo 6: Vasküler ve perivasküler immün bileşik birikimleri (Özay Gököz Sunusu, Patolojide yenilikler, 2008'den çeviri)



VASKÜLER VE PERİVASKÜLER
BASKIN FLORESANS

	Düzensin, kalın, süperfiyel perivasküler IgG floresansı (Sıklıkla diğer immünglobülinler, özellikle IgA) yanısıra bazal membran zon floresansı	—	Porfiria kutanea tarda veya pseudoporfiria
	Granüler IgA	—	Henoch-Schönlein purpura (IgA vaskülit)
	Granüler IgG	—	Uygun klinik ve histopatolojik verilerle vaskülit ekarte edilmeli

Tablo 7: Major Otoimmün Bülöz Hastalıklarda Otoantijenler ve Tipik İmmünfloresan Bulgular

Hastalık	Otoantijenler	DİF	İİF
<i>Pemfigus grubu Hastalıklar</i>			
Pemfigus Vulgaris	Dsg 3, Dsg1	İnterselüler IgG ve C3	İnterselüler IgG
Pemfigus Folioseus	Dsg 1	İnterselüler IgG ve C3	İnterselüler IgG
Paraneoplastik Pemfigus	Dsg 3, envoplakin, periplakin, desmoplakin 1 ve 2, 170 kD antijen, BP 230, HD 1 / plektin, Dsg 1	İnterselüler IgG ve C3 ve bazal membranda (BMZ) IgG ve C3	İnterselüler IgG (Maymun özofagusu ve rat mesanesi)
IgA Pemfigus	Dsg 1, Dsg 3	İnterselüler IgA ve C3	İnterselüler IgA
<i>Pemfigoid Hastalıklar</i>			
Bülöz Pemfigoid	BP180 NC16A, BP230	BMZ' de lineer IgG ve C3	Epidermal IgG (salt-split skin)
Gestasyonel Pemfigoid	BP180 NC16A, BP230	BMZ' de lineer IgG	Epidermal kompleman bağlayıcı IgG (salt-split skin)
Lineer IgA Hastalığı	LAD 1, BP230	BMZ' de lineer IgA	Epidermal ve dermal IgA (salt-split skin)
Sikatriyel Pemfigoid (Müköz Membran Pemfigoidi)	BP180, laminin 332, laminin 311, α -6 β 4 integrin, BP230	BMZ' de lineer IgG, IgA ve C3	Epidermal veya dermal IgG, IgA (salt-split skin)
Liken Planus Pemfigoidi	BP180 NC16A, BP230 200-kDa abtijen	BMZ' de IgG ve C3	Epidermal IgG (salt-split skin)
Anti p-200 Pemfigoid	Laminin γ 1 (p200 protein)	BMZ' de IgG ve C3	Dermal IgG (salt-split skin)
Akkiz Epidermolizis Bülloza (EBA)	Tip VII kollajen	BMZ' de lineer IgG, IgA ve C3	Dermal IgG (salt-split skin)
Dermatitis Herpetiformis (Duhring)	Epidermal / doku transglutaminaz, gliadin, endomisyum	Dermal papillada granüller IgA	Antendomisyum IgA (maymun özofagusu)

1.3.2. Pemfigus Grubu Hastalıklar

Pemfigus; desmozom ve desmogleinlerde (Dsg) bulunan hücre-hücre adezyon moleküllerine yönelik IgG otoantikorlarının üretimi sonucu ortaya çıkan, deri ve müköz membranları etkileyen otoimmün büllü bir hastalıktır (8). Pemfigus, dünyanın her tarafında görülebilen bir hastalık olup; insidansı 0.5/100000 ile 3.2/1000000 arasında değişmektedir. Hastalığın sıklığı, tipi, başlangıç yaşı, klinik özellikleri ve şiddeti dünyanın değişik bölgelerinde ve ırklar arasında farklılıklar göstermektedir (9). Pemfigus vulgaris Yahudilerde ve Akdeniz orijinli kişilerde, eskiden Brezilya pemfigusu olarak bilinen pemfigus foliaceus ise Güney Afrika ve Güney Amerika'da daha sık görülür (10).

Pemfigus vulgaris çoğunlukla 40 ve 60 yaş arasındakileri etkileyen, nadir görülen bir hastalıktır. Pemfigus vulgaris kortikosteroidler tedavide kullanılmadan önce neredeyse her zaman ölümcül olmuştur (7).

Pemfigus klinik olarak gevşek epitelyal büller, derinin ve müköz membranların ülserasyonu, erozyonu ile karakterize bir hastalıktır. Histolojik olarak akantoliz izlenir. İmmünolojik olarak hücre-hücre adezyonunda keratinositlerin hücre membran komponentlerine karşı oluşan bağlı ve dolaşan antikorlar önem taşımaktadır. Bu antikorlar derinin DIF testi ve serumun IIF testi ile gösterilebilir. Bu tekniklerin artık tüm antikor aracılı primer vezikülobüllöz bozukluklarının tanısında kullanılması gerektiği pratikte kabul edilmiştir (6).

1.3.2.1. Pemfigus Vulgaris

Pemfigus vulgaris (PV) deri ve mukozayı etkileyen intraepidermal büllöz bir hastalıktır. Keratinositlerde adhezyon kaybı ile karakterizedir. PV in histopatolojik özelliği suprabazal ayrılma ve akantolizdir. Epidermal bulgulara ek olarak akantoliz sıklıkla kıl folikülü duvarında da gelişir ve tipik olarak bu durum epidermisle bağlantılı veya yakın ilişkilidir (11,12).

Pemfigus immünolojik bir hastalıktır. Pemfigusta otoantikorlar desmoglein-3 ve desmoglein-1 adlı desmozomal proteinlere yönelmiştir (13). Dokuya bağlı otoantikorların varlığının kanıtı için altın standart perilezyonel deride direkt immünfloresandır (14).

Epidermis hücreler arası bölgede karakteristik olarak IgG birikimi veya IgG ile birlikte C3 birikimi olur (11).

Pemfigus beş tipe ayrılabilir:

- (a) Pemfigus vulgaris ve onun reaktif hali olan pemfigus vejetans
- (b) Pemfigus foliaceus ve lupus benzeri varyantı, pemfigus eritematozus ve endemik varyantı, fogo selvagem
- (c) İlaç ilişkili pemfigus
- (d) IgA pemfigus ve
- (e) Paraneoplastik pemfigus (6).

En erken görülen değişiklik nadiren görülen eozinofilik spongiozis veya daha sıklıkla da alt epidermiste oluşan spongiozistir. Bu spongiozis gerçek spongiozisten ziyade akantolizin erken belirtisi olabilir. Akantoliz ayrılmanın ilk dönemidir ve büller çoğunlukla suprabazal lokalizasyonda oluşur. İntraepitelyal akantoliz deri eklerine uzanabilir, nadiren stratum spinozuma yükselebilir (6).

Akantoliz primer ya da sekonder herpes simpleks ve herpes zoster vb. nedenlerle de oluşur (7).

Tipik olarak pemfigus vulgaris veziküllerinde suprabazal ayrılma sonucu epidermis, papiller dermis ve bazal hücre tabakasından ayrılır. Böylece vezikül tabanı bazal hücrelerle döşeli papiller dermisten oluşur. Dermal papilla vezikül içine çıkıntı yaparak uzanım gösterdiğinde oluşan yeni yapı villus adını alır. Bazal hücreler dermise yapışık fakat hafif bir şekilde birbirlerinden ayrılırlar. Akantoliz kıl foliküllerinde ve bazen ter bezlerinde de mevcuttur. Bül çatısı geri kalan epidermisten oluşur; erken veziküllerde oldukça normal görülür veya belirgin akantoliz içeren alanlar olabilir. Vezikül lümeni tabakalar ve dağınık şekilde akantolitik keratinositler ve ayrıca nötrofil ve eozinofiller içerir. Eski lezyonlarda vezikül çatısı incelir ve küçülür. Bazen vezikül çatısı spesmen alımı veya takibi sırasında kaybolabilir. Bazal hücre dizilimi ve bazı akantolitik hücreler tanıda tek ipucu olabilir. Hastalığın ilk dönemlerinde histolojik patern net değildir. Eozinofilden zengin subakut dermatit gibi görülebilir. Küçük alanlarda akantolize eğilim tanıda ipucudur. Bazı vakalarda epitelyum normal veya kalınlaşmıştır fakat bazı alanlarda suprabazal ayrılmalar görülebilir. Papiller dermis ödemlidir. İnflamatuar hücreler genel olarak orta şiddette ve dağınık haldedir. Eozinofil çok sayıdadır. Oral kavite lezyonlarında ve eski lezyonlarda tanı zordur. Lezyonun çatısı sıyrılmıştır ve müköz papilla inflamatuvar hücrelerle infiltredir (7).

Bu çalışma için normal deri ile örtülü bül kenarı (büle bitişik hasarlanmamış veya eritemli doku) en uygun dokudur. Doku dondurularak veya kısa süreliğine Michel

solüsyonunda saklanabilir. DIF testi pemfigus vulgaris için kolay anlaşılır ve sensitif diagnostik testtir. %95 vakada skuamöz interselüler alanda IgG gösterilebilir. Aktif hastalıklı vakalarda bu oran %100'e yükselir. Klinik hastalık yıllar içerisinde sakinleştikten sonra bile IgG hala pozitif olarak görülmektedir (6). Negatif DIF bulguları hasta remisyonda iken iyi bir prognostik faktördür (15).

Epidermiste interselüler alanda IgG birikimi pemfigus grubu hastalıklar (pemfigus vulgaris, pemfigus vejetans, pemfigus foliaseus, Fogo selvagem (endemik Brezilya pemfigus vulgarisi), pemfigus eritematozis ve paraneoplastik pemfigus) için karakteristiktir. Bu birikim antikorların desmozomal antijenlere karşı oluştuğunu yansıtmaktadır. Bu durum hemen hemen pemfigus vulgaris ve pemfigus vejetans' lı tüm hastalarda bulunur. Birikim genelde kesintisizdir, fakat noktasal birikimler de görülebilir. IgG nin interselüler birikimi epitelin tüm kalınlığı boyunca tüm pemfigus varyantlarında mevcuttur. Bu nedenle alt sınıflandırma pek başarılı değildir. Bazı spesmenlerde IgG birikimi pemfigus vulgariste suprabaziller alanda, pemfigus foliaseusta süperfisial epidermiste sınırlı olabilir. Histoloji ve klinik özelliklerin korelasyonu ile pemfigus subtipi belirlenir. Lezyonlu deri biyopsisinde %50 vakada interselüler alanda C3 birikimi izlenir (16).

Interselüler alanda lineer IgG birikimi veya bazal membran boyunca granüler C3 birikimi paraneoplastik pemfiguslu hastalarda değerli bir bulgudur (16,17). Paraneoplastik pemfiguslu hastaların çoğunda ayrıca bazal membran zonunda birikimler olur. Bu hastalık klinik olarak polimorf deri döküntüleri, büller, eritema multiforme benzeri lezyonlar, eritem alanları veya likenoid dermatit ile karakterize olabilir. Hastalığa şiddetli stomatit ve konjunktival inflamasyon eşlik edebilir (16).

Pemfigus eritematozusun immünpatolojik bulguları interselüler alanda IgG birikimi, bazal membran zonu boyunca IgG ve C3 ün granüler birikimini gösterir. Tipik olarak bu hastalar Senear-Usher Sendromu olarak bilinirler (16).

1.3.2.2. Pemfigus Vejetans

Pemfigus vulgarisin sık olmayan bir varyantı olup olguların %1-2 sini oluşturur (6,18).

Öyküye bağlı olarak pemfigus vejetans 2 tipe ayrılır; Neumann tip ve Hallopeau tip.

Neumann Tip Pemfigus Vejetans

Neuman tipte hastalık pemfigus vulgaris gibi başlar. Erozyone alanların çoğu verrüköz vejetasyonlarla iyileşir. Erken evrelerde küçük bül ve püstüller içerirler. Pemfigus vejetans genel özelliğine sahiptirler. Lezyon yaşına bağlı olarak villus formasyonu ve verrüköz epidermal hiperplazi gelişir. Dermis ve epidermiste çok sayıda eozinofil mevcuttur. Bu eozinofilik spongiozis ve eozinofilik püstül oluşumuna neden olur. Akantoliz eski lezyonlarda görülmeyebilir (7).

Neuman tipte oral lezyonlar her zaman vardır ve en sık görülen bulgudur. Hastanın klinik durumu Pemfigus vulgaris'ten daha kronik ve daha benign niteliktedir. Başlangıçta lezyonlar pemfigus vulgaris'takine klinik ve histopatolojik olarak eşdeğerdir. Ancak pemfigus vejetansta büller püstüllere ve daha sonra hipertrofik lezyonlara dönerler.

Erken hipertrofik lezyonlar akantotik ve kalınlaşmış epidermise sahiptir. Epidermis içinde akantolitik yarıklar içerisinde intraepidermal püstüller mevcuttur. Daha sonraki süreçte lezyonlar eozinofil ve az sayıda akantolitik hücrelerle karakterizedir. Eski lezyonlarda hipertrofik ve akantotik epitelyum hala mevcuttur, fakat akantoliz ve eozinofilik abse izlenmez. Bu dönemde lezyon tanısız niteliğini yitirmiştir (7).

Hallopeau Tip Pemfigus Vegetans

Hallopeau tip daha benignedir. Primer lezyonları bülden ziyade püstülerdir. Lezyonların gelişimi özellikle kıvrım bölgelerinde giderek genişleyen verrüköz vejetasyonlarla karakterizedir (6).

Hallopeau tip Pemfigus vejetans erken lezyonlarında normal deri üzerinde püstüller oluşur. Akantoliz ve suprabazal yerleşimde çok sayıda yarıklanma oluşur. Yarıklar çok sayıda eozinofil ve dejenere akantolitik epidermal hücreler içerirler. Erken lezyonlarda Neumann tipten daha sık olarak eozinofilik abse görülür. Daha sonra gelişen verrüköz lezyonlar histolojik olarak Neumann tipe eşdeğerdir (6).

Genellikle başlangıç lezyonu normal deride görünen püstüllerdir. Etkilenen alanlar hızlı bir şekilde hipertrofiye olur, perifere uzanım göstererek birleşip geniş alanlar oluştururlar. Tercih edilen alanlar aksilla ve kasıktır.(kıvrım bölgeleri) Hastalığın seyri kronik ve nispeten benignedir. Fakat bazı vakalar pemfigus vejetansın Neumann tipi gibi sonlanır. Oral lezyonlar her zaman mevcuttur (7).

Erken püstüler dönemde histolojik olarak suprabazal akantoliz ve eozinofili gösterir. Erken hipertrofik lezyonlarda epidermis hipertrofik ve akantotiktir ve

intraepidermal abseler eozinofillerle doludur. Daima az sayıda akantolitik hücre mevcuttur. Eski lezyonlar belirgin epidermal papillomatozis ve akantoz içerir. Fakat abse ve akantoliz içermezler (7).

DIF incelemede skuamöz interselüler IgG birikimi tüm vakalarda mevcuttur (6).

1.3.2.3. Pemfigus Foliaseus

Erkek ve kadınlarda sıklık aynıdır. Pemfigus vulgaris gibi nadir bir hastalık olup ona göre daha iyi prognoza sahiptir. Hastaların çoğu orta yaşta olup adölesanlarda da görülebilir.

Genellikle eritematöz zeminde gevşek büller ya da aşık ar bül içermeyen krutlu lezyonlar izlenir. Kızarıklık ve kabuklanma mevcuttur (6).

Histopatoloji: En erken değişiklik üst epidermiste, granüler tabaka içerisi veya komşuluğunda izlenen akantolizdir. Bazen subkorneal bül oluşumuna yol açar. Daha sıklıkla yarıklar genişleyerek bül oluşmaksızın stratum korneum ayrılması gerçekleşir. Genellikle akantolitik keratinositler az sayıdadır ve ayırdetmek oldukça dikkat gerektirir. Sekonder yarıklanma gelişerek epidermis orta kısımlarında ayrılma olabilir. Bu yarıklar bazal tabaka yukarısına ulaşabilir ve nadiren sınırlı düzeyde suprabazal ayrılma alanları oluşabilir. Subkorneal blister yapısı içinde diskeratotik granüler keratinositlerin bulunması bu hastalık için diagnostiktir. İnteraepidermal eozinofilik püstüllerle birlikte eozinofilik spongiyozis belirgin olabilir (6).

Pemfigus foliaseus 3 histolojik patern gösterir;

1-Eozinofilik spongiyozis

2-Sıklıkla az sayıda akantolitik keratinositlerle birlikte subkorneal bül

3-Diskerotik granüler keratinositler içeren subkorneal büller

Ayrılmanın üst kısmı (çatısı) boynuzsu bir tabaka içerir (7).

İmmünfloresan Bulgular: DIF testi perilezyonel deride birçok vakada pozitifdir. Birçok vakada tüm epidermis kalınlığı boyunca skuamöz interselüler IgG birikimi olur. Nadiren IgG epiderminin süperfisyel kısmına lokalize olur.

İİF serum testinde IgG skuamöz interselüler birikim %80-90 vakada pozitifdir (6,19).

1.3.2.4. Pemfigus Eritematozus

Pemfigus foliaceusun bir varyantı olup Seear-Usher sendromu olarak bilinir. Adını lupus eritematozusa klinik olarak benzerliğinden alır. Eritematöz plaklar, yamalar kelebek dağılımı gösterirler. Hem lokalize, hem de generalize olabilirler, Oral lezyonlar görülmez (6,20).

Işık mikroskop görüntüleri pemfigus foliaceusa eşdeğerdir.

İmmüno Floresan bulgular: Perilezyonel deride DIF testinde skuamöz interselüler IgG birikimi %75 vakada pozitifdir. Ayrıca dermoepidermal bileşkede IgM ve IgG granüler birikimi izlenir (6).

1.3.2.5. Pemfigus Herpetiformis

Pemfigus herpetiformis; dermatitis herpetiformisin klinik özellikleri ve pemfigusun immünolojik ve histolojik özelliklerinin kombinasyonunda oluşur. Genelde foliaceus tipinin özelliklerini gösterir (6,21). Bu varyant klinik özellikleri ile farklılık arzeder. Hastalarda sıklıkla herpetiform paternde kaşıntı, eritem, veziküler ve püstüler lezyonlar görülür (6).

Histopatoloji: Histolojik patern spongiyozis, eozinofil ve/veya nötrofil infiltrasyonu gösteren intraepidermal vezikülasyon ile karakterizedir. Akantoliz az veya yoktur. Oral lezyonlar bazı hastalarda tanımlanmıştır. Bu hastalığın kınığı benign gidişli olup tedaviye cevap genellikle iyidir. Buna rağmen kaydadeğer sayıda hastada pemfigus foliaceus gelişimi, nadiren de pemfigus vulgaris gelişimi rapor edilmiştir (6).

Eozinofilik spongiyozis mevcuttur. Akantoliz bulunur veya bulunmayabilir. Çeşitli sayıda nötrofil içeren nötrofilik spongiyoz veya eozinofil ve nötrofil içeren subkorneal püstül oluşabilir (6).

İmmüno Floresan bulgular: DİF mikroskopide perilezyonel alanda primer olarak üst epidermiste keratinositlerin yüzeylelerinde skuamöz interselüler IgG birikimi olur (6,21).

1.3.2.6. IgA Pemfigus

Bu hastalık IgG pemfigus ailesinin bir üyesi olarak görünmemektedir. Çünkü farklı histolojik ve klinik özellikler gösterir. Nisbeten daha benign klinik seyirlidir. Hastalarda desmokolineri tanıyan antikorlar vardır (16,22).

IgA pemfigus otoimmün, intraepidermal vezikülobüllöz bir hastalık olup epidermiste yer yer akantoliz ve interselüler IgA birikimi ile karakterizedir (23). Daha çok orta yaşlı ve yaşlı kişilerde oluşur. Ancak birçok çocuk vaka da tanımlanmıştır (6). Klinik bulgular pemfigus vulgaris ve subkorneal püstüler dermatoz benzemektedir. Eritematöz alanlar üzerinde gelişen gevşek büller görülür. Lezyonlar sıklıkla halka şeklindedir (6,24). En çok tutulan alanlar aksilla ve kasıktır, fakat gövde, proksimal ekstremiteler ve alt abdomen de tutulabilir. Müköz membran tutulumu nadirdir (6).

IgA pemfigus; içerdiği otoantijenlere göre farklılıklar taşıyan klinik heterojen bir gruptur (25). Genelde hastalarda iki tipten biri gelişebilir: Subkorneal püstüler dermatoz (SPD) tip veya intraepidermal nötrofilik dermatoz (IEN) tip.

Histopatoloji: İki klinik görünümüne paralel olarak iki patern gözlenir. SPD tipte minimal akantolizle subkorneal vezikopüstüller veya püstüller mevcuttur. IEN tipte ise hafif- orta şiddette nötrofil içeren intraepidermal vezikopüstüller ve püstüller izlenir (6).

DİF Bulguları: Epidermiste interselüler IgA birikimi görülür. SPD tipte IgA birikimi epidermisin üst tabakalarında sınırlı ve daha yoğundur. Oysa IEN tipinde ise genellikle epidermisin her tarafında yaygın olarak görülür. Buna ilaveten az sayıda vakada IgG birikimi de görülür. Bunlar IgA/IgG pemfigus adını alır (23).

1.3.2.7. Paraneoplastik Pemfigus

Anhalt ve arkadaşları neoplazmlı beş hastada neoplazmla ilişkili olarak otoimmün kutanöz hastalık paraneoplastik pemfigusu tanımlamışlardır. İmmünfloresan testler bu beş hastanın perilezyonel epitelinde ve serumunda atipik pemfigus benzeri otoantikorların varlığını göstermiştir. Bu antite ile ilişkili neoplazmlar azalan sıklık sırasına göre: Non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, anjiofolliküler lenf nodu hiperplazisi (Castleman hastalığı) ve daha az sıklıkla retroperitoneal sarkom, timoma (malign ve benign) ve Waldenström makroglobülinemisisidir. Neoplazm olduğu bilinen hastaların

yaklaşık üçte ikisinde mukokutanöz lezyonlar görülür. Mukokutanöz lezyonların görüldüğü hastaların üçte birinde ise neoplazm mevcuttur. Tedaviden sonra neoplazm tam remisyona girmiş veya ortadan kaldırılmış bile olsa paraneoplastik pemfigus prognozu kötüdür. Birçok hasta ya otoimmün hastalık ya da tedavi komplikasyonu sonrası ölür. Ölüm nedeni sıklıkla bronşiolitis kliniğiyle, ilerleyici respiratuar yetmezliktir (7).

Daima görülen klinik bulgusu sıklıkla konjuktivitle birlikte görülen şiddetli stomatittir. Deri lezyonları varsa kaşıntılı ve polimorfiktir. Şiddetli vakalarda yırtıldığı zaman geniş erozyonlar oluşturan, merkezinde veziküller veya büll bulunan geniş alana yayılmış ertematöz makül veya plaklar gelişir. Bu durum eritema multiforme veya toksik nekrolizise benzer ve hastalarda yüksek ateşle seyreden şiddetli bir klinik tablo görülür. Bazı vakalarda lezyonlar daha az akut seyreder ve geniş likenoid papüller içerirler (7).

Histopatoloji: Çeşitli klinik durumlara göre değişkendir. Lezyonlar eritema multiforme benzeri, liken planus benzeri, pemfigus vulgaris benzeri, pemfigoid benzeri kendine has kombinasyonlar gösterir. Temel bulgu pemfigus vulgariste görülen suprabazal akantoliz ve ilaveten vakuoler interfeys dermatit ile ilişkili olarak bazal apopitozis (eritema multiforme benzeri) dir. Likenoid inflamasyonlu (likan planus benzeri) veya inflamasyonsuz tipte de olabilir. Paraneoplastik pemfigus akantoliz olmadan tamamıyla likenoid interfeys dermatit şeklinde de görülebilir. Pemfigoid benzeri lezyonlarda subepidermal blisterler mevcuttur (6,26).

DİF Bulguları: Perilezyonel deri ve mukozada skuamöz interselüler alanda IgG varlığı ve dermoepidermal birleşim yerinde immünreaktan birikimi birlikteliği vardır. Dermo-epidermal bileşkede kompleman granüler birikimi IgG den daha sık olarak belirtilmiştir (6,27). PNP'da bazal membran boyanması olduğu zaman bu tür birikimin genellikle izlenmediği diğer pemfigus tiplerinden ayrılır (6).

1.3.2.8. İlaç İlişkili Pemfigus

İlaç ilişkili vakaların çoğunda immünolojik özellikler idiyomatik pemfiguslara eşdeğer olmasına rağmen, bazı ilaçların antikor üretmeden akantoliz oluşturduğunu deliller göstermiştir. Bu sorunu oluşturan ilaçlar daha sıklıkla; penisillamin, kaptopril, ve sülfidril grubu içeren penisilin türevleridir. En erken klinik görünüm spesifik olmayan morbiliform ve ürtikeryal erüpsiyondur (6).

Histopatoloji: Erken erüpsiyon bulgusu spesifik olmayıp spongiozis, parakeratoz ve farklı şiddette dermal infiltratla karakterizedir. İyi gelişmiş lezyonlarda bulgular pemfigus foliaceus ve pemfigus vulgarise eşdeğerdir. Eozinofilik spongiozis belirgindir.

DİF incelemede ilaç-ilişkili pemfigus vakalarının yaklaşık %90' ında pozitiflik mevcuttur (6).

1.3.3. Pemfigoid Hastalıklar (Subepidermal Büllöz Hastalıklar)

Pemfigoid hastalıklar dermoepidermal birleşim yerinde ayrılma ile karakterizedir. Bağlayıcı filamentlerin yapısal komponentlerine karşı gelişmiş otoimmün cevapla ilişkilidir. Histopatolojik incelemede; subepidermal büller ve zengin inflamatuvar infiltrat izlenir. DİF mikroskopide; dermoepidermal birleşim yerinde immünreaktanların lineer birikimi görülür. Klinik, immunopatolojik özellikler ve hedef alınmış otoantijenlere göre pemfigoid hastalıkların çeşitli formları vardır (28).

1.3.3.1. Büllöz Pemfigoid

Büllöz Pemfigoid (BP) ilk defa 1953 yılında Lever tarafından klinik ve dermatopatolojik özellikleriyle ayrı bir hastalık antitesi olarak tanımlanmıştır. Dermatopatolojik olarak normal görünümdeki epidermis altında lokalize subepidermal bül oluşumu ve dermiste eozinofil ve mast hücreleri çoğunlukta olmak üzere, nötrofil ve lenfositlerden oluşan inflamasyon vardır. Eozinofilik spongiozis görülebilir (29,30).

Büllöz pemfigoid özellikle yaşlıları etkileyen Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık görülen otoimmün büllöz hastalıktır. Klinik olarak büllöz pemfigoid normal veya eritematöz deride büyük gergin büllerin oluşumuyla karakterizedir. Bunlar daha çok alt karın, uyluk iç kısmı ve kıvrım yerlerini tercih ederler (28).

İmmünpresipitasyon ve immünobloting teknikleri kullanılarak, büllöz pemfigoidli hastalarda dolaşan otoantikörlerin hedefi olarak iki hemidesmosomal protein (BP 230 ve BP 180) belirlenmiştir (28). BPAg1 230 kDa'luk major protein olup, keratinositlerde hemidezmozomlara bağlı olarak, BPAg2 ise 180 kDa ağırlığında ve lamina lusida bölgesinde bulunur. Son zamanlarda BP antijenlerinin tip VII kollajenin bir parçası olduğu düşünülmektedir. İn vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda bu antijenlerin keratinosit ve fibroblastlardan sentezlendiği ve bazal membran zonunda bulunan tip IV kollajen, laminin

ve fibronektinle ilişkili olmadıkları saptanmıştır (29,31). Lezyonların BP antijenlerinin deride yoğun oldukları bölgelerde olduğu ultrastrüktürel çalışmalarla gösterilmiştir. BP antijenleri bazal membran zonunun normal komponenti olup fonksiyonları net olarak bilinmemektedir. Bu konuda çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Yapılan deneysel çalışmalarda yara iyileşmesinin erken döneminde, epidermal hücre migrasyonunda ve hücreler arası bağlanmada önemli rolleri olduğu saptanmıştır (29,32). Son yıllarda lamina lusidanın alt seviyelerinde lokalize 105 kD ve 200 kD proteinlere karşı oluşan antikolar sonucu BP hastalığına benzer yeni otoimmün subepidermal büllöz hastalıklar tanımlanmıştır (29).

Büllöz pemfigoidli hastalarda lezyonlu derinin histopatolojik değerlendirilmesinde nötrofil ve eozinofillerden zengin inflamatuvar infiltrata sahip subepidermal bül izlenir. DİF mikroskopide dermo-epidermal bileşkede lineer C3 ve/veya Ig G birikimi meydana gelir. Bazal membran zonuna bağlanan antikolar lineer olarak lamina lusidada yerleşirler. Lineer depolanma büllöz pemfigoid için spesifik olmakla birlikte diagnostik değildir. Olguların % 65-95' inde lineer IgG, %80-100' ünde lineer C3 birikimi saptanır. Daha az oranda da IgM, IgA, IgE, IgD depolanması gözlenmektedir. IgG'nin alt gruplarından IgG1 ve IgG4 bu antikoların büyük bölümünü oluşturur. İndirekt immunfloresan incelemede (İİF) bazal membran zonuna karşı %70-80 oranında dolaşan antikor saptanır (28,29).

Deri biopsisinin 1 M NaCl ile inkube edilmesi sonucu epiderminin güvenli bir biçimde lamina lusida hizasından ayrılmasıyla oluşan yapay bülde, indirekt ve direkt immünfloresan yönteminde %80 olguda bül tavanında (epidermal), %20 olguda ise bül tabanında (dermal) immün reaksiyon izlenir (29,33,34).

1.3.3.2. Sikatriyel Pemfigoid (Müköz Membran Pemfigoidi)

Tarihsel olarak, kronik seyirli, skar oluşturan ve mukozal yüzey tutulumuna eğilim gösteren büllöz hastalıklar sikatriyel pemfigoid adını alır. Hastaların çoğu yaşlı erkeklerdir. Oral büller hemen hemen tüm olgularda bulunur. Göz tutulumu %75, deri tutulumu %33 civarındadır.

Oral lezyonlar genellikle küçük büllerdir ve zamanla erozyon ve ülserasyon gelişir. Larinks, özofagus, burun, vulva ve anüs gibi diğer mukozal yüzeyleri de tutabilir. Skar oluşumu konjunktivada diğer yerleşimlere göre daha azdır. Konjunktivada bül ve

ülserasyon oluşmadan eritem görülür. Ancak skar oluşumu kuraldır. Tek taraflı körlük %20 vakada görülür. Kutanöz lezonlar iki tiptir:

1. Skar oluşmadan iyileşen yaygın büllöz erupsiyonlar
2. Ağırlıklı olarak yüzde ve skalpte yerleşimli, aralıklarla rüptüre olarak atrofi ve skarlarla sonuçlanan büllerin neden olduğu eritematöz alanlar (6).

Dermatopatolojik incelemede büller subepidermal yerleşim gösterir. Dermiste lenfosit, plazmosit ve eozinofil infiltrasyonu vardır. Geç dönemde fibroblastik aktivitenin artmasıyla fibrozis saptanır. Subepidermal bülün kıl follikülleri çevresine kadar uzanması diğer subepidermal büllöz hastalıklardan ayırıcı tanısında önemlidir. DİF teknik kullanılarak yapılan bir çalışmada 46 olgunun 35'inde, IgG ve C3 ve daha seyrek olarak da IgA, IgM nin lineer depolanması saptanmıştır. İİF tekniği kullanılan substrata göre farklı sonuçlar alınmıştır. Ayırıştırılan deri testinde epidermal (%70) ve dermal (%30) tarafta immün reaksiyon izlenir (29,31).

1.3.3.3. Gestasyonel Pemfigoid

Gestasyonel pemfigoid, daha önce gestasyonel herpes olarak adlandırılan, en sık gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestiri sırasında veya hemen doğum sonrası dönemde oluşan bir hastalıktır. Deri lezyonları olarak eritematöz papüller yanı sıra, egzematöz ürtikeryal ve eritema multiforme benzeri lezyonlar sayılabilir (28,35). İlk defa 1973 yılında gestasyonel herpesin immünopatolojik özellikleri tanımlanmıştır. Olguların serumlarında gestasyonel herpes faktör adını alan, termostabil, dermoepidermal bölgeye bağlanan ve kompleman bağlayan bir faktör tanımlanmıştır (29).

Gestasyonel pemfigoid'de otoimmün yanıt BP180 ve daha az sıklıkla, BP230'a yöneliktir. BP180' e karşı gelişmiş olan otoantikörlerin patojenik etkisine bağlı olarak gestasyonel pemfigoide sahip annelerden otoantikörlerin fetusa pasif geçişi sonucu yenidoğanda geçici büller oluşmaktadır (28).

Dermatopatolojik incelemede, subepidermal bül, dermiste monosit, nötrofil, eozinofillerden oluşan infiltratla birlikte bazen bazal keratinositlerde nekroz izlenir. İntakt ve lezyonel deride yapılan DİF'de bazal membran zonunda %100 C3 ve %27 oranında IgG depolanması görülürken İİF de bazal membran zonuna karşı %21 oranında dolaşan antikor saptanmıştır (29).

1.3.3.4. Akkiz Epidermolizis Bülloza (EBA)

Akkiz epidermolizis bülloza deri ve müköz membranların subepidermal büller ve dermo-epidermal bileşkeye karşı gelişmiş doku bağımlı ve dolaşan otoantikolar ile karakterize bülloz hastalığıdır. Bu hastalıkta bağlayıcı fibrillerin ana bileşeni olan. Tip VII kollajen otoantijen olarak tespit edilmiştir (28). Büller akral alanlarda yerleşme eğilimindedir. İnflamatuar zemin içermezler. Karakteristik tırnak distrofisi ve alopesi olabilmektedir. Hastalık malign lenfoma, amiloidoz, kolit ve enteritlerle ilişkilidir. EBA lı bazı hastalarda konjunktiva ve oral mukoza tutulabilir. Bu nedenle sikatrisyel pemfigoid benzeri bir durum oluşabilir (6,36).

EBA inflamatuvar ve non inflamatuvar fenotiple seyredabilen klinik heterojen bir hastalıktır. Mekanobülloz, non-inflamatuvar EBA formu 1971 de tanımlanmıştır. Şiddetli deri fragilitesi, ekstansör deri yüzeyinde travmaya duyarlı büller ve erozyonlarla karakterizedir. Bunlar skar ve milia ile iyileşirler (28).

Mekanobülloz varyanta ek olarak, EBA'nın çeşitli inflamatuvar subtipleri de tanımlanmıştır. Bunlar klinik olarak bülloz pemfigoid, lineer IgA dermatozu, veya müköz membran pemfigoid'ini taklit ederler. Bazı EBA hastalarında hastalığın başlangıcında inflamatuvar fenotip izlenmekle birlikte, daha sonra mekanobülloz özellikler ya da çakışan tablolar gelişir. Hastalık tipik olarak erişkinleri etkiler fakat juvenil vakalar da rapor edilmiştir (28,37,38).

Dermatopatolojik incelemede, subepidermal büller ve mikst inflamatuvar hücrelere rastlanır. DİF incelemede bazal membran zonunda lineer IgG ve C3 depolanması görülmekle birlikte daha nadir olarak IgA ve IgM depolanması da görülebilir. DİF yöntemiyle bülloz pemfigoid ve EBA ayırımı oldukça güçtür (29).

EBA'da bazal membran proteinlerinden tip VII kollajene (290 kDa) karşı otoantikor oluşumu söz konusudur. Bu antigen EM ile lamina densanın alt bölümlerinde görülür. Antijen yerleşimi özelliğiyle BP, sikatrisyel pemfigoid ve herpes gestasyones gibi bazal membran zonuna karşı antikorların oluştuğu hastalıklardan farklılık gösterir. Tip VII kollajene karşı oluşan antikorlar başlıca IgG tipinde olup, bunlar dokuya bağlanan ve dolaşan antikorlar şeklinde bulunur (29,39). İEM ile IgG antikorları üst dermiste ve lamina densada yer alırken, BP de ise lamina lüsida seviyesindedir. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda EBA antijeninin bazal keratinosit ve fibroblastlardan sentezlendiği saptanmıştır (29).

1.3.3.5. Büllöz Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda vezikül ve büller oluşabilir. Dermatitisi herptiformiste farklı olarak kaşıntı yoktur ve lezyonlar geniş alana yayılmıştır. Ayrıca lezyonlar simetrik değildir ve kol, skalp ve dirsek ekstensör yüzünü tercih eder (6).

Bu lezyonlarda 3 histolojik patern görülür:

İlki bül formasyonu ile sonuçlanan dikkat çekici bazal tabaka vakuolizasyonudur.

İkincisi subepidermal bül ve püstül formasyonu ile vaskülit oluşumudur.

Üçüncü en sık olanı ise dermatitisi –herpetiformis benzeri histolojik paternidir.

Yaklaşık olarak %25 vakada bül altındaki küçük damarlarda nötrofilden zengin lökositoklastik vaskülit bulunmaktadır (6).

Dermatopatolojik incelemede, bazal tabakada vakuolizasyon, subepidermal bül, bazal membran zonunda ve dermiste nötrofillerin çoğunlukta olduğu inflamasyon izlenir. DİF incelemesinde bütün olgularda lezyonel ve perilezyonel deride lineer ve/veya granüler paternde IgG ve C3 birikimi, %60 olguda da IgM ve IgA varlığı saptanmıştır. İEM ile yapılan incelemelerde ultrastrüktürel olarak bazal membran zonunda sublamina densada (dermal tarafta) EBA' da olduğu gibi IgG elektron yoğun depositler görülür (29).

Western immunblotting yöntemiyle tip VII kollajenin komponentleri olan 290-145 kDa'luk dermal proteinlere karşı olguların serumlarında pozitif reaksiyon saptanmıştır (29,40). Chan ve ark. çalışmalarında BSLE'lu olgularda TipVII kollajenin yanısıra BPAg1, laminin-5 ve laminin-6 antijenik yapılarına karşı otoantikör geliştiğini bildirmişlerdir (29,41). Tip VII kollajene karşı otoantikör oluşumuyla karakterize BSLE ve diğer otoimmün subepidermal bül oluşumu ile seyreden hastalıkları EBA'dan klinik, dermatopatolojik ve rutin immunfloresan yöntemle ayırt etmek oldukça güçtür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda BSLE olgularında tip VII kollajen otoantikörlerinin bulunduğu olguların artması, SLE ve EBA olgularının ilişkisinin bildirilmesi, büllöz erüpsiyon göstermeyen SLE'li olgularda da aynı otoantikörün bulunması nedeniyle EBA olgularının SLE yönünden iyi izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (29,40). Tip VII kollajene karşı otoimmün yanıt olarak gelişen EBA, SLE hastalığından hem önce, hem de sonra ortaya çıkabilmektedir. SLE'de bulunan diğer immunolojik pozitifliklerin ve mekanik deri frajilitesinin olmayışı ayırıcı tanıda oldukça önemlidir (29).

1.3.3.6. Porfiria Kutanea Tarda

Porfiria Kutanea Tarda (PKT) genellikle hayatın üçüncü ve dördüncü dekadında başlar. Güneş ışığına maruz kalma ve minör travmalar ellerin dorsal kısımlarında, ayaklarda, bazen yüzde veziküllerin oluşumuna sebep olur. Lezyonlar hafif skar bırakarak iyileşir. Etkilenen alanlarda deri kalınlaşır ve sklerotik hale gelir. Yüzde hipertrikozis sıktır (7).

Etyopatogeneizde son zamanlarda primer gen defekti sonucu dokuda porfirin konsantrasyonunun artması ve sekonder gelişen fotosensitizasyon düşünülmektedir (29).

Büller subepidermaldir. Dermal papilla iyi korunmuştur ve bül içine doğru çıkıntı oluşturur. İnflamatuar yanıt hafiftir (7).

Klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanı kolay olmakla birlikte sıklıkla EBA ve büllöz pemfigoid ile karışır. DİF yöntemiyle dermal damar duvarları ile bazal membran zonunda IgG oluşumu saptanır. İİF genellikle negatif değerlendirilir (29,42).

1.3.3.7. Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis herpetiformis (Duhning Hastalığı) erkekleri kadınlara oranla daha çok tercih eden çok kaşıntılı, kronik tekrarlayan bir hastalıktır. Lezyon genellikle genç ve orta yaşlıları etkiler. Lezyonlar simetrik olarak papülovezikül, vezikül veya eritematöz alanlarda kabuklanmalarla karakterizedir. Oral lezyonlar yoktur. Dirsek, diz, kalça ve skapula derisi sıklıkla tutulur. Glutene duyarlı enteropati ve yüksek oranda artmış lenfoma riski vardır. Ayrıca SLE ile ilişkisi rapor edilmiştir (6).

İlk defa 1967 yılında Corman tarafından DİF testle perilezyonel ve yeni başlayan eritemli lezyonlarda dermal papillaların uçlarında granüler IgA ve C3 birikimleri gösterilmiştir. Bazen veziküllerde IgA birikiminin izlenmemesi birikimlerin fagositoz sonucu tahrip edilmelerine bağlanmaktadır. Dermatopatolojik incelemede, henüz vezikül oluşmamış eritemli lezyonlardan veya taze veziküllerin kenarından alınan biopside, subepidermal vezikül ve nötrofil ve eozinofillerden oluşmuş mikroabseler görülür. Özellikle IgA1 antikoru dermal papillalara yerleşerek alternatif yol üzerinden kompleman aktivasyonu yaparak bazal membran zonunun bütünlüğünün bozulmasına neden olur. İEM ile ultrastrüktürel incelemede vezikülün bazal membran zonunun altında

olduğu görülür (29). Son yıllarda bazı otörler dermatitis herpetiformis hastalığında bazal membran zonundaki plectin/HD1 ve BP230 antijenik yapılarının değişikliğe uğraması sonucu subepidermal ayrılmanın geliştiğini ileri sürmüşlerdir (29).

1.3.3.8. Lineer IgA Büllöz Dermatozu

Lineer IgA büllöz dermatozu nadir otoimmün bir hastalıktır. Önceleri dermatitis herpetiformis'in bir varyantı olarak kabul edilse de şu anda klinik yönden ayrı bir antite olduğu düşünülmektedir. Oral lezyonları sıktır ve bazen konjuktival lezyonlarından dolayı sikatrisyel pemfigoide benzeyebilir (7).

LIBD, ilk defa 1975 yılında Chorzelennki ve Jablaska tarafından klinik ve immünopatolojik olarak ayrı bir hastalık antitesi olarak kabul edilmiştir. Hastalığın DH'den ayırt ettirici özelliği immünfloresan yöntemle bazal membran zonunda lineer tarzda IgA birikimi saptanmasıdır (29).

Dermatopatolojik incelemede subepidermal bül ve papiller dermiste nötrofillerden yoğun inflamasyon görülür (29).

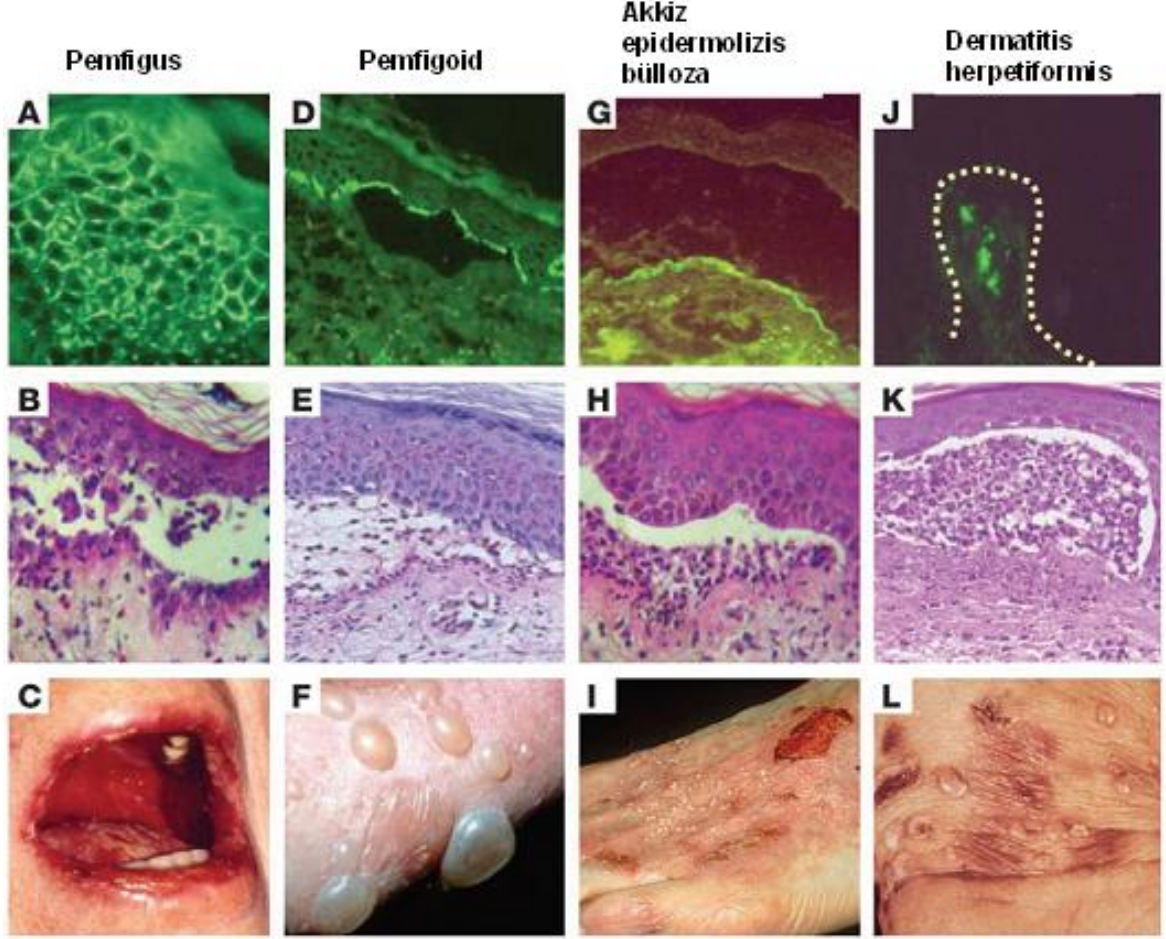
Bulgular dermatitis herpetiformise benzer, ancak özdeş değildir. Bazılarına göre, papiller mikroabse oluşumuna daha az eğilim olup daha sıklıkla dermoepidermal bileşke ve retelerde daha fazla nötrofil infiltrasyonu görülür (6).

DİF testle perilezyonel deride, olguların %100 ünde IgA antikor, daha düşük oranda ise IgG, M, C3 depolanması saptanır (6).

İİF testinde substrat olarak intakt deri, kobay özofagusu kullanılarak yapılan çalışmalarda %30 oranında dolaşan antikorlar saptanmaktadır. İİF incelemede ayrıştırma işleminden sonra oluşan bülün sıklıkla tavanında daha nadir olarak da bül tabanında immün reaksiyon görülmüştür. Bu bulgular antijenik yapının büyük bir ihtimalle, lamina lusidada olduğunu düşündürürse de İEM ile ultrastrüktürel düzeyde lamina lusidada daha yoğun olmak üzere, sublamina densada da immün birikim saptanmaktadır. Çocukluk çağı kronik büllöz hastalığında benzer proteinlere karşı antikor tespit edilmesi üzerine bazı yayınlarda bu iki hastalığın farklı yaşlarda görülen aynı hastalık olduğu kabul edilmekte ve her iki hastalık için lineer IgA dermatozu ortak ismi kullanılmaktadır.

Liken planus pemfigoides (LPP) hastalığında da subepidermal bül oluşumu ile gözlenir. DİF incelemede perilezyonel deride bazal membran zonunda lineer IgG ve C3 depolanması, İİF incelemede epidermal tarafta reaksiyon saptanır. Büllöz liken planusdan

ayırımında immünfloresan bulguları yardımcıdır. Çeşitli çalışmalarda LPP'in BP180 antijenine karşı oluşan IgG tipindeki otoantikorlarla oluştuğu bildirilmiştir (29,43,44).



Resim 4: VBH' larda makroskopi, IM, DİF mikroskopi görünüşleri

1.4. Vaskülitler

Dermiste normalde genel olarak postkapiller venüller çevresinde olmak üzere az sayıda lenfosit bulunur. Nötrofil ve eozinofil bulunmaz (7). İnflamatuar uyarılara yanıt olarak, değişken sayıda bir veya birkaç çeşit inflammatuar hücre damar duvarından geçerek dokuda birikir. Bu damarlar inflammatuar süreç içerisinde yer alsalar bile vasküler hasar işareti yoksa vaskülitten söz edilemez. Vaskülit diyebilmek için perivasküler hücre infiltrasyonuna ek olarak, ışık mikroskopik incelemede damarlarda hasar bulgusu olarak cidarda fibrinoid nekroz ve/veya trombüs olmalıdır. Lezyonlar (çok sayıda veya az) olmak üzere daima segmental (fokal)'dir ve damar uzunluğunun sadece küçük bir kısmını tutar. Tutulan kısımda da damar çevresinin bir kısmı veya tamamını tutabilir. Fibrin trombüsleri

ve duvar nekrozu akut vasküler injüri veya akut vaskülit gösteren taze lezyonlardır. Keza damar dışı dokuda eozinofilik fibrinöz eksuda birikimi ve eritrosit ekstrasvazasyonu da mevcuttur. Bu bazal membran dahil damar duvarının nekrozu sonucunda gerçekleşir. Bununla beraber tek başına eritrosit ekstrasvazasyonu akut vaskülit işaret etmez. Damar duvarını destekleyen kollajen ürtiminin bozulmasıyla karakterize skorbüt hastalığında, yaşlılarda, atrofik deride ve yeni oluşmuş damarların civarındaki dokularda damar duvar hasar bulgusu görülmeksizin sızıntı şeklinde bu bulgular izlenebilir (7).

Tablo 8: Vasküler injüri tanımı

Primer vasküler hasar

Vaskülopati

Fibrinoid materyal birikimi, inflamasyonsuz tromboz

İnflamatuar hücrelerle damar duvarının infiltrasyonu, minimal değişiklikler

Doku infiltratında lökositoklasis ve fibrinoid nekroz olmaksızın, damar endotelinde şişme ile karakterize minimal değişiklikler

Vaskülit

Perivasküler inflammatuar hücre infiltrasyonu (nötrofilik, eozinofilik, lenfositik, histiositik, veya mikst)

Fibrinoid materyal birikimi ile karakterize damar duvar nekrozu

Sıklıkla bulunan ancak bulunması zorunlu olmayan diğer değişiklikler (ödem, eritrosit ekstrasvazasyonu, lökositoklasis, inflammatuar hücrelerle damar duvarı infiltrasyonu, endotel hücrelerinin şişmesi, luminal trombozis)

Sekonder vasküler hasar

Vaskülopati veya vaskülit

Eksternal travma veya ülserasyona sekonder alanlar

Bazı damarların korunduğu çeşitli vasküler değişiklikler

Periferik perivasküler fibrinoid materyal birikimi

Tablo 9: Vaskülit Sınıflaması (Chappel Hill Konsensus Konferansı/1993)

1. Büyük damar vaskülitleri

a- Dev Hücreli (Temporal) arteritler: Aort ve major dallarının granülamotöz arteriti sıklıkla karotis arterlerinin ekstrakranial dallarını (özellikle temporal arter) tutar. 50 yaş üzerinde sık görülür. Polimiyalji romatika ile ilişkilidir.

b- Takayasu Arteriti: Aort ve major dallarının granülamotöz inflamasyonu olup sıklıkla 50 yaş altında görülür.

2. Orta boy damar vaskülitleri:

a. Poliarteritis Nodosa (klasik PAN) Glomerulonefrit ve arteriol, kapiller, venül tutulumu olmayan küçük ve orta boy arterleri tutan nekrotizan inflamasyon

b. Kawasaki Hastalığı: Büyük, orta ve küçük çaplı arterlerin arteriti olup, mukokütanöz lenf nodülü sendromu ile birlikte. Koroner arterler sıklıkla tutulur, aort ve venler tutulabilir, genellikle çocuklarda ortaya çıkabilir.

3. Küçük Damar Vaskülitleri:

a- Wegener Granüloatozu: Respiratuar yolu tutan, granülamotöz inflamasyon ile seyreden küçük ve orta boy damarları tutan, nekrotizan bir vaskülit. Nekrotizan glomerulonefrit yaygındır.

b- Churg-Strauss Sendromu: Solunum yolunu tutan, eozinofilden zengin granülamotöz inflamasyon, astım ve eozinofili ile seyreden, küçük ve orta boy damarları tutan bir nekrotizan vaskülit.

c- Mikroskopik Poliarteritis: İmmün birikimin olmadığı veya minimal birikim görünen, küçük damarları tutan nekrotizan vaskülitlerdir. Nekrotizan glomerulonefrit yaygındır. Pulmoner kapilleritis de sıklıkla görülür.

d- Henoch-Schönlein Purpurası: IgA baskın immün birikimlerin bulunduğu küçük damar vaskülitleridir. Tipik olarak deri, bağırsaklar, glomerüller tutulur. Artralji ve artritler de görülebilir

e- Esansiyel Kriyoglobulinemik Vaskülit: Kriyoglobulin immün birikimlerin bulunduğu küçük damar vaskülitleridir. Serumda kriyoglobulinler vardır. Deri ve glomerüller sıklıkla tutulur.

f- Kutanöz lökositoklastik anjiit: Sistemik tutulum olmaksızın sadece kutanöz tutulumla giden lökositoklastik vaskülitlerdir.

Hala geçerliliğini sürdüren sınıflandırma; bu detaylı tanımlamaları içeren “Chappel Hill” sınıflandırmasıdır (45).

Tez genel bilgiler bölümünde vaskülitlerin immün bileşik birikimi izlenen tipleri ile olgu serimizde klinik ön tanılarda yer alan vaskülit tipleri anlatılmaktadır.

1.4.1. Tromboanjitis Obliterans (Buerger Hastalığı)

Buerger hastalığı intermediyet, küçük arterleri ve bazen venleri etkileyen trombotik inflamatuvar durumla karakterize kendine özgü bir hastalıktır. Üst ve alt ekstremitte damarlarını tutar. Bu durum özellikle sigara içenleri etkiler. Kutanöz bulgular iskemik hasarın yansımasıdır (46).

Histopatoloji: Aktive lezyonlar luminal trombotik oklüzyon ve damar duvarında mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mikroabselerle karakterizedir. Daha sonra trombüs organize olur ve lümen rekanalize olabilir. Ayrıca granüloamatöz reaksiyon görülebilir (46).

1.4.2. Poliarteritis Nodosa (PAN)

PAN erkeklerde kadınlardan daha sıktır. 20-60 yaşları arasında görülür. Klinik bulgular dramatik ve değişkendir. Ateş, kırgınlık, kilo kaybı, zayıflık, miyalji ve artralji en sık semptomlar olup hastalığın sistemik doğasını işaret eder. Diğer bulgular ise spesifik organ infarktüsleri ile ilişkilidir.

Kutanöz bulgular ülsere, pulsatil, ekimotik ve subkutanöz nodüller ve el ve ayak parmaklarının gangrenini içerir. Bazı hastalarda Livedo retikularis, bül, papül, skarlatiniform lezyonlar ve ürtiker görülür. Visseral tutulumun izlenmediği sınırlı PAN formu olabilir fakat bu konsept tartışmalıdır. Kutanöz poliarteritis nodoza olarak adlandırılan antite deride sınırlı olmayabilir, aynı zamanda kasları, periferik sinirleri,ve eklemleri tutabilir. Hastalığın seyri benign olarak tanımlanmıştır ancak steroid bağımlı olarak uzayabilir (46).

Histopatoloji: Klasik PAN’ın karakteristik lezyonu orta ve küçük boyutlu arterleri tutan panarterittir. Klasik PAN da birçok visseral yerleşimde arterlerde karakteristik değişiklikler izlenmekle birlikte tutulan deride sıklıkla yalnızca küçük damar hastalığı izlenir ve arteriyal tutulum tipik olarak fokaldır. Kutanöz damarları tutan değişiklikler

genellikle nekrotizan lökositoklastik vaskülitir. Klasik PAN'da lezyonlar tipik olarak gelişimin farklı evrelerindedir (taze ve eski olabilir) (46).

Erken lezyonlar fibrinoid materyal birikimi ile arter duvar dejenerasyonunu gösterir. Eksternal ve internal elastik laminalarda kısmi veya komplet harabiyet vardır. Arter duvarı ve çevresindeki infiltrat büyük ölçüde lökositoklasis bulguları gösteren nötrofillerden oluşmakla birlikte sıklıkla eozinofil de içerir. Geç dönemde intimal proliferasyon, tromboz, lümende tam oklüzyon ve bunu takiben iskemi ve muhtemel ülserasyona yol açar. İnfiltrat aynı zamanda önemli sayıda lenfosit, histiosit ve bazen de plazma hücrelerini içererek çevresindeki perivasküler doku içine uzanabilir ve bu nitelik belli bir evrede baskın olabilir. İyileşme evresinde perivasküler alanlara uzanan fibroblastik proliferasyon olur. Üst ve orta dermisteki küçük kan damarları bu evrede sıklıkla nonspesifik lenfositik perivasküler infiltrat gösterir (46).

1.4.3. Lökositoklastik Vaskülit

Lökositoklastik vaskülit varyantları

Bu grup Henoch-Schönlein purpura, ürtikeryal vaskülit, derinin infantil akut hemorajik ödemi, rekürren kutanöz nekrotizan eozinofilik vaskülitini içerir (7).

Lökositoklastik vaskülit patolojisi

Lökositoklastik vaskülit (LCV); hemen tamamı postkapiller venül niteliğinde olan küçük dermal damarların büyük ölçüde nötrofillerden oluşan infiltrasyon ve vasküler hasar kombinasyonu ile karakterize bir reaksiyon paternidir. Sıklıkla nukleusların parçalanması nedeniyle (karyoreksis veya lökositoklasis) genellikle lökositoklastik vaskülit terimi kullanılır. Ciddiyetine bağlı olarak bu olay hafif şiddette ve superfisiyel dermiste sınırlı olabilir. veya pandermal alevli, nekroz ve ülserasyonla seyredebilir. Ödem belirgin ise subepidermal büller oluşabilir. Nötrofilik infiltrat yoğunsa ve püstül oluşumu varsa püstüler vaskülit olarak tanımlanabilir. Tipik LCV' de dermal damarlarda endotelial hücreler şişkin olabilir ve damar duvarları içi ve çevresinde güçlü eozinofilik fibrin kümeleri görülebilir. Fibrin birikimleri ve belirgin ödem birlikte damar duvarına çamursu bir görüntü kazandırır. Bu fibrinoid dejenerasyon olarak tanımlanır. Ancak gerçek perivasküler kollajen nekrozu ülseratif lezyonlarda nadiren görülür. Vasküler değişiklikler şiddetli ise damarlarda lümenal oklüzyon görülebilir. İltihabi hücre infiltrasyonu genelde

dermal damar çevrelerinde veya vasküler duvarda baskın olabilir. Böylece damar duvarı sınırları net ayırtedilemez. İnfiltrat baskın olarak nötrofilleri ve değişken sayıda eozinofilleri ve mononükleer hücreleri içerir. İnfiltrat keza tüm dermiste kollajen bantlar içerisi ve arasında fibrin birikimleri ile birlikte dağılmıştır. Eritrosit ekstavazasyonu sıklıkla mevcuttur (46).

Tablo 10: Önerilen patolojik mekanizma temelinde kutanöz nötrofilik küçük-damar vaskülitlerinin ayırıcı tanısı

İnfeksiyon

Bakteriyel (gram-positif/-negatif organismalar, mikobakteri, spiroketler)

Riketsiyel

Fungal

Viral

İmmunolojik hasar

İmmün kompleks aracılı

Henoch-Schonlein purpura

Ürtikeryal vaskülit

Kriyoglobülinemi

Serum hastalığı

Konnektif doku hastalığı

Otoimmün hastalıklar

İnfeksiyonun neden olduğu immunolojik hasar (hepatitis B veya C, streptokokal)

İlaç ilişkili

Paraneoplastik süreç

Behçet hastalığı

Eritema elevatum diutinum

Antinötrofil antikor ilişkili

Wegener granülomatozu

Mikroskopik polianjiit

Churg-Strauss sendromu

Bazı ilaç ilişkili vaskülitler

Bilinmeyen

Poliarteritis nodoza

1.4.3.1. Henoch-Schönlein Purpura

Henoch-Schönlein purpura hastalığı genelde 2-4 yaş arası çocukları etkileyen bir hastalık olmakla beraber daha büyük yaştaki çocukları ve erişkinleri de etkileyebilir. Ciltteki kızarıklık alt ekstremitelerde ve kalçalarda daha belirgin olup artrit ve gastrointestinal semptomlar ve bazen nefrit bulguları eşlik edebilir (7).

Hem çocuk hem de erişkin hastalarda en sık saptanan tetikleyici faktörler ilaç kullanımı ve infeksiyonlardır. Analjezik ve antibiyotik grubu ilaçların erişkin ve çocuk olgularda etyolojide benzer oranlarda etkili olduğu ancak üst solunum yolu infeksiyonlarının çocuklarda daha sık tetikleyici rol oynadığı saptanmıştır. A grubu streptokoklar, mikoplazma, Epstein-Barr virüs ve varisella virüs, daha sık olmak üzere Parvovirüs B19 ve Campylobacter enteritis HSP'ye neden olabilecek diğer infeksiyöz ajanlardır (47).

Çocukluk çağında ortaya çıkan HSP'de kütanöz nekroz sık rastlanılan bir bulgu olmayıp, olguların %5'inden azında görülmüştür (47).

Histopatoloji: Histolojik olarak HSP diğer LCV tiplerinden ayırt edilemeyebilir. Vasküler hasarın derecesi tipik LCV de gözlenenden fazla değildir. İmmünfloresan çalışmalar tipik olarak kapillerlerde IgA birikimini gösterir. Ürtikeryal vaskülitte de damar duvar hasarı az olduğundan ayırıcı tanıda klinik verilere gereksinim olabilir (46).

1.4.3.2. Ürtikeryal Vaskülit

Ürtikeryal vaskülitin tipik klinik bulguları iki günden uzun süren persistan kabarcıklar ve belli belirsiz purpurayla karakterizedir. Ürtikeryal lezyonlar geriledikten sonra rezidüel purpura sıklıkla görülebilir. Ürtikeryal vaskülit spesifik bir hastalık değildir daha ziyade vasküler permeabilite artışı ile ilişkili bir vaskülit klinik tablosudur. Ürtikeryal vaskülit seyri genellikle benign ve epizodik olup birkaç ay sürebilir. Ancak, ürtikeryal vaskülit bazen lupus eritematozus içinde de oluşabilir ve bu hastalığın başlangıç klinik tablosunu oluşturabilir. Ürtikeryal vaskülitli hastaların yaklaşık üçte birinde kompleman düzeyleri düşüktür (hipokomplementemik vaskülit). Bu hastalarda artralji ve adenopati gibi sistemik bulgular izlenebilir ve bunlar muhtemelen altta yatan SLE ye bağlı olabilir. Histopatolojik incelemede hafif-tam gelişmiş LCV bulguları izlenir (46).

Küçük damar vaskülitleri özellikle Henoch-Schöenlein purpura'da direkt immünfloresan değerlendirme çok önemli tanısal bir araçtır. Henoch-Schöenlein purpura'da immünfloresan tanıda en doğru zaman; biyopsinin 1-2 günlük lezyondan alınmasıdır. Daha geç lezyonlarda IgA depozitleri geriler ve kaybolur. Değerlendirme sırasında hastaların çoğunda lezyonlar eskimiş olduğu için en üst süperfisial papiller dermiste minimal düzeydeki granüler IgA birikimlerinin dikkatle araştırılması HSP tanısını ekarte etmeden önce zorunludur.

Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit DİF'in kritik tanısal rol oynadığı diğer bir küçük damar vaskülitidir. Bu tip kutanöz vaskülitte küçük dermal damarların civarında ve üzerinde bazal membran zonu boyunca granüler IgG ve C3 birikimleri görülür. Bazal membran zonunda (BMZ) granüler immün boyanma varlığı yanı sıra diğer klinik ve serolojik bulgular bazı araştırmacıların bu vaskülitin SLE'nin bir alt tipinden başka bir şey olmadığına inanmasına yol açmıştır (46).

1.5. Kollajen Doku Hastalıkları

1.5.1. Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hücre nükleus elemanlarına karşı antikor yapımı ile karakterize, çeşitli organların kapillerlerinde immün komplekslerin ve patojen otoantikörlerin çökmesiyle ortaya çıkan ve bunlara bağlı belirtilerle seyreden, nedeni henüz tam olarak anlaşılamamış otoimmün, kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. Çok hafif formlarından, major organ tutulumu ile seyreden, önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen sistemik tutulumuna kadar giden geniş bir klinik spektrumu vardır. Alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreder (48).

SLE her yaşta ve her iki cinste de görülebilmeye rağmen 20-40 yaşları arasında kadınlarda daha sıktır. SLE özellikle doğurganlık çağındaki kadınların hastalığıdır. Tanı konduğunda ortalama yaş 30' dur. Kadın erkek oranı bu yaşlarda 9:1' dir.

Çocuklarda ve ileri yaşlarda kadın erkek oranı 3:1' dir. Prevalans 100 000 kişide 4-250 arasında değişmektedir. İnsidansın ise 100.000 kişide 15-50 arasında olduğu bildirilmektedir.

Hastalığın daha iyi tanınması ve laboratuvar olanaklarının gelişmesiyle sıklığı giderek artmaktadır. SLE İngiltere' de daha seyrek, Güney Asya ve Çin' de daha sıktır.

Amerika' da Kızılderililer'de, Asya' lı göçmenlerde, zencilerde beyazlardan daha sıktır. SLE' nin şehirlerde, kırsal kesimlerden daha sık olarak görülmesi, hastalık sıklığında sosyo-ekonomik koşulların da etkili olduğunu düşündürmektedir (48,49).

Tablo 11: SLE sınıflama kriterleri

KRİTER	TANIMLAMA
1-Malar raş	Yanak ve burun sırtında düz veya kabarık eritem
2-Diskoid raş	Keratotik skar veya folliküler tıkaç gösteren eritemli plaklar
3-Fotosensitivite	Ultraviyole ışığa maruziyet sonrası reaksiyon olarak gelişen döküntü
4-Oral ülserler	Hekim tarafından saptanan oral ve nazofarengial ülserler
5-Artrit	İki veya daha fazla eklemde noneroziv artrit
6-Serözit	Plevra ve/veya perikard efüzyonu bulguları
7-Böbrek tutulumu	Günde 0,5 gr/dl'nin üzerinde veya 3+ ve üzerinde proteinüri veya selüler silendirler (eritrosit, granüler, tübüler veya mikst)
8-Nörolojik tutulum	Konvülsiyonlar (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı) Psikoz (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı)
9-Hematolojik bozukluk	a) Hemolitik anemi (retikülositozla birlikte olan) veya b) Lökopeni (En az 2 kez < 4000/mm ³) veya c) Lenfopeni (En az 2 kez <1500/mm ³) veya d) Trombositopeni (En az 2 kez <100.000/mm ³ , ilaca bağlı olmamalı)
10-İmmünolojik bozukluk	a)AntidsDNA(+) veya b)AntiSm(+) veya c)Antifosfolipid antikorları(+)'liği (*ACA, Lupus antikoagülan, VDRL)
11-ANA pozitifliği	1/80 ve üzerindeki titreler (İlaca bağlı olmamalı)

* ACA: Antikardiyolipin antikorlar, VDRL: yanlış (+) sifiliz testi

SLE sınıflama kriterleri 1971'de American College of Rheumatology (ACR) tarafından belirlenmiş, 1982 yılında ve daha sonra 1997 yılında revize edilmiş kriterlerdir. Hastalığın seyri esnasında tablo-10 daki 11 bulgudan 4 veya daha fazlasına sahip olan hastalar çalışmalarda SLE olarak kabul edilir. Bu sınıflamanın spesifitesi % 95, sensitivitesi % 75'dir (48,49).

Hastalığın ciddiyeti ve prognozunun değerlendirilmesi için yeteri laboratuvar verilerinin önemi uzun zamandan beri bilinmektedir. Buna ek olarak lezyonlu dokuların histolojik incelemesinin yapılması LE li bir hastanın ideal değerlendirmesinin temelini oluşturur. Lupus eritematozus' ta kutanöz değişiklikler klinik lezyonun morfolojisine ve/veya sürecine göre alt gruplara ayrılır (akut, subakut, kronik). LE subtipleri arasındaki ayırıcı tanı klinik, histolojik ve immünfloresan bulgulara göre yapılır. Histolojik bulgular tek başına erupsiyonun subtipini doğru bir şekilde sınıflandırmak için yeterli olmayabilir. Lupus eritematozus vakaları her zaman kesin kategoriye sokulamayabilir. Çünkü ara formlar ve geçiş formları da mevcuttur (46).

SLE Histopatolojisi: Doku lezyonlarında bazal tabakada vakuoler değişiklik görülür. Civat cisimcikleri formasyonu sık görülen bir özellik değildir. Üst dermiste ödem, küçük hemoraji alanları ve genel olarak lenfositlerden oluşan hafif inflamatuvar infiltrat mevcuttur. İlaç ilişkili vakalarda ve ürtikeryal lezyonlarda eozinofiller görülebilir. Fibrinoid materyal dermiste kapiller damarlar çevresinde, kollajen üzeri ve interstisyum içerisinde birikir. Bu durum bazen bazal membran kalınlaşmasına katkıda bulunur. Kalınlaşmış zonun temel bileşeni tip IV ve tip VII kollajendir. Müsin özel boyalarla görülebilir. Kutanöz lupus müsinozis terimi fazla miktarda dermal müsün içeren vakalar için kullanılır. Özellikle lökositoklastik vaskülit bulgusu bazen görülebilir (50).

Pozitif lupus bant testi insidansı biyopsi alanı ve lezyon yaşına göre değişir. Lezyonlar 2-3 aylık olmalıdır. Lezyonlu deride hemen hemen %100 vakada pozitifken, güneşe maruz kalan lezyonsuz deride %90 vakada pozitifdir. Lezyonsuz güneşten korunan alanlara ait biyopsilerde ise yalnızca 1/3 vakada pozitiflik mevcuttur. Normal kontrollerin 1/3 veya daha fazlasında güneş gören derisinde saptanan pozitif testler genellikle zayıf boyanma paternine sahiptir. IgM ve C3 dominansı görülür. IgG3, IgG birikimlerinin baskın subtipidir. Lupus bant testi tip VII kollajenle aynı yerleşimdedir. Dolaşan bazal membran zon antikorları lupus bant testi oluşumuna katılabilir. Lupus bant testi; remisyonda, erken lezyonlarda, tedavi edilmiş lezyonlarda ve bazı ilaç ilişkili lupus eritematöz lezyonlarında negatif olabilir (50).

1.5.2. Diskoid Lupus Eritematozus

Diskoid lupus eritematozus(DLE)'nin tipik lezyonları foliküler tıkaçlar içeren pullu yama tarzı eritematöz ve keskin sınırlıdır. Genellikle yüz derisini tutarak yanak ve burun köprüsü üzerinde kelebek tarzı dağılım gösterir. Boyun, skalp ve göz kapağı, dudaklar, oral mukoza ve tırnaklar dahil olmak üzere eller de bazen tutulabilir. Periorbital lokalizasyon rapor edilmiştir. Kadınlarda daha sık görülür. Lezyonlar atrofi ve skarlar sonuçlanır. Akneiform oyuklu skarlar DLE de nadir bir bulgudur. Skalp tutulumu sonucu sikatrisyel alopesi gelişebilir. DLE çocuklarda nadirdir. DLE li hastaların %2 sinde başlangıç yaşı 10 dan küçüktür. Özellikle çocuklarda sistemik hastalığa geçiş oranı yüksek düzeydedir. Herhangibir lokalizasyonda skuamöz hücreli karsinom gelişimi nadir bir komplikasyon olarak görülebilir (50).

DLE Histopatolojisi: Diskoid lupus eritematozus, pilosebase foliküller çevresinde yoğunlaşma eğilimi gösteren süperfisyel ve derin dermal iltihabi hücre infiltrasyonu ve likenoid reaksiyon paterni ile karakterizedir. Skarlı alopesili saçlı deri lezyonlarında sebaceöz glandların boyutunda belirgin küçülme ve sebace glandın mid folikül hizasında yoğunlaşan lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Likenoid reaksiyon (interfeys dermatit), vakuoler değişiklikler likefaksiyon dejenerasyonu şeklinde kendini gösterir ancak daima seyrek Civat cisimleri (apoptotik keratinositler) mevcuttur. Yüz dışındaki lezyonlarda Civat cisimlerinin sayısı daima fazladır ve papiller dermiste az sayıda kolloid cisimcik bulunabilir. Daha eski lezyonlarda bazal membranda PAS boyasıyla daha iyi görülebilen progresif bir kalınlaşma vardır. Diğer epidermal değişiklikler; hiperkeratoz, keratotik foliküler tıkaçlar ve malpigi tabakasında atrofiyi içerir. Dermal infiltrat az sayıda makrofaj da içeren lenfositten baskın niteliktedir. Nadiren aktive lezyonlarda süperfisial dermiste az sayıda plazma hücreleri, nadir nötrofiller ve nükleer artıklar görülebilir. Oral lezyonlarda plazma hücreleri belirgindir. Bazı erken lezyonlarda papiller dermiste fibrin ekstrasvasyonu ve süperfisial ödem görülür. Müsin bazen çoğalabilir ancak nadiren aşırı miktardadır (50).

1.5.3. Tumid Lupus Eritematozus

LE nin dermal formunun epitelyal veya yüzey değişiklikler içermeyeni tümid LE olarak bilinir. Klinik olarak hastalarda endüre (sert) papüller, plaklar ve eritem, atrofi veya

yüzey ülserasyonu göstermeyen nodüller görülür. Histolojik olarak süperfisial ve derin dermal perivasküler, interstisyel ve deri ekleri çevresi lenfositik infiltrat ve beraberinde stromal müsün birikimleri görülür (51,52).

1.5.4. Hiperkeratotik Lupus Eritematozus (Verrüköz Lupus Eritematozus)

Hipertrofik lezyonlarda belirgin hiperkeratoz ve epidermal hiperplazi mevcuttur. Özellikle traşlanmış biyopside superfisyel skuamöz hücreli karsinomla hafif bir benzerlik olabilir. Sıklıkla epidermisin rete uzantılarının tepesindeki epidermal hücreler arasında elastik lifler bulunur. Aynı zamanda bu liflerin transepidermal atılımı mevcuttur.

DİF bulguları: İmmünfloresan incelemede; lezyonlu deride vakaların %50-90 vakada bazal membran zonu boyunca özellikle Ig G ve Ig M immünglobulin birikimleri görülebilir. Kompleman komponentleri birikimi daha az sıklıkla görülür. Lupus bant testi olarak adlandırılan bu test pozitifliği gövde lezyonlarında daha az sıklıkta pozitiftir. Pozitif lupus bant testi daima klinik ve histolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (Kronik güneş gören deri veya diğer bazı durumlar). Vakaların yarısından fazlasında bazen perifoliküler lokalizasyonda sitoid cisimcikler mevcuttur (50).

Bunların dışında lupus eritematozus profundus/pannikülit, subakut kutanöz LE, neonatal LE tipleri mevcuttur.

Tablo 12: Lupus eritematozusda DİF

Alan		Sonuç	
		Diskoid LE	Sistemik LE
Güneş gören (örneğin ön kol dorsali)	Lezyonlu	Tedavi edilmemiş olgularda >%90 pozitif	Tedavi edilmemiş 80%-90% vakada pozitif
Güneş gören (örneğin ön kol ön yüz)	Lezyonsuz	Hemen daima negatif	Tedavi edilmemiş SLE vakalarında >80 pozitif
Güneş görmeyen (örneğin, kalça)	Lezyonsuz	Negatif	Aktive LE li hastalarda: >91% pozitif İnaktif SLEli hastaların %33 ünde pozitif Pozitif sonuçlar renal tutulum göstergesi olabilir.

1.5.5. Dermatomyozit

Dermatomyozit karakteristik kutanöz bulgularla giden inflamatuvar miyopatidir. Kutanöz bulgular olmadığı zaman tanı polimiyozit adını alır. Yalnızca kutanöz bulgular tek başına olunca, kas tutulumu olmayan olgular amiyopatik dermatomyozit veya miyozitsiz dermatomyozit adını alır.

Hem dermatomyozit hem de polimiyozit benzer insidansa sahip nadir hastalıklardır. Her ikisinde de iki pik yaşı vardır: biri çocukluk çağı, diğeri 45-65 yaş arası (51).

Bazı durumlarda, kutanöz erüpsiyon aylar veya birkaç yıl içinde gelişen kas zayıflığının öncesinde ortaya çıkar.

Dermatomyozit tanısıl kriterleri; proksimal simetrik kas zayıflığı, kas enzimlerinin yükselmesi, elektromiyelografide nöropati yokluğu, eşlik eden kas biyopsi anormallikleri ve kutanöz bulguları içerir.

İskelet kası tutulumu; ilerleyici kas zayıflığı, belli belirsiz kas ağrısı ve daha sonra kas atrofisine sebep olur. Ekstermitelerin proksimal kasları ve ön boyun kasları öncelikle tutulur. Dermatomyozitte iki farklı kutanöz lezyon bulunur. Bir tanesi primer olarak göz kapağını içeren morumsu, ödematöz periorbital plak olup heliotrop raş olarak bilinir. Diğeri ayrı ayrı duran kırmızı-mor papüller olup kemik çıkıntılar hizasında özellikle eklemleri, diz ve dirsekleri tutan Gottron papülleridir. Bunlar pigmentasyon değişiklikleri ve telenjiektazi gösteren atrofik plaklara dönüşebilirler. Bu lezyonlar 'Gottron sign' olarak da bilinir (51).

Histopatoloji: Histolojik değişiklikler oldukça çeşitlidir. Bazen değişiklikler hafiftir ve yalnızca seyrek süperfisyel perivasküler lenfosit infiltrasyonu, beraberinde değişken derecede ödem ve üst dermiste müsinöz değişikliklerle karakterlidir. Daha sıklıkla bazal tabakada vakuoler değişiklikler içeren likenoid doku reaksiyonu özellikleri vardır. Nadir apopitotik keratinositler mevcuttur. İnfiltrat içerisinde bazen az sayıda nötrofil özellikle bu vakalarda papiller dermis ve süperfisyel damarlar çevresinde fibrinoid materyal birikimi izlenir. Diffüz dermal nötrofil ve lökositoklastik vaskülit nadir bulgulardır. Bazal membran sıklıkla kalınlaşmıştır. Bu bulgularla akut lupus eritematozistan ayırt edilemez. Ayrıca bazen ilaveten, epidermal atrofi görünümü, melanin inkontinansı, süperfisyel damarlarda dilatasyon mevcuttur. Değişken derinlikte hafif sklerodermik doku reaksiyonu bazen görülebilir. Bu mikrovasküler injuri sonucu olabilir.

Bu vakalarda akciğer hastalığı genellikle vardır. Gottron papülünden alınan bir biyopsi hafif hiperkeratoz ve bazal vakuoler değişikliğe ilaveten bir miktar akantoz gösterebilir. Müsin birikimi yaklaşık %40 vakada mevcuttur (50,53).

İmmünfloresan incelemede tırnak katlantı biyopsilerinin epidermisinde interselüler immünglobülin depozitleri rapor edilmiştir. Papiller dermis içerisinde Ig M içeren kolloid cisimcikler bazen çok belirgindir. Lupus bant testi genellikle negatiftir. Vasküler depositler; C5b-9 dermatomyozitte görülmesine karşın Lupus eritematozusta görülmez. IgA dahil Ig ler dermatomyozit hastaları kas biyopsilerinde rapor edilmiştir (50).

Tablo 13: Dermatomyozit ve diskoid lupus eritematozda ayırıcı tanı

Diskoid lupus eritematozus	Dermatomyozit
1. Sıklıkla keratinize hücre tabakaları içeren infundibula	1. İfundibula kornifiye hücre tıkaçları içermez
2. Lenfosit ürünlerinin etkisine ikincil folikül atrofisi ve kaybı	2. Foliküller korunma eğiliminde
3. Sıklıkla derin, bazen süperfisyel lenfosit infiltrasyonu	3. Genellikle süperfisyel lenfosit infiltrasyonu
4. Lenfosit infiltrasyonu subkutan yağ dokusuna ulaşabilir	4. Lenfosit infiltrasyonunun subkutan yağ dokusuna yayılmaması kuraldır.
5. Lenfosit infiltrasyonu sıklıkla yoğun veya orta şiddette yoğundur	5. Lenfosit infiltrasyonu genellikle seyrek.
6. Lenfosit infiltrasyonu sıklıkla periinfundibular ve perifolikülerdir	6. Lenfosit infiltrasyonu infundibulofoliküler yapıya eğilim göstermez.
7. İnfiltrat likenoid olabilir	7. İnfiltrat likenoid değildir.
8. Dermis üst kısımlarında siderofajlar ve melanofajlar çok sayıdadır	8. Poikilodermatoz lezyonlarını oluşturacak olanlar hariç üst dermis kısmında az sayıda siderofaj ve melanofaj mevcuttur.
9. Uzun süreli lezyonlarda kalıcı alopesi olur	9. Alopesi yoktur
10. Yaygın solar elastoz siktir.	10. Yaygın solar elastoz sık değildir

2. MATERYAL VE METOD

Anabilim dalımızda 1995 yılından itibaren Direkt İmmünfloresan Mikroskopi Yöntemi kullanılmakta olup bu yöntemle Haziran 2010 tarihine kadar değerlendirilen deri biyopsileri çalışmaya konu edilmiştir.

Olguların genel tanı gruplarında sınıflandırılması; rutin ışık mikroskopisi için biyopsisi olan olgularda; klinik, histopatolojik ve DİF bulguları göz önüne alınarak, bu üç parametreden en az ikisinin uyumlu olması esasına dayanılarak yapılmıştır.

Işık mikroskopisi için biyopsi örnekleme bulunmayan olgularda ise klinik ön tanılardan herhangi birisi ile uyumlu DİF sonucu bulunanlar uyumlu gruba dahil edilmiştir.

Kollajen Doku Hastalığı (KDH) grubunda yalnızca SLE ve/veya KDH ön tanısı bulunan ve DİF'te herhangi bir immün bileşik birikimi bulunmayan (Lupus bant testi negatif ve/veya immün bileşik birikimi görülmeyen) 18 adet olgu mevcut olup bu olguların rutin ışık mikroskopisi incelemesi bulunmamaktadır. Bu olgular klinik ön tanı, rutin ışık mikroskopik inceleme ve DİF sonuçlarının en az ikisinin uyumlu olma kriterini sağlayamamış olmalarından dolayı belirli bir hastalık grubuna/çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Ancak bu olgulardan da tartışma bölümünde kısaca söz edilecektir.

Bu kriterler sağlandığında vezikülobüllöz hastalık ve vaskülit gruplarında 35 er olgu, kollajen doku hastalıkları grubunda 19 olgu, diğerleri grubunda ise 15 adet olmak üzere toplam 104 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Her hastalık grubunda ışık ve DİF mikroskopinin tanıya katkısı ayrı ayrı ve kıyaslı olarak tanımlayıcı yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. Katkı sağlayan guruba, IM de; tanı ile uyumlu olanlar, DİF mikroskopide ise; tanı ile uyumlu olanlar yanı sıra immün bileşik birikimleri ile olguyu farklı tanıya yönlendirenler dahil edilmiştir.

IM'nin tanıya katkısı hesaplanırken toplam olgu sayısı olarak biyopsisi olan olgu sayısı esas alınmıştır.

DİF mikroskopisi yöntemi ile incelenecek dokular klinikten serum fizyolojik içerisinde gönderilmiş olup derin dondurucuda -20/-30 derecede bir süre saklanarak

kriostat ile 4-5 mikronluk frozen kesitler alınmıştır. Lam üzerine alınan bu kesitler 15 dakika havada kurutmayı takiben fosfat tamponlu salin (PBS) PH:7.2 de 15 dakika yıkanmış ve daha sonra kesitler nemli bir ortamda 1-2 damla miktarında florosein izotiyosiyanat (FITC) konjuge belirteçler ile inkübe edilmiştir.

Nemli ortam sağlamak için ağzı geniş ve kapaklı plastik kutular içine, lamaları taşıyan cam yataklar yerleştirilmiş, kutunun tabanına suya doyurulmuş pamuk döşenmiştir. Böylece inkübasyon sırasında üzeri antiserumla örtülü serumların kuruması önlenmiştir.

Antiserumlar; çeşitli deney hayvanlarından insan IgG, IgM, IgA, C3 ve fibrinojene karşı hazırlanmış FITC ile konjuge edilmiş ürünler (belirteçler)'dir.

Kurumumuzda zaman sürecinde farklı firmalara ait belirteçler kullanılmıştır.

Her belirteç ayrı bir lama uygulanmıştır. Belirteçlerle inkübasyonu takiben kesitler, PBS de iki kez 15 dakika süreyle yıkandıktan sonra tamponlu gliserin (8 birim gliserin+1 birim PBS karışımı) ile kapatılmıştır. Hazırlanan preparatlar floresan mikroskop altında incelenmiştir. Anabilim Dalımızda floresan mikroskop olarak Carl Zeiss Jena Lumar ve daha sonra Olympus DP 71 kullanılmıştır.

Işık mikroskopide değerlendirilmiş olan deri panç biyopsi örnekleri ise; formalin fiksasyonundan sonra rutin işlemlerden geçirilerek parafine gömülmüş olup mikrotomda 5-6 mikron kalınlığında alınan kesitler hematoksilin ve eozin ile boyanmıştır.

Çalışmamızda klinik, rutin ışık mikroskopi ve DİF mikroskopi verileri hastalık gruplarında kıyaslı değerlendirilmiş olup olgu gruplarına göre DİF ve ışık mikroskopisinin tanıdaki katkılarını belirlemek amacı ile sayı ve yüzdelerle tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır.

3. BULGULAR

Tablo 14: Çalışmaya Konu Edilen Olgu Grupları

OLGU GRUPLARI	(n:104)	(%)
VBH/PEMFİGUS GRUBU	9 olgu	9
VBH/SUBEPİDERMAL BÜLLÖZ HASTALIK GRUBU	26 olgu	25
VASKÜLİT GRUBU	35 olgu	34
KDH GRUBU	19 olgu	18
DİĞER OLGULAR	15 olgu	14

VBH: Vezikülobüllöz hastalık
KDH: Kollajen doku hastalığı

Tablo 15: Vezikülobüllöz hastalık/Pemfigus grubuna ait olgularımızda ışık mikroskopi, DİF mikroskopi bulguları, biriken immün bileşikler, birikim yerleri ve paternleri

Olgular n: 9	Yaş/Cins	KT	IM	DİF
1. olgu	12/K	SP, JP, EBA, PV Steven-Johnson	PV	TİR: IgG,M,kombine(IgAMDE BA:ICS P:Dantela benzeri
2. olgu	19/E	PE	PE	TİR: IgG,A,C3,fibrin BA:ICS P:Dantela benzeri
3. olgu	49/E	BP	BY	TİR: IgG,IgA,ImM,C3,fibrin BA: ICS P:Dantela benzeri
4. olgu	56/K	DH, PV Ig A Pemfigus	PV	TİR: IgG,C3, BA: ICS P:Dantela benzeri
5. olgu	73/K	PF, PV, BP	Nonspesifik	TİR: IgG,C3 BA: ICS P:Dantela benzeri
6. olgu	59/E	PNP	Deri biyopsi	Birikim yok
7. olgu	51/E	PV, P. Vejetans	PV	Birikim yok
8. olgu	?	PV	PV	TİR: IgG BA: ICS P:Dantela benzeri
9. olgu	48/K	PV, BP	PV	TİR: IgG,C3 BA: ICS P:Dantela benzeri

Toplam: 9 olgu

KT: Klinik ön tanı

BA: Birikim alanı

BMZ: Bazal membran zonu

PNP: Paraneoplastik pemfigus

BP: Büllöz pemfigoid

BY:IM için biyopsisi yok

IM: Işık mikroskopi

P: Patern

PV: Pemfigus vulgaris

DH: Dermatit herpetiformis

PE: Pemfigus eritematozus

TİR: Temel immünreaktan

ICS: Skuamöz interselüler alan

PF: Pemfigus foliaceus

SP: Sikatrisyel pemfigoid

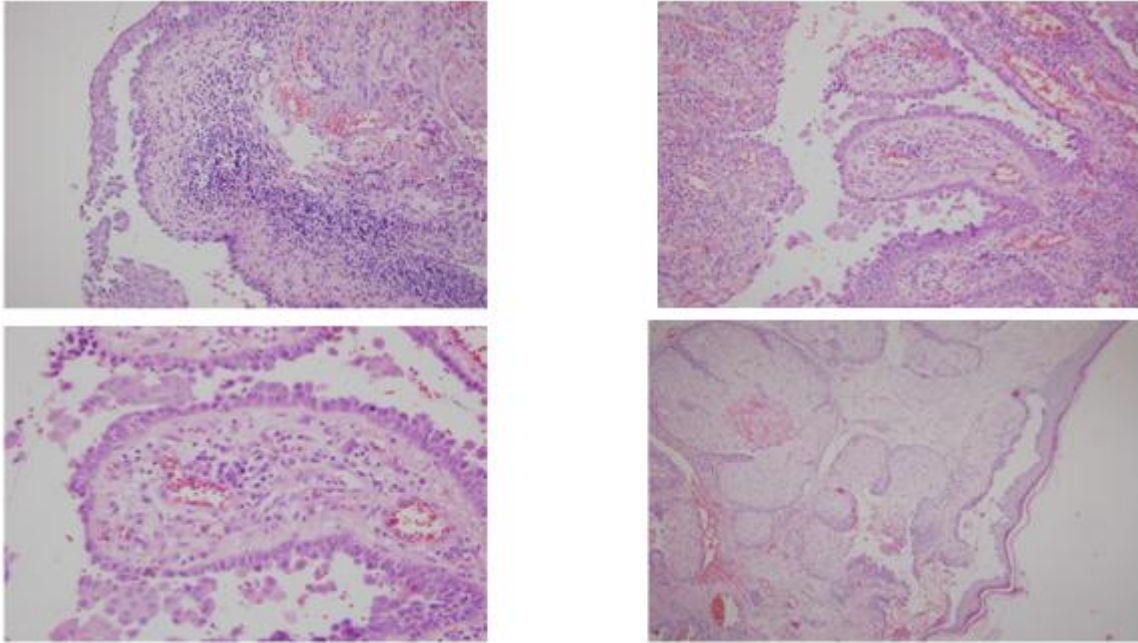
JP: Juvenil pemfigoid

Tablo 16: Vezikülobüllöz hastalık/Pemfigus grubuna ait olguların IM ve DİF mikroskopi bulgularının kıyaslı yorumu ve tanıya katkısı

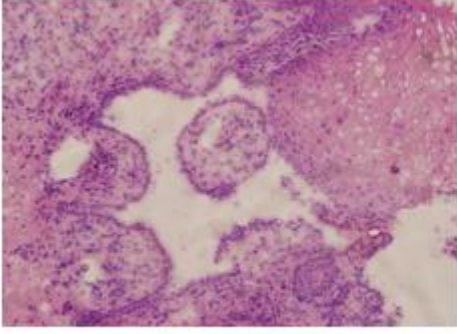
Olgular n: 9	IM		DİF			
	Tanıya Katkı		Tanıya Katkı			
	n	%	n	%		
PV (n:6)	Uyumlu	5	83	Uyumlu	4	66
	Nonspesifik	0	0	FTY	1	16
	BY	1	16	YN	1	16
PE (n:1)	Uyumlu	1	100	Uyumlu	1	100
DİĞER (n:2)	Uyumlu	0	0	Uyumlu	0	0
	Nonspesifik	2	100	FTY	1	50
	BY	0	0	YN	1	50
n: 9		6		7		
%			75			77

FTY: Farklı tanıya yönlendirici
PV: Pemfigus vulgaris
YN: Yalancı negatif

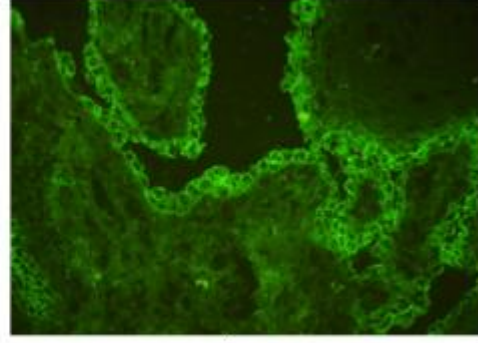
BY: Rutin biyopsisi yok
PE: Pemfigus eritematozus



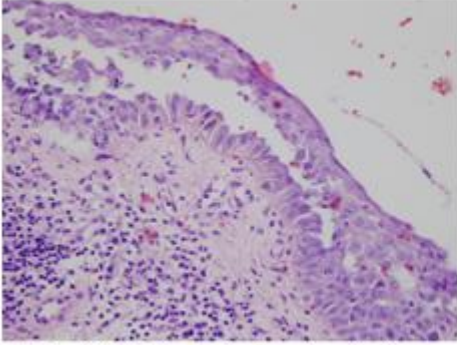
Resim 5: Pemfigus vulgaris olgularına ait IM görünümler



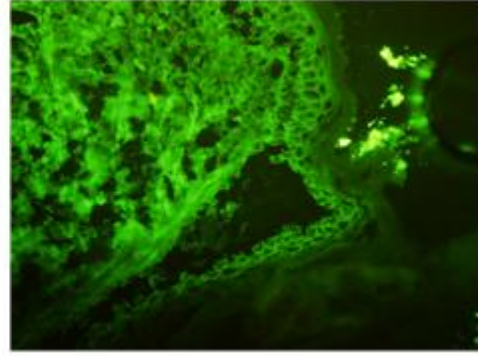
PV-DİF için Frozen kesitinden :Suprabazal ayrılma



Soldaki olguya ait DİF:Skumöz hücrelerde intersellüler alanlarda birikim.D antela paterni

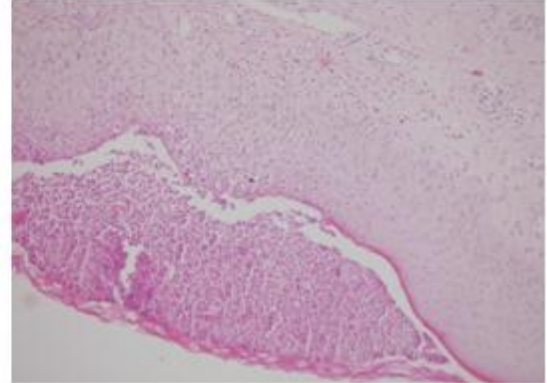
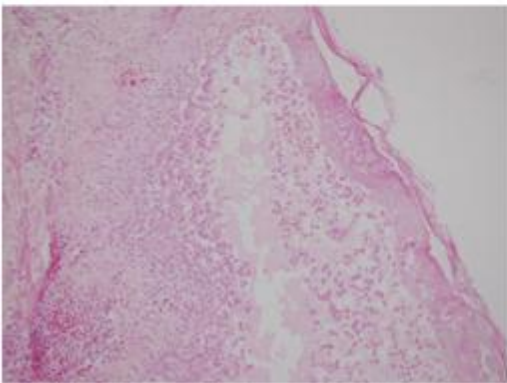
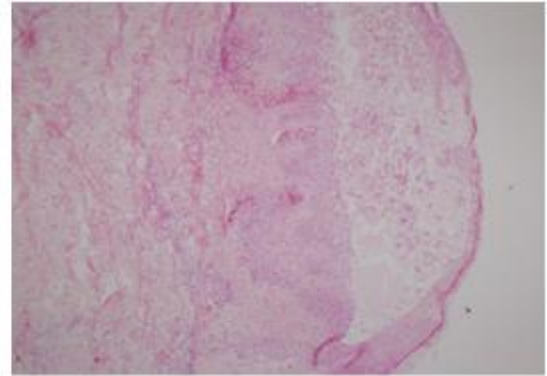
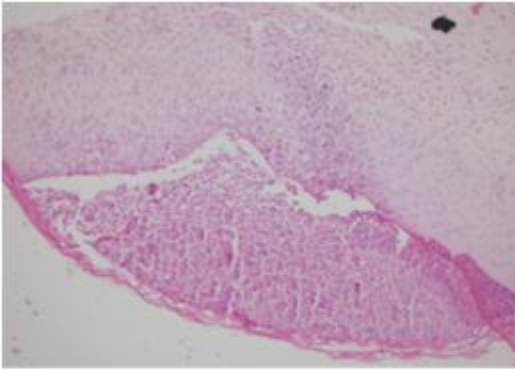


Başka bir PV olgusunda:Suprabazal ayrılma



Soldaki olguya ait DİF:Dantela paterni

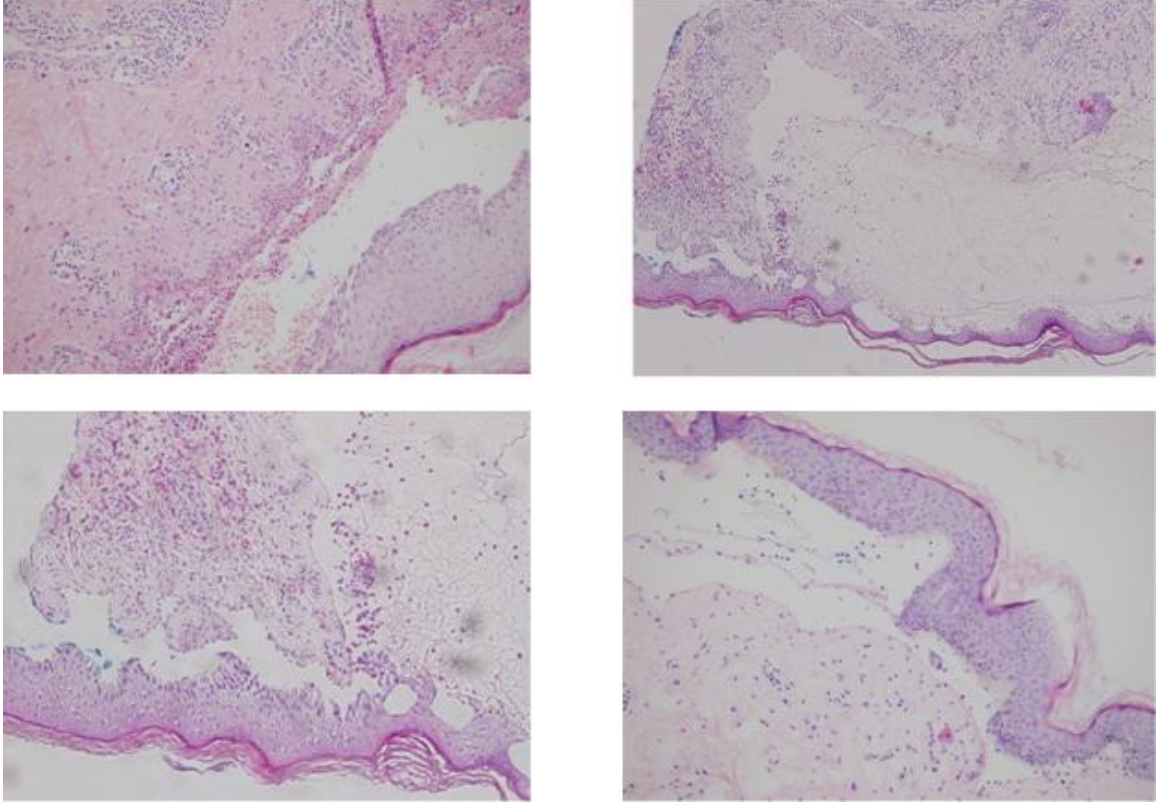
Resim 6: Pemfigus vulgaris olgularımıza ait IM ve aynı olguların DİF mikroskopik görünümleri



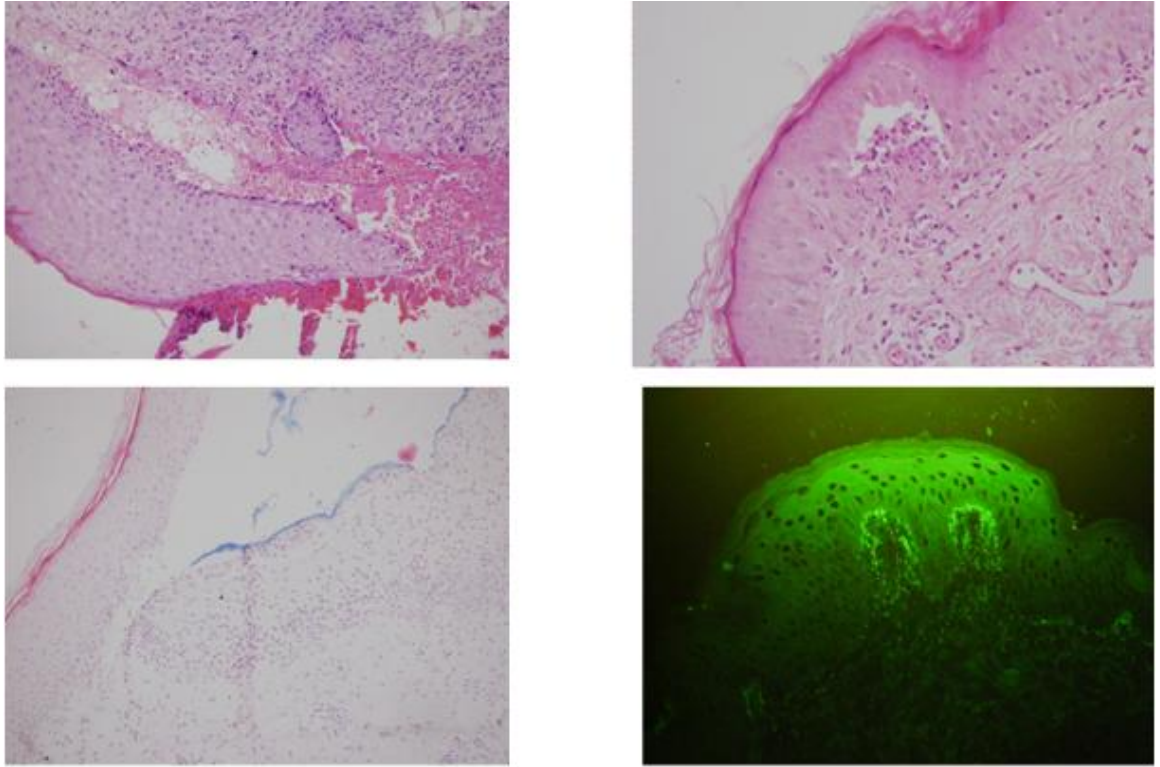
Resim 7: Pemfigus foliaceus olgularımıza ait IM görünümleri

Tablo 17: Vesikülobüllöz hastalık/Subepidermal büllöz hastalık grubuna ait olguların IM ve DİF Mikroskopi bulgularının kıyaslı yorumu ve tanıya katkısı

Olgular n: 26	IM			DİF		
		Tanıya Katkı			Tanıya Katkı	
		n	%		n	%
DH grubu (n:9)	Uyumlu	3	33	Uyumlu	6	66
	Nonspesifik	5	55	FTY	0	0
	BY	1	11	YN	3	33
BP grubu (n:5)	Uyumlu	3	60	Uyumlu	2	40
	Nonspesifik	2	40	FTY	0	0
	BY	0	0	YN	3	60
EBA grubu (n:3)	Uyumlu	2	66	Uyumlu	2	67
	Nonspesifik	1	33	FTY	0	0
	BY	0	0	YN	1	33
SPD grubu (n:2)	Uyumlu	0	0	Uyumlu	0	0
	Nonspesifik	2	100	FTY	2	100
	BY	0	0	YN	0	0
Gestasyonel herpes (n:2)	Uyumlu	0	0	Uyumlu	1	50
	Nonspesifik	2	100	FTY	1	50
	BY	0	0	YN	0	0
Diğer olgular (n:5)	Uyumlu	1	20	Uyumlu	3	60
	Nonspesifik	4	80	FTY	1	20
	BY	0	0	YN	0	0
n: 26		9			18	
%			36			69

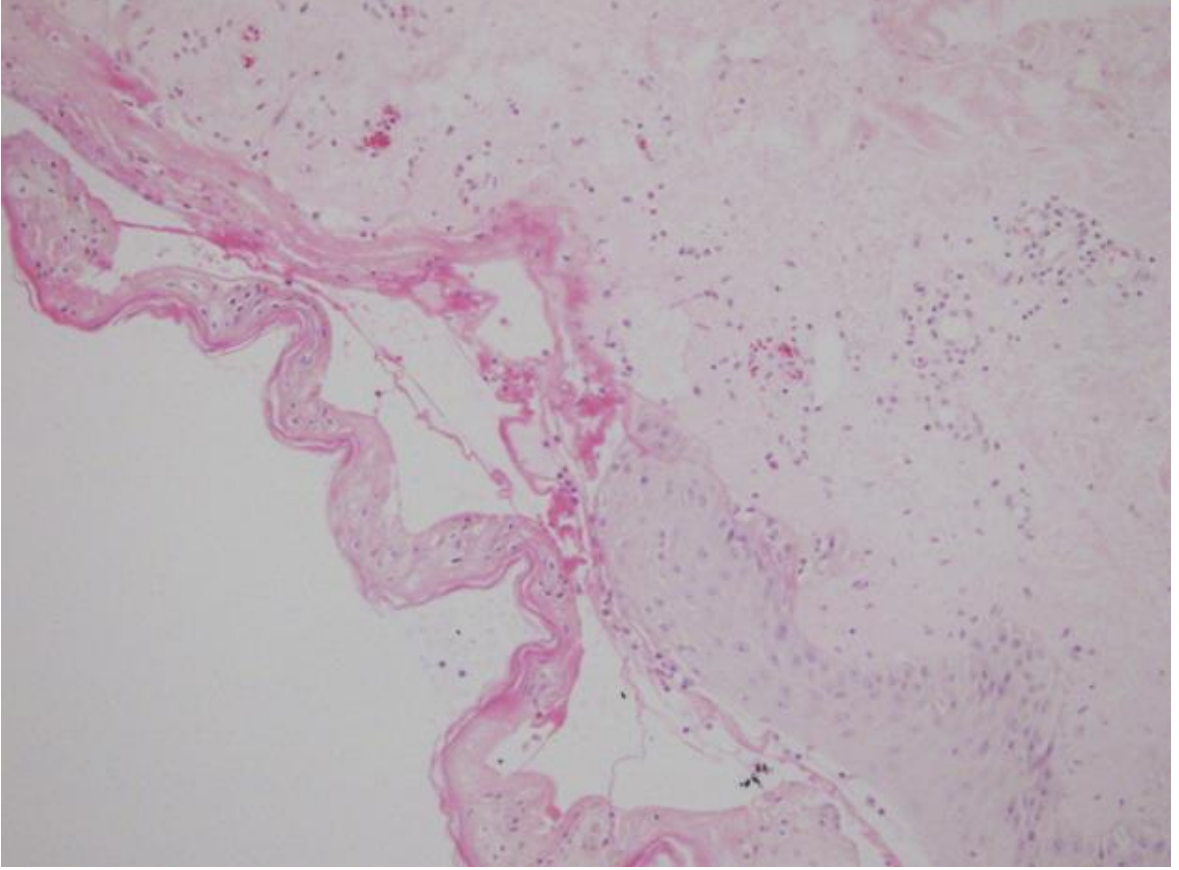


Resim 8: Bülöz pemfigoid olgularımıza ait IM görünümüleri



Resim 9: Dermatitıs herpetiformıs olgularımıza ait IM ve DİF mikroskopı görünümüleri

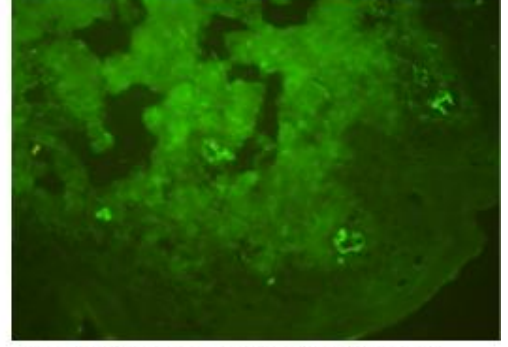
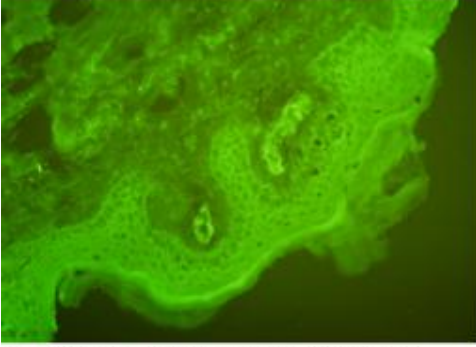
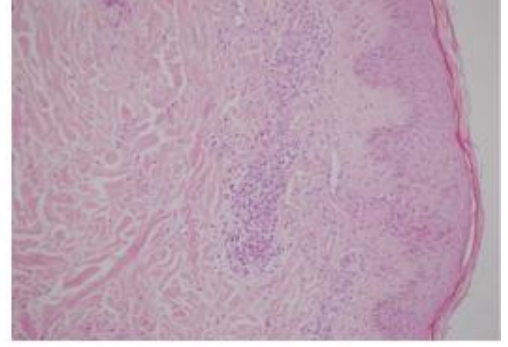
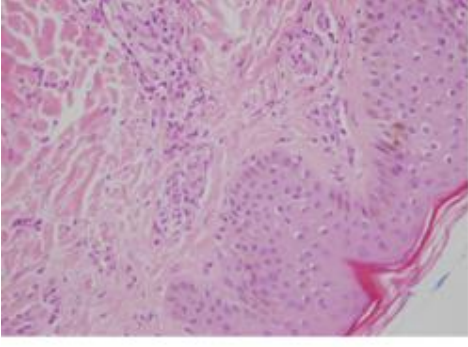
IM: Subepidermal bül, DIF: Dermal papıllalarda IgA birikimi



Resim 10: Akkiz epidermolizis bülloza olgumuza ait IM görünümü

Tablo 18: Vaskülit grubuna ait olgularda IM ve DİF Mikroskopi bulgularının kıyaslı yorumu ve tanıya katkısı

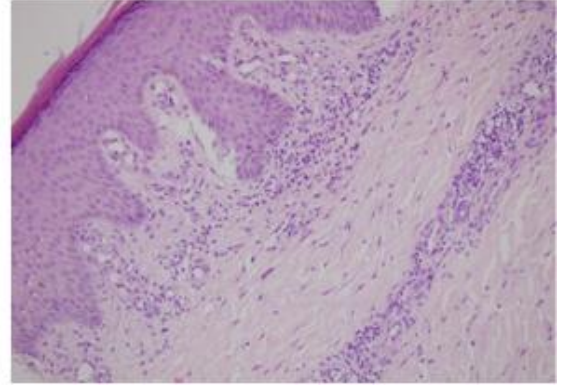
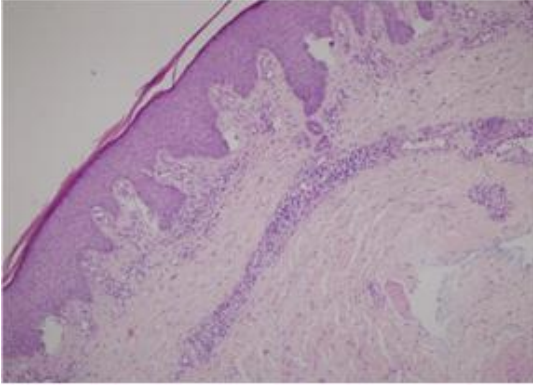
Olgular n: 26	IM			DİF		
		Tanıya Katkı		Tanıya Katkı		
		n	%	n	%	
HSP (n: 9)	Uyumlu	9	100	Uyumlu	9	100
	Nonspesifik	0	0	FTY	0	0
	BY	0	0	YN	0	0
LCV (n: 12)	Uyumlu	11	91	Uyumlu	5	45
	Nonspesifik	1	8	FTY	4	33
	BY	0	0	YN	3	25
ÜV (n: 3)	Uyumlu	3	100	Uyumlu	0	0
	Nonspesifik	0	0	FTY	0	0
	BY	0	0	YN	3	100
Vaskülit (n: 3)	Uyumlu	1	33	Uyumlu	1	100
	Nonspesifik	1	33	FTY	0	0
	BY	1	33	YN	2	66
Diğer Olgular (n: 8)	Uyumlu	0	0	Uyumlu	2	25
	Nonspesifik	6	75	FTY	1	12
	BY	2	25	YN	0	0
n: 35		24			22	
%			75			63



HSP/DİF: Dermal damarlarda IgA birikimi

HSP/DİF: Dermal damarlarda IgA birikimi

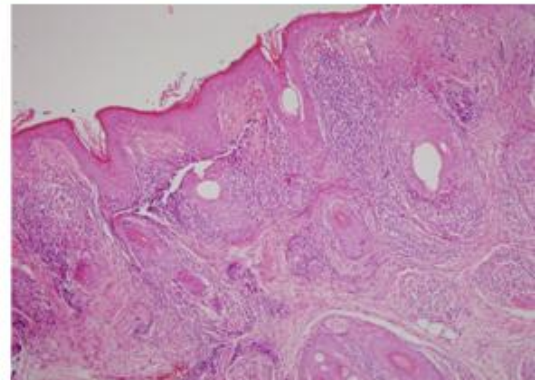
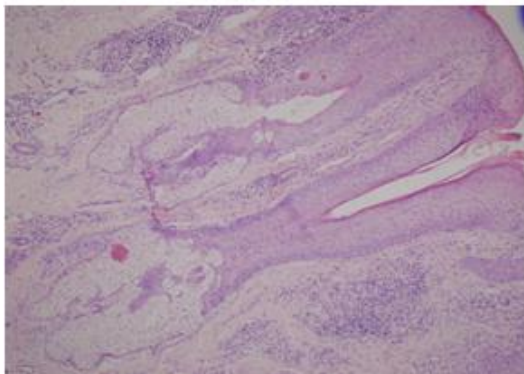
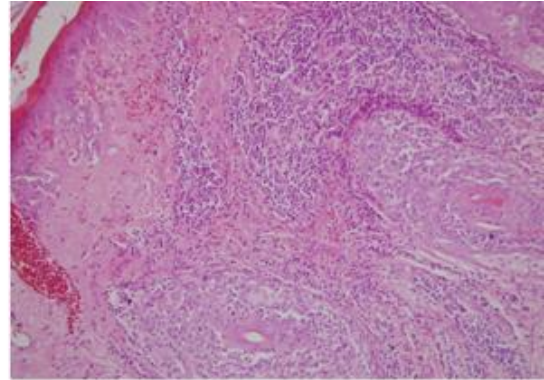
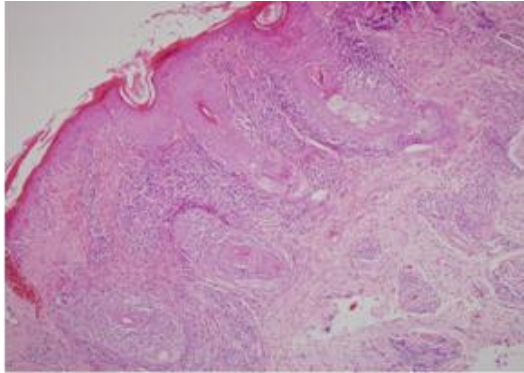
Resim 11: LCV/HSP olgularımıza ait IM ve DİF mikroskopi görümleri



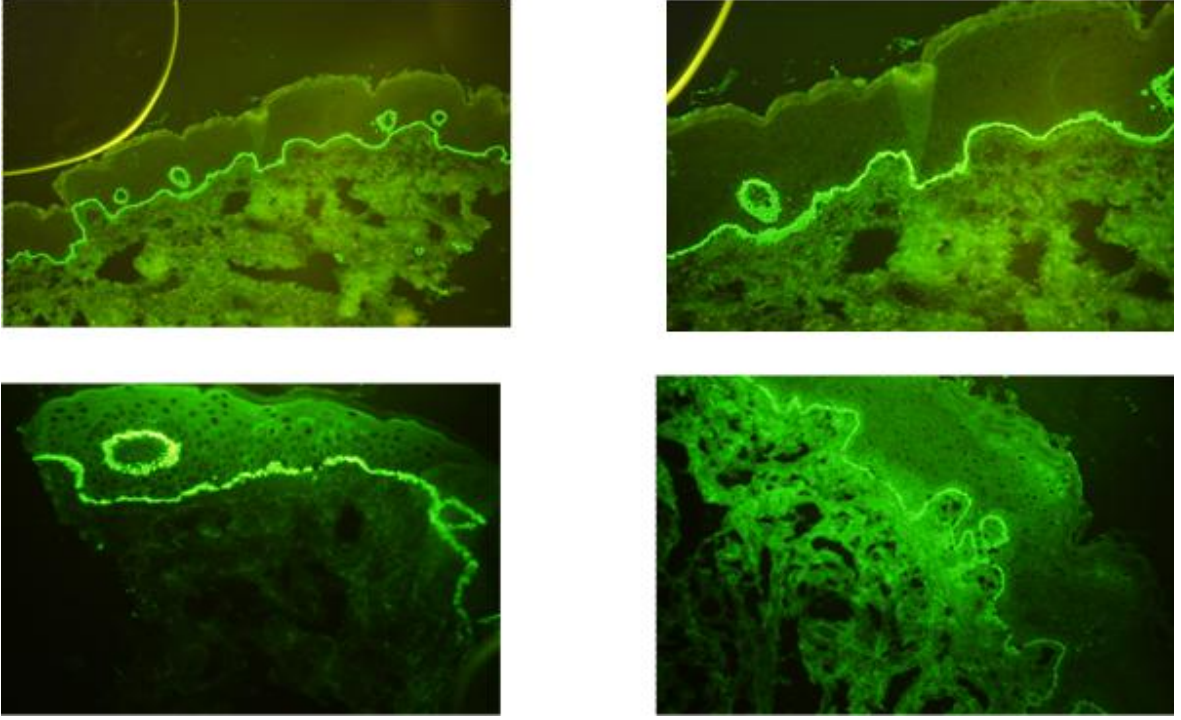
Resim 12: Lenfositik vaskülit olgularımıza ait IM görünümleri

Tablo 19: Kollajen Doku Hastalığı grubuna ait olgularda IM ve DİF Mikroskopi bulgularının kıyaslı yorumu ve tanıya katkısı

Olgular n: 19		IM		DİF		
		Tanıya Katkı		Tanıya Katkı		
		n	%	n	%	
DLE/SLE (n: 14)	Uyumlu	6	43	Uyumlu	3	29
	Nonspesifik	8	57	FTY	1	7
	BY	0	0	YN	3	21
POLİMİYOZİT (n: 3)	Uyumlu	1	33	Uyumlu	2	66
	Nonspesifik	2	66	FTY	1	33
	BY	0	0	YN	0	0
DİĞER KDH (n: 2)	Uyumlu	1	50	Uyumlu	1	50
	Nonspesifik	1	50	FTY	0	0
	BY	0	0	YN	1	50
n: 19		8		8		
%			42			42



Resim 13: Lupus eritematozus olgularımıza ait IM görünümüleri



Resim 14: Lupus eritematozus olgularımıza ait DİF mikroskopik görünümler (pozitif lupus bant testi)

Tablo 20: Diğer olgularda IM ve DİF mikroskopinin tanıya katkısı

Olgular (n:15)	IM	DİF
	Tanıya Katkı	Tanıya Katkı
PLEVA (2 olgu)	+	+
Piyoderma gangrenozum (1 olgu)	+	+
Nörodermatit (1 olgu)	+	+
Graft versus host reaksiyonu (1 olgu)	+	-
Pakidermoperiostozis (1 olgu)	+	+
KDH'nın ekarte edildiği, çeşitli klinik tanıları olan olgular (3 olgu)	-	+
Scabies (olası) (1 olgu)	-	+
DH'nın ekarte edildiği, çeşitli klinik tanısı olan olgular (2 olgu)	-	+
Kliniği farklı tanıya yönlendiren olgular (3 olgu)	-	+

DH: Dermatitis Herpetiformis
KDH: Kollajen Doku Hastalığı

Tablo 21: Tüm olgularda IM ve DİF Mikroskopi bulgularının tanıya katkısı

OLGU GRUPLARI	IM			DİF		
	Tanıya Katkı			Tanıya Katkı		
	Uyumlu	NS	BY	Uyumlu	FTY	YN
VBH/P (9 olgu)	6	2	1	5	2	2
VBH/SBH (26 olgu)	9	16	1	14	4	7
VASKÜLİT (35 olgu)	24	8	3	17	1	8
KDH (19 olgu)	8	11	0	6	2	4
DİĞER (15 olgu)	6	7	2	12	2	1
n: 104	53	44	7	54	11	22
%	54	45	6	52	11	21

VBH/P: Vezikülobüllöz hastalık/Pemfigus grubu
VBH/SBH: Vezikülobüllöz hastalık/ subepidermal büllöz hastalık grubu
KDH: Kollajen doku hastalığı grubu

4. TARTIŞMA

Tez çalışmasına konu edilen olgular; VBH (35 olgu), vaskülit (35 olgu), KDH (19 olgu), diğer (15 olgu) olmak üzere toplam 104 adet olup DİF mikroskopi tetkiki istenen hastalıkların esas olarak VBH, vaskülit ve KDH olduğu görülmektedir.

Vezikülobüllöz hastalıkların pemfigus grubundaki olgularımız;

Bu grupta toplam dokuz olgu mevcuttur.

En sık görülen subtip Pemfigus vulgaristir.(%62.5). Bu sonuç Türkiye’de yapılan çalışmalar ve genel literatür verileri ile uyumludur (54,9). Pemfigus vulgaris olgularımızın %75’i kadındır. Birçok çalışmada kadınlarda daha sık görüldüğü, bazı çalışmalarda ise eşit sıklıkta görüldüğü rapor edilmiştir (9).

Birinci olguda klinik ön tanılardan ilk dördü pemfigoid grup (subepidermal büllöz hastalık)’ta yer almıştır. (SP, JP, Steven-Johnson Sendromu, EBA) Beşinci ön tanı pemfigus vulgaris olup gerek IM gerekse DİF bulguları (skuamöz interselüler mesafelerde dantela benzeri birikim) bu ön tanı ile uyumlu bulunmuştur. Bu olguda pemfigus ve pemfigoid grup ayırımı ayrı ayrı ve DİF mikroskopi bulguları ile kolaylıkla yapılabilmektedir (16).

İkinci olguda tek klinik ön tanı pemfigus eritematozus (PE) olup IM ve DİF bulguları birlikte değerlendirilerek klinik ön tanı ile uyumlu tanı verilmiştir. DİF mikroskobide bu olguda dantela paterninde birikim izlenmiş ancak bazal membran zonu (BMZ) boyunca beklenen birikim görülmemiştir. Ancak veriler birlikte değerlendirildiğinde kesin tanı vermek mümkün olmuştur.

Üçüncü olguda klinik ön tanı büllöz pemfigoid olup DİF bulgusu (epidermiste dantela paterni) ile büllöz pemfigoid ekarte edilmiş ve olgunun pemfigus grubu ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. IM değerlendirmesi (biyopsisi) bulunmamasına rağmen tanı yaklaşımı sağlanmıştır.

Dördüncü olguda klinik ön tanılardan ilki pemfigoid, diğer ikisi pemfigus grubunda yer almaktadır. DİF bulgusu (epidermiste dantela paterni) ile dermatitis herpetiformis

ekarte edilmiş, olgunun pemfigus grubu ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca DİF incelemede suprabazal ayrılma görülmüş (7). Bu pemfigus grubu ile uyumlu bir bulgu olup ön tanılardan yine bu grupta yer alan IgA pemfigus biriken immün bileşik niteliği ile ekarte edilmiştir.

Beşinci olguda klinik ön tanılardan ilk ikisi pemfigus, 3. ön tanı pemfigoid hastalık grubunda yer almaktadır. DİF bulgusu (epidermiste dantela paterni) ile büllöz pemfigoid ekarte edilmiş ve olgunun pemfigus grubu ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. IM bu olguda yardımcı olmamıştır.

Altıncı olguda klinik ön tanı pemfigus grubunda yer alan paraneoplastik pemfigus(PNP) olup ne IM ne de DİF tanıya katkı sağlamamıştır. Paraneoplastik pemfigusta epidermiste dantela paterninde, BMZ' da ise lineer tarzda immün bileşik birikimi beklenen bir bulgudur (6,27). Tanı ışık mikroskopi ile korele edilememiştir. Ancak bu korelasyon sağlanmış olsa dahi bazen teknik işlemlerdeki aksaklıklar ya da uygunsuz yerden biyopsi alınması (perilezyonel alan tercih edilmelidir) gibi nedenlerle uyumsuz DİF sonucu elde edilebilir (6).

Yedinci olguda klinik ön tanılarda pemfigus grubu (pemfigus vulgaris, pemfigus vejetans) mevcuttur. DİF incelemede birikim izlenmemiştir. Ancak IM bulguları pemfigus vulgaris ile uyumlu bulunmuştur. DİF bulgularının uyumlu olmaması bir önceki olguda açıklanan nedenlerle ilgili olabilir.

Sekizinci olguda klinik ön tanı pemfigus vulgaris olup IM bulguları ve DİF bulguları klinik ön tanı ile uyumlu bulunmuştur.

Dokuzuncu olguda birinci klinik ön tanı, IM ve DİF bulguları (epidermiste dantela tarzında IgG ve C3 birikimi) ile uyumlu bulunmuş olup pemfigus vulgaris tanısı konmuştur (11).

Bu grup genel olarak değerlendirildiğinde IM'nin tanıya katkısının %75, DİF mikroskopisinin ise %77 düzeyinde olduğu görülmektedir. IM uyumluluk düzeyini klinik ayırıcı tanı zorluklarının etkileyeceği düşünülmelidir.

Subepidermal büllöz hastalık olgularımız;

Bu grupta DH (9 olgu), BP (5 olgu), EBA (3olgu), SPD (2olgu), GH (2 olgu), Diğerleri (5olgu) olmak üzere toplam 26 olgu mevcut olup en büyük grubun DH olduğu, bunu BP, EBA, SPD nin izlediği görülmektedir.

Subepidermal büllöz hastalık olgularının dokuz adedinde dermatitis herpetiformis (DH) tek veya birinci ön tanı olup bu olguların üçünde hem IM hem de DİF bulguları

klirik ön tanı ile uyumludur. Bir olguda rutin ışık mikroskopi yapılmamış, bir olguda rutin biyopsi alınmasına karşın IM de tanı koydurucu bulgu elde edilmemiş, ancak her iki olguda da DİF bulguları klinik ön tanı ile uyumlu bulunmuştur. Üç olguda herhangi bir immün bileşik birikimi izlenmemiştir. Bu olgulardan birinde IM klinik ön tanı ile uyumlu olduğundan birikimin izlenmemesi biyopsi örneklemesine bağlı hatalardan (uygun zamanda ve uygun yerden biyopsi alınmamış olması), tespit ve takip sürecindeki teknik sorunlardan kaynaklanmış olabilir. İki olguda birikim olmaması IM bulguları DH klinik tanısını desteklememiş olması nedeniyle öncelikle farklı klinik tanı olasılıklarının araştırılması gerekliliğini düşündürmüştür. Ancak teknik ve biyopsi işlemine ilişkin sorunlar nedeniyle yanlış negatiflikler de olabileceği akılda tutulmalıdır. Bir olguda ise DİF bulgusu epidermiste dantela paterni gösterdiğinden olgunun pemfigus grubu hastalıklar açısından değerlendirilmesi kliniğe bildirilmiştir. Bu grup genel olarak değerlendirildiğinde; bir olguda yanlış negatiflik gözlenmiş, diğer sekiz olguda ise DİF yöntemi kliniğe katkı sağlamıştır.

Subepidermal büllöz hastalıklar (pemfigoid) grubu olgular içerisinde beş olgudan birinde tek tanı, dördünde ilk klinik ön tanı olarak büllöz pemfigoid verilmiştir. Olgulardan birinde ilk klinik ön tanı büllöz pemfigoid olup gerek IM gerekse DİF sonuçları tam olarak birbiriyle uyumlu bulunmuş ve ikinci ön tanı (lineer IgA dermatozu) elenmiştir. Bunlardan ikisinde ışık mikroskopi ile tam uyum sağlanmış, ancak DİF mikroskopide birikim görülemediği. Büllöz pemfigoid (BP)'de BMZ'de lineer C3 ve IgG birikimi beklenen bir bulgudur (28,29). Bu olguda DİF sonucunun yalancı negatif olduğu kabul edilmiş, sebebinin ise biyopsi alma ya da DİF tespit ve takip işlemine bağlı teknik sorunlardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bir olguda ise ilk klinik ön tanı büllöz pemfigoid, üçüncü klinik ön tanı immün birikimin beklenmediği büllöz ilaç erüpsiyonu, ikinci ve dördüncü ön tanı ise PV ve SP'dir. Bu olguda IM nonspesifik bulgular göstermiş, DİF te birikim görülmemiştir. Bu durumda öncelikle kliniğe büllöz ilaç erüpsiyonu olasılığı bildirilmiş, ancak DİF'te yanlış negatiflikler olabileceği, bu nedenle büllöz pemfigoidin tam olarak ekarte edilemeyeceği düşünülmüştür. Böylesi olgularda DİF tekrarı gerekebilir. Bir olguda ise birinci ve beşinci klinik ön tanı (BP, EBA) ile uyumlu olabilecek DİF bulguları elde edilmiş, IM nonspesifik bulgular içermiş ve tanıya yardımcı olmamıştır. Rutin mikroskopi için biyopsilerin uygun yerden ve uygun zamanda alınması önemlidir (5). Dikkat edilmediğinde spesifik tanı verilemeyebilir. IM yardımcı olmasa da DİF

bulguları en azından diğer klinik ön tanımlar (PV, lineer Ig A dermatozu ve immün bileşik birikimi beklenmeyen ilaç erüpsiyonu) ekarte edilebilmiştir.

Pemfigoid grubu hastalıklardan EBA ile uyumlu üç olgu mevcut olup bunlardan birinde ilk sırada olmamakla birlikte klinik ön tanımlar arasında EBA bulunmakta olup gerek IM, gerek DİF mikroskopi bulgularıyla EBA ile uyumlu sonuç elde edilmiştir. EBA olgularında temel immünreaktan olarak C3 ve IgG nin BMZ de lineer tarzda biriktiği bilinmektedir. Bizim olgumuzda yalnızca C3 birikmekle beraber sonuç uyumlu kabul edilmiştir. Bir olguda ilk klinik ön tanı EBA olup IM nonspesifik, DİF mikroskopi ise EBA ile uyumlu sonuç vermiştir. Diğer bir olguda EBA ikinci klinik ön tanı olup IM EBA ile uyumludur. Ancak DİF mikroskopide birikim görülmemiştir. Bu yanlış negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir.

İlk ve/veya tek klinik ön tanısı subkorneal püstüler dermatoz olan iki olgudan birinde IM yardımcı olmamış, DİF incelemede epidermiste dantela paterninde IgA, IgG, dermiste perivasküler IgG birikimi gözlenmiştir. Bu nedenle klinik ve rutin ışık mikroskopi yönleri ile birbirine benzer olan SPD ile IgA pemfigusun SPD varyantı DİF bulguları ile ayırt edilebilmiş ve kliniğe olgunun IgA Pemfigus'un SPD tipi ile uyumlu olabileceği bildirilmiştir (25). Bu olguda tek başına DİF bulgularıyla kliniğe anlamlı bir katkı sağlanmıştır. Diğer olguda üç klinik tanıdan ilki SPD olup IM tanıya yardımcı olmamıştır. DİF incelemede ise papiller dermiste C3 ve BMZ'da fokal fibrin birikimi görülerek, IgA birikimi görülmemesinin de kısa sürede fagositozla yitirilmiş olmasına bağlanabileceğinden olgunun klinik olarak DH açısından incelenmesi önerilmiştir. DH olgularında IgA negatifliğinin bazen izlenebileceği literatürde belirtilmektedir (6). Bu olguda diğer iki klinik ön tanı pemfigus herpetiformis (PH), nekrolitik migratuar eritem DİF bulguları ile ekarte edilmiştir. DİF yöntemi kliniğe farklı bir tanıya yönelme açısından anlamlı katkı sağlamıştır.

Diğer olgulara ait bulgular şöylece özetlenebilir;

İki olgudan birinde tek, diğerinde ikinci klinik ön tanı gestasyonel herpes olup olgulardan birinde IM nonspesifik sonuç vermiş, ancak DİF mikroskopide uyumlu birikim görülmiştir. Bu olgularda DİF mikroskopide BMZ'da C3, daha seyrek olarak da lineer IgG birikimi beklendiği bilinmektedir (29). Bu olgumuzda IM yardımcı olmasa da DİF bulguları tanı koydurucu olmuştur. Diğer olguda ise deri biyopsisi nonspesifik sonuç vermiş, ayrıca DİF mikroskopide herhangi bir birikim görülmemiştir. Bu nedenle GH

ekarte edilmiş, immün bileşik birikimi beklenmeyen diğer klinik ön tanıların (impetigo herpetiformis, ilaç erüpsiyonu, püstüler dermatit) geçerli olabileceği bildirilmiştir.

Bir olguda klinik ön tanıda DH ve büllöz liken planus düşünülmüş, IM nonspesifik sonuç vermiş, DİF mikroskopide herhangi bir immünbileşik birikimi görülmemiştir. Bu nedenle DH ekarte edilmiş, IM de spesifik bir bulgu görülmemesine karşın büllöz liken planus olası tanıları arasında kalmıştır. Biyopsi tekrarı veya yeniden klinik değerlendirme gerekebilir. Klinik ön tanılardan birinin elenmiş olması tanıya katkı sağlamıştır.

Diğer bir olguda klinik ön tanılardan epidermolizis büllöza (EB), insekt bite ve fitodermatit düşünülmüş, IM'de EBA ile uyumlu bulgular görülmüş, DİF mikroskopide herhangi bir immün bileşik birikimi izlenmemiştir. Klinik ön tanıların hiçbirinde immünbileşik birikimi beklenmemekte olup IM, EB ile uyumlu olduğu için olgu IM ve DIF mikroskopi bulguları birlikte değerlendirildiğinde EB ile uyumlu bulunmuştur.

Bir başka olguda klinik ön tanıda çocukluk çağı büllöz hastalığı ve travmatik büllü düşünülmüş, IM'de spesifik tanı konmamakla birlikte subepidermal ayrılma görülmüş, DİF mikroskopide herhangi bir immün bileşik izlenmemiştir. IM ve DİF mikroskopi bulguları klinik ön tanı ile uyumlu olabilir ancak ayırıcı tanı ve spesifik tanı için yeterli olmamıştır. Bu nedenle olgunun klinik ağırlıklı olarak değerlendirilmesi uygun olabilir.

Bu gruptaki son olguda ise herhangi bir immün bileşik birikiminin beklenmediği Hailey ve Grover hastalıkları, romatoid nötrofilik vaskülit, FMF hastalıkları ve üçüncü sırada olmak üzere, kendine özgü immün bileşik birikimi gösteren EBA klinik ön tanılarda yer almıştır. Bu olguda IM nonspesifik sonuç vermiş, DİF mikroskopide immün bileşik birikimi görülmemiştir. Bu nedenle immün bileşik birikimi beklenmeyen klinik ön tanıları geçerli olabilir. Ancak DİF negatifliği ile EBA ekarte edilmiştir. Spesifik tanı için klinik değerlendirme ve biyopsi tekrarı yararlı olabilir.

Bu grup genel olarak değerlendirildiğinde DH ve SPD de DİF mikroskopinin, oysa BP de IM nin DİF e göre daha fazla yarar sağladığı, üç olgulu EBA grubunda ise her iki yöntemin eşit düzeyde tanıya katkı sağladığı görülmektedir. Bu gruptaki olgular birlikte değerlendirildiğinde IM nin tanıya katkısının %36, DİF mikroskopinin ise %69 düzeyinde olduğu, vezikülobüllöz hastalıkların her iki grubu (Pemfigus ve SBH) birlikte değerlendirildiğinde ise tanıya katkı, IM'de %45, DİF mikroskopide %71 bulunmuştur. IM'deki yararlılık oranının düşük düzeyde oluşunda bu grup olgularda klinik ayırıcı tanı zorluğu ve biyopsi örneklemeindeki hatalar rol oynayabilir. Biyopsiler perilezyonel deriden, blister kenarına birkaç mm-1 cm mesafeden alınmalıdır (1).

Vaskülit olgularımız;

Bu grupta otuz beş olgu bulunmakta olup en büyük bölümünü LCV (on iki bulgu) ve HSP (dokuz olgu) oluşturmaktadır. Üç adet ürtikeryal vaskülit olgusu, 3 adet de vaskülit olgusu mevcuttur.

Bu grupta olguların dokuzu hem klinik, hem de IM ve DİF mikroskopi niteliklerinin tümüyle HSP ile uyumlu bulunmuştur. Bunların üçünde vaskülit ön tanısı olup HSP öngörüsü bulunmaktadır. Bu açıdan DİF mikroskopi HSP spesifik tanısı için katkı sağlamıştır.

LCV Olguları;

On iki LCV olgusundan yedisinde klinik ön tanıları arasında HSP de bulunmaktadır.

HSP de damar duvarlarında IgA birikimi tanı koydurucudur. Ancak biyopsi örneklerinin 1-2 günlük (erken) lezyonlardan alınması gerekmektedir. Geç lezyonlarda IgA'nın negatifleştiği yayınlarda belirtilmiştir. Bu açıdan bakıldığında bu beş olgunun geç lezyondan biyopsi yapılmış olanlarının biyopsisinin tekrarlanması gerekir. Ancak bu koşulda HSP olasılığı kesin ekarte edilebilecektir. LCV ile uyumlu olguların birinde; ışık mikroskopi nonspesifik sonuç vermiş, klinik ön tanıları HÜS farklı ışık mikroskopisi ve immün birikim içermemesi nedeniyle elenmiştir. Bu olguda klinik ön tanıda HSP de yer almakta olup IgA birikimi izlenmemekle birlikte DİF için alınan biyopsinin eski lezyondan(48 saatten sonra) alınması durumunda IgA birikiminin yalancı negatiflikle sonuçlanacağı hatırlanmalıdır (46).

Bir olguda klinik öngörü vaskülit olup IM, vaskülit tiplerine yardımcı olmamıştır. DİF sonuçları LCV'yi desteklemiştir. Üç olguda IM LCV ile uyumludur. Ancak damar duvarlarında herhangi bir immün bileşik birikimi gözlenmemiştir. DİF sonuçları yanlış negatif olarak değerlendirilmiştir. Bunun nedeni DİF biyopsi örneklerinin tespit ve takip sürecindeki teknik sorunlar olabilir. Bu olgulardan birinde vaskülit bulgusu izlenmeyen ya da farklı immün birikimler beklenen klinik ön tanıları (eritema multiforme, ilaç erüpsiyonu, büllöz pemfigoid, dermatitis herpetiformis, linner IgA dermatozu) IM ve DİF bulguları ile ekarte edilmiştir.

Vaskülit grubunda üç olgu ürtikeryal vaskülit ile uyumlu bulunmuş olup her üçünde de DİF mikroskopide immün birikim görülmemiş, ancak IM nin ürtikeryal vaskülit ile uyumlu olması nedeniyle sonuçlar yanlış negatif olarak kabul edilmiştir. Ürtikeryal vaskülitte damar duvarlarında IgG ve olguların çoğunda C3 birikimi beklenen bulgudur. DİF

mikroskopideki yanlış negatifliğin tespit, takip sürecindeki sorunlara bağlı olabileceği düşünülmüştür (46).

Diğer vaskülit olgularından bir olguda klinik ön tanı ürtikeryal vaskülit olup IM inceleme bulunmamaktadır. Herhangibir immün bileşik birikimi izlenmemiştir. Bu nedenle IM için biyopsi incelemesi ve gerekiyorsa DİF incelemenin tekrarı uygundur.

Bir olguda IM ve DİF mikroskopi bulgular vaskülit ile uyumlu olup diğer hastalıklar (KDH, SLE) ekarte edilmiştir. Üçüncü olguda klinik ön tanı olarak vaskülit düşünülmüş, IM nonspesifik sonuç vermiş, DİF mikroskopide ise herhangi bir immün bileşik birikimi izlenmemiştir. Bu nedenle hem IM, hem de DİF mikroskopi bulguları ile vaskülit tanısı ekarte edilmiş olup böylesi olgularda klinik olarak yeniden değerlendirme ve gerekiyorsa biyopsi tekrarı yararlı olacaktır. İki olguda (her birinde) vaskülit ve KDH klinik ön tanı olarak düşünülmüş, IM nonspesifik sonuç vermiş, DİF mikroskopide immün bileşik birikimi görülmemiş ve tanı için bu iki olgunun klinik olarak yeniden değerlendirilmesinin ve biyopsilerin tekrarının yararlı olacağı düşünülmüştür (50). Bir olguda klinik ön tanıda vaskülit düşünülmüş, DİF mikroskopide dermoepidermal bileşkede (BMZ) lineer IgA birikimi gözlenmiştir. IM tetkiki olmayan bu olguda rutin biyopsi örneğinin alınması, ayrıca olgunun klinik olarak özellikle lineer IgA dermatozu açısından incelenmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür. Bir olguda klinik ön tanıda kronik ürtiker ve ürtikeryal vaskülit düşünülmüş, IM nonspesifik sonuç vermiş, DİF te immün bileşik birikimi izlenmemiştir. İmmün birikimin beklenmediği birinci ön tanı olan kronik ürtiker ile DİF bulguları uyumludur. Ancak IM tekrarı yararlı olabilir. Bir olguda klinik ön tanılarda kutanöz PAN, Granuloma annulare, KDH bulunmakta olup IM nonspesifik sonuç vermiş, DİF mikroskopide immün bileşik birikimi görülmemiştir. KDH ön tanısı birikim olmamasıyla büyük ölçüde ekarte edilmiştir. Ancak IM için biyopsi tekrarı ve hastanın klinik olarak yeniden değerlendirilmesi yararlı olacaktır. Son olguda ise klinik ön tanı ‘Buerger vaskülit’ olup olgunun IM için biyopsisi bulunmamaktadır. DİF mikroskopide klinik ön tanı ile uyumlu olarak üzere herhangi bir immün bileşik birikimi izlenmemiştir. Olguda tanının rutin ışık mikrokopi tetkiki ile belirlenmesi uygun olacaktır.

Bu grup genel olarak değerlendirildiğinde HSPde hem IM, hem de DİF in tanıya katkısı %100, LCV de IM nin%91, DİF in %45, ÜV de IM nin tanıya katkısı %100 olmuş, DİF in ise katkısı olmamıştır. Tüm olgular (35 olgu) birlikte değerlendirildiğinde ise IM nin tanıya katkısının %75, DİF mikroskopinin ise %63 düzeyinde olduğu görülmüştür.

KDH grubu olgularımız;

Bu gruptaki toplam 19 olgunun 14 ü DLE/SLE grubunda olup IM de altı olgu, DİF Mikroskopide ise üç olgu tanı ile uyumlu bulunmuştur. IM de nonspesifik bulguların izlendiği sekiz olgu göz önüne alındığında uyumluluk %43 düzeyindedir. Bu grupta DİF mikroskopik inceleme ile farklı bir tanıya yönlendirilen bir olgu da eklendiğinde DİF mikroskopi yararlılık oranı %29 düzeyindedir. Bu grup olguların %43 ünde (altı olgu) ne IM, ne de DİF mikroskopi klinik ön tanı ile uyumlu bulunmamıştır. Bu olgularda IM ve DİF tetkikinin tekrarı ve yeniden klinik değerlendirme yararlı olacaktır.

Bir olguda ise IM yarar sağlamamış yalnızca DİF mikroskopi ile kliniği destekler bulgu elde edilmiştir.

Olguların %29'unda (4 olgu) klinik tanı ve rutin IM, LE ile uyumlu olduğu halde lupus bant testi negatif sonuç vermiştir.

Klinik tanı ve IM bulgularının uyumu ile SLE/DLE grubuna dahil etmiş olduğumuz DİF'te yanlış negatif sonuç alınan bu dört olgu ve, tanı guruplarına göre olguları sınıflarken yeterli kriteri sağlayamadığı için çalışmaya dahil edemediğimiz, Lupus bant testi negatif olan 18 olgu da dikkate alındığında, SLE/DLE grubunda DİF'te pozitiflik oranının düşük düzeyde kaldığı (yalancı negatiflik oranının yüksek olduğu) anlaşılmaktadır. Bunun nedenleri; biyopsilerin iki-üç aylık lezyonlardan alınmaması, hastaların remisyona girmesi veya tedavi edilmiş olması, ilaçla ilişkili gelişmiş olabileceği gibi biyopsi örneğinin tespit, takip ve boyama sürecindeki teknik sorunlardan da kaynaklanabilir (50,51).

Ancak ışık mikroskopik tanılarda da %57 oranında da nonspesifik sonuçlar elde edilmesi biyopsi örneklemede de önemli sorunlar olduğunu göstermektedir. Biyopsi 2-3- aylık lezyondan alınmalı, gerektiğinde güneş gören lezyonlu deri, güneş gören lezyonsuz deri, güneş görmeyen lezyonsuz deriden alınmalı ve bu bilgi raporda belirtilmelidir. Ayrıca hastanın tedavi alıp almadığı remisyonda olup olmadığı, ilaçla ilişkili olup bildirilmelidir (51).

Olguların %29'unda (4 olgu) klinik tanı ve rutin IM, LE ile uyumlu olduğu halde lupus bant testi negatif sonuç vermiştir.

Diğer KDH Olgularımız;

Bu grupta polimiyozit klinik tanısı iki olguda DİF, bir olguda ise İM bulgularıyla desteklenmiştir. Sürpriz bir bulgu olarak ta bu olguların birinde DİF mikroskopide skuamöz interselüler mesafelerde dantela benzeri IgG ve C3 birikimi saptanmış olup ilave

ikinci bir hastalık olarak pemfigus açısından araştırılması önerilmiştir, Bu grupta üç olguda hem ışık hem de DİF mikroskopi bulguları ancak %33 oranında tanı ile uyumluluk göstermiştir. KDH ön tanısı ile gelen üç olgunun birinde birikim olmaması, nonspesifik IM bulguları nedeniyle ikinci klinik ön tanı olan psödopelad olasılığı açısından IM ve DİF tetkikinin tekrarı önerilmiştir. İki olguda ise birinde IM, diğerinde ise DİF mikroskopi ile vaskülit tanısına yönlendirilmiş, DİF pozitif olguda immün birikimin beklenmediği klinik ön tanı (ilaç erüpsiyonu) ekarte edilmiştir. Bu üç olguda hernekadar ağırlıklı düşünülen klinik ön tanı ile uyum sağlanmamış olsa da DİF bulguları artı katkı sağlamıştır.

KDH grubu olgularımıza genel olarak bakıldığında toplam ondokuz olguda IM ve DİF mikroskopinin tanıya katkısı eşit düzeyde ve %42 oranında bulunmuştur.

Diğer olgular;

Bu çerçevede 15 olgu değerlendirilmiş olup, 3 olgu kliniği farklı bir tanıya yönlendirmiş, iki olguda immün bileşik birikimi beklenen ön tanı (DH) ekarte edilmiş, 3 olguda çeşitli klinik ön tanı arasında KDH olasılıkları ekarte edilmiş, bir olguda klinik tanıya IM yardımcı olmamış, DİF mikroskopi ise desteklemiş, diğer bir olguda IM klinik tanıyı desteklemiş, DİF katkı sağlamamış, geriye kalan 5 olguda ise (%33) hem ışık, hem de DİF mikroskopi bulguları birlikte klinik tanıyı desteklemiştir.

Tablo 20 de görüldüğü gibi bu grupta genel olarak IM'nin tanıyan katkısının %46, DİF mikroskopi katkısının ise %93 düzeyinde olduğu görülmüştür.

Teze konu edilen tüm immünobüllöz hastalık olguları için özetle söylemek gerekirse;

Genel olarak, ışık mikroskopinin tanıya katkısı %54, DİF mikroskopinin %63 düzeyindedir (Tablo 21). Ancak bu iki yöntem birlikte değerlendirildiğinde olguların %81'inde (104 olgunun 85'inde) tanı koymak mümkün olabilmıştır.

İmmünobüllöz hastalıkların değerlendirilmesinde, tanısında İF mikroskopi mutlaka kullanılmalıdır. Büllöz otoimmün hastalıklarda İİF inceleme; tanıya katkı yanı sıra hasta serumlarındaki otoantikör titreleri ile hastalığın aktivitesi hakkında kliniğe ek bilgi verir.

DİF mikroskopi ise klasik klinik tablolarda klinik tanıyı onaylar. Dahası atipik (örnek: blistersiz, erozyonsuz) ve büllöz pemfigoid, müköz membran pemfigoidi veya akkiz epidermolizis büllöza gibi benzer klinik tablolarda subtipi belirlemede temel tanı yöntemidir. Direkt ve indirekt salt split ayrıştırma yöntemi ise bu hastalıkların subtiplerinin ayrımı için sıklıkla gerekmektedir (55). Bu nedenle DİF yöntemine ilaveten İİF ve salt split ayrıştırma yöntemlerinin de İF uygulamalarına eklenmesi yararlı olacaktır.

Ancak İF mikroskopi çok hassas bir yöntem olduğundan teknik sorunları en düşük seviyeye indirmek için, patoloji laboratuvarlarında İF mikroskopi altyapısının hastane yönetimlerince desteklenmesi gereklidir. Bu koşulda İF yöntemlerinin kliniğe katkısı daha da artacaktır.

5. SONUÇLAR

1. VBH, Vaskülit ve KDH, deri biyopsilerinde DİF mikroskopi tetkikinin en fazla istendiği hastalıklardır.

2. Genel olarak Vezikülobüllöz hastalıklarda IM nin tanıya katkısının %45, DİF mikroskopinin ise %71 düzeyinde olduğu görülmüştür.

VBH ların pemfigus grubunda dokuz olgu bulunmakta olup; IM nin tanıya katkısı %75, DİF mikroskopisinin ise %77 düzeyindedir.

VBH ların Subepidermal büllöz hastalık grubunda sıklık sırasıyla DH, BP, EBA, SPD, GH ve diğerleri olmak üzere toplam 26 olgu mevcuttur.

DH ve SPD de DİF mikroskopi; BP de IM değerlendirmesi daha fazla yarar sağlamıştır. Üç olguluk EBA grubunda ise her iki yöntem eşit düzeyde tanıya katkı sağlamıştır.

VBH'ların her iki grubu birlikte değerlendirildiğinde; tek tek tanıya katkıları IM'nin %45, DIF mikroskopinin % 71 dir.

3. Vaskülit grubunda; HSPde hem IM, hem de DİF' in tanıya katkısı %100, LCV de IM nin%91,DİF in %45, ÜV de IM nin tanıya katkısı %100 olmuş, DİF in ise katkısı olmamıştır. Tüm olgular (35 olgu) birlikte değerlendirildiğinde ise IM nin tanıya katkısının %75, DİF mikroskopinin ise %63 düzeyinde olduğu görülmüştür.

4. KDH grubunda yer alan 19 olgunun 14 ü DLE/SLE' dur.

Genel olarak KDH grubunda hem IM nin, hem de DİF mikroskopinin eşit düzeyde (%42) katkı sağladığı görülmüştür.

DLE/SLE grubunda IMde bu oran %43, DIF mikroskopide ise %29 düzeyindedir.

Bu grupta; çalışmaya dahil ettiğimiz olgular yanı sıra, yeterli kriteri sağlayamadığı için çalışmaya dahil edemediğimiz Lupus bant testi negatif olan 18 olgu da hatırlanacak olursa bu grupta pozitiflik oranının düşük düzeyde kaldığı ve/veya yalancı negatiflik oranının yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Bu grupta yer alan üç polimiyozit olgusunda, hem ışık hem de DİF mikroskopi bulguları, klinik ön tanı ile uyumlu olmamışsa da DİF bulguları diğer klinik tanılara yönlendirici olarak artı katkı sağlamıştır.

5. Tez'e konu edilen tüm immünobüllöz hastalık grubu olgular için özetle söylemek gerekirse; tanıya katkı; IMde %54, DİF mikroskopide ise %63 düzeyinde olmuştur.

DİF yönteminin, gerek tespit-takip, gerekse değerlendirme sürecinin çok hassas ve deneyim gerektirdiği bilinmektedir. Tüm bu zorluklarına karşın uygun olgularda kullanıldığında ışık mikroskopinin çok daha üzerinde yarar sağlayabildiği bu çalışma ile de ortaya konmuş bulunmaktadır.

6. İmmünobüllöz hastalıklarda tanı için klinik, IM ve DIF bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak olgularımızda da gördüğümüz gibi DIF mikroskopi yöntemi bazen tek başına da kliniğe; düşündüğü tanıyı destekleyerek, düşündüğü olası tanılardan bazılarını yada tümünü eleyerek, farklı ve beklenmedik spesifik immün birikimler görüldüğünde kliniği hiç düşünmediği bir tanı yada tanı grubunu hatırlatarak katkı sağlayabilmektedir.

7. DİF mikroskopide herhangi bir birikimin izlenmediği, IM nin de tanı koydurucu olmadığı durumlarda klinik tanıların yeniden gözden geçirilmesi, rutin biyopsi işleminin ve yanı sıra DİF mikroskopinin tekrarlanması gereklidir.

8. Biyopsi örneklemesinin uygun yaştaki lezyondan, uygun yerden alınması yanı sıra, bununla ilgili bilgilerin ve hastanın ilave bilgilerinin (hasta remisyonda mı, tedavi edilmiş mi, lezyon ilaç ilişkili mi düşünülüyor, ek bir hastalığı var mı vb.) istek formlarında belirtilmesi doğru tanı ve yorum için gereklidir.

9. Hastanemizde DİF tetkik sayısının sınırlı düzeyde olması yanı sıra, zaman sürecinde çoğu zaman stok kitlerin kullanılması nedeniyle kit zayıyatını minimuma indirmek, floresan mikroskop lamba ömrünü uzatmak vb kaygılarla derin dondurucuda biyopsilerin bazen birkaç adet oluncaya kadar bekletilerek biriktirilmesi, sağlıklı bir derin dondurucuya oldukça geç dönemde sahip olabilmemiz, bölümde, çok hassas bir yöntem olan bu teknikle uğraşan ayrı bir teknik personelimizin bulunmayışı DİF sonuçlarımızı olumsuz etkilemiş olabilir.

Tüm bu zorluklara karşın immünobüllöz hastalık olgularına ait deri biyopsilerinde kullandığımız DİF yönteminin; tanıya katkısının, ışık mikroskopiye aşan düzeyde (IM nin %54, DİF mikroskopinin ise %63) olduğu görülmüştür.

İM ve DİF mikroskopi birlikte değerlendirildiğinde, olgularımızda patolojinin tanıya katkı oranı %81'e yükseltmiştir.

Bu nedenle bu yöntemin patoloji anabilim dallarında kurulması ve kullanılması gerektiği, hassas bir yöntem olması nedeniyle de uygun altyapının hızla oluşturulması, gerek yeterli ve kaliteli malzeme, gerekse nitelikli teknik personelin sağlanması konusunda hastane yönetimlerinin destek vermesi gerektiği, bu koşulda DİF yararlılık düzeylerinin çok daha yüksek olabileceği sonucuna varılmıştır.

6. ÖZET

DERİ HASTALIKLARININ TANISINDA İMMÜNİFLORESAN MİKROSKOPİ YÖNTEMİNİN ÖNEMİ

Bu çalışmanın amacı; özellikle immünobüllöz hastalıkların tanısında çok önemli ve gerekli olmasına karşın yaygın kullanılmayan DİF yönteminin değerini vurgulamak, 15 yıllık DİF mikroskopi deneyim ve sonuçlarımızın retrospektif olarak klinik verilerle uyumunu araştırmak, uyumsuzluk varsa nedenlerini tartışmak, spesifik tanıya ne ölçüde katkıda bulunduğunu, yararlılık düzeylerini, rutin mikroskopik ve klinik verilerle kıyaslı olarak irdelemektir.

Kollajen Doku Hastalıkları grubunda 19, vezikülobüllöz hastalık ve vaskülit gruplarında 35 er ve diğer 15 olgu birlikte olmak üzere toplam 104 immünobüllöz hastalık olgusu çalışmaya konu edilmiştir. DİF mikroskopi yönteminin yararlılığı belirlemek amacı ile sayı ve yüzdelerle tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır.

Çalışma sonucunda;

Tanıya katkının Vezikülobüllöz hastalıklarda İM'de %45, DİF de %71 düzeyinde (DİF bu grup olgularda çok değerli), Vaskülit grubunda İM de %75, DİF de %63, KDH grubunda; her ikisinde eşit (%42) düzeyde olduğu, Tez'e konu edilen immünobüllöz hastalık grubu olguların tümü birlikte değerlendirildiğinde tanıya katkının İM'de %54, DİF de %63 düzeyinde olduğu, bu oranın İM ve DİF mikroskopinin birlikte kullanılması koşulunda ise %81'e yükseldiği görüldü.

İmmünobüllöz hastalıklarda doğru tanı için klinik, İM ve DİF bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerekmele birlikte DİF in bazen tek başına da kliniğe; düşündüğü tanıyı destekleyerek, düşündüğü olası tanılardan bazılarını yada tümünü eleyerek, bazen de kliniğe hiç düşünmediği bir tanı yada tanı grubunu hatırlatarak katkı sağlayabileceği, DİF yönteminin başarısının gerek hastane yönetimlerinin desteği, gerekse uygun biyopsi örneklemeleri, gereken klinik verilerin patoloğa yeterli düzeyde ulaştırılması koşulunda daha da artacağı sonucuna varıldı.

7. SUMMARY

THE IMPORTANCE OF IMMUNOFLORESCENCE IN SKIN DISORDERS

The aim of this study is to evaluate the importance of DIF especially on immunobullous disease diagnosis, to review fifteen years experience of in DIF microscopy in our department, to compare the clinical and routine microscopic data and also to try to understand the reasons of the discordance if exists.

104 cases of immunobullous disorders were evaluated in this study. Immunobullous disorders were including; 19 connective tissue disorders (CTD), 35 vesiculobullous disorders, 35 vasculitis, and 15 other type of cases. Statistical analysis was used to evaluate the importance of DIF microscopy technique in the diagnosis of immunobullous disorders.

When the diagnostic values were compared, for cases of vesiculobullous disorders the percentage was 45 % for light microscopy (LM) and 71 % for DIF. (DIF was extremely valuable in vesiculobullous disorders) For cases of vasculitis, the percentage was %75 for light LM and 63 % for DIF. The percentage was similar (42 %) in CDT.

When the diagnostic techniques for all immunobullous disorders were evaluated alone, the diagnostic value was 54 % for LM and 63 % for DIF. The percentage reached the level of 81% after evaluation by LM and DIF, together

For the correct diagnosis in the area of immunobullous diseases, LM and DIF findings should be evaluated together, but in some cases DIF by itself support clinical diagnosis or may point out disorders that are not included in the clinical differential diagnosis.

The diagnostic value of DIF depends on the quality of immunofluorescence kit, the biopsy site and detailed clinical information.

8. KAYNAKLAR

1. Jukić IL, Marinović B. Significance of immunofluorescence in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Clin Dermatol*. 2011 Jul-Aug;29(4):389-97.
2. Mohan KH, Pai S, Rao R, et al. Techniques of immunofluorescence and their significance. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008, Jul-Aug;74(4):415-9.
3. Yıldız K, Özoran Y, Harova G, ve ark. K.T.Ü Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı İmmunofloresans Mikroskopi Uygulamalarından Örnekler. 1997, İbn-i Sina Tıp Dergisi 3:11-9.
4. Beutner EH. The development of immunofluorescence and the immunopathology of the skin. *Int J Dermatol*. 2003 Feb;42(2):99-109.
5. Elenitsas R, Noursari CH, Ayli E, Seykora JT. Laboratory Methods. In Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2008: p67-75.
6. Wu H, Bennett HAB, Harrist TJ. Noninfectious Vesiculobullous and Vesiculopustular Diseases. In Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2008: p235-67.
7. Andersson EB. *Dermatopathology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006. Chapter 25, p176-97.
8. Yoshida K, Takae Y, Saito H, et al. Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2005 May;52(5):839-45.
9. Turgutalp SÇ, Harman M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine Başvuran Pemfiguslu Hastaların Klinik Özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 2007,34(2): 116-19.
10. Odom RB, Tames WD, Berger TG. Chronic Blistering Dermatoses. In *Andrew's Diseases of the Skin* 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000; 574-85.
11. Rao R, Dasari K, Shenoi S, et al. Demonstration of pemphigus-specific immunofluorescence pattern by direct immunofluorescence of plucked hair. *Int J Dermatol*. 2009 Nov;48(11):1187-9.

12. Amagai M. Pemphigus. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, Horn TD, Mascaro J, Mancini AJ, et al, editors. *Dermatology*. London: Harcourt Health Sciences; 2003. pp. 449-62.
13. Amagai M, Klaus-Kortun V, Stanley FR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell*. 1991 Nov 29; 67(5): 869-77.
14. Mahalingam M. Follicular acantholysis: A subtle clue to the early diagnosis of pemphigus vulgaris. *Am J Dermatopathol*. 2005 Jun;27(3):237-39.
15. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: value of negative direct Immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994 Apr;30(4):547-50.
16. Morrison LH. Direct immunofluorescence microscopy in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Clin Dermatol*. 2001 Sep-Oct;19(5):607-13.
17. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997;12:77-96.
18. Korman NJ. Pemphigus. *Dermatol Clin*. 1990 Oct;8(4):689-700.
19. Harrist TJ, Mihm MC. Cutaneous immunopathology. The diagnostic use of direct and indirect immunofluorescence techniques in dermatologic disease. *Hum Pathol*. 1979 Nov;10(6):625-53.
20. Amerian ML, Ahmed AR. Pemphigus erythematosus: presentation of four cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Feb;10(2 Pt1):215-22.
21. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, et al. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999 May;40(5 Pt 1):649-71.
22. Hodak E, David M, Ingber A, et al. The clinical and histopathological spectrum of IgA-pemphigus--report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 1990 Nov;15(6):433-7.
23. Weedon D. *Weedons Skin Pathology*, Elsevier, 2010, Third Edition p130-31.
24. Beutner EH, Chorzelski TP, Wilson RM, et al. IgA pemphigus foliaceus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989 Jan;20(1):89-97.
25. Harman KE, Holmes G, Bhogal BS, et al, Intercellular IgA dermatosis (IgA pemphigus)--two cases illustrating the clinical heterogeneity of this disorder, *Clin Exp Dermatol* 1999 Nov;24(6): 464-6.
26. Stevens SR, Griffiths CE, Anhalt GJ, et al. Paraneoplastic pemphigus presenting as a lichen planus pemphigoides-like eruption. *Arch Dermatol* 1993 Jul;129(7):866-9.

27. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990 Dec 20;323(25):1729-35.
28. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med.* 2007 May-Jun;11(3):462-81.
29. Oskay T, Anadolu R, Erdem C. Subepidermal Bullöz Hastalıklarda Bazal Membran bölgesi. *Turkiye Klinikleri Dermatol* 2000, 10:275-82
30. Baz K, İkizoğlu G. Otoimmün Bullöz Deri Hastalıklarının Tanısal Laboratuvar Özellikleri. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003, 23:255-60..
31. Lin MS, Mascaro JM Jr, Liu Z, et al. The desmosome and hemidesmosome in cutaneous autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 1997 Jan;107 Suppl 1:9-15.
32. Zillikens D, Giudice GJ. BP180/type XVII collagen: its role in acquired and inherited disorders of the dermal-epidermal junction. *Arch Dermatol Res* 1999 Apr;291(4):187-94.
33. Lazarova Z, Yancey KB. Reactivity of autoantibodies from patients with defined subepidermal bullous diseases against 1mol/L salt split skin. Specificity, sensitivity, and practical considerations. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Sep;35(3 Pt 1): 398-403.
34. Yancey KB, Hintner H. Advances in the diagnosis of subepidermal bullous diseases. *Arch Dermatol.* 1996 Feb;132(2): 220-2.
35. Shimanovich I, Bröcker EB, Zillikens D. Pemphigoid gestationis: new insights into the pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *BJOG.* 2002 Sep; 109(9):970-6.
36. Dahl M. Epidermolysis bullosa acquisita-a sign of cicatricial pemphigoid? *Br J Dermatol.* 1979 Oct;101(4):475-84.
37. Schmidt E, Höpfner B, Chen M, et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita: a novel variant with reactivity to all three structural domains of type VII collagen. *Br J Dermatol.* 2002 Sep;147(3):592-7.
38. Mayuzumi M, Akiyama M, Nishie W, et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against the noncollagenous 1 and 2 domains of type VII collagen: case report and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2006 Nov;155(5):1048-52.
39. Gammon WR. Epidermolysis bullosa acquisita: a disease of autoimmunity to type VII collagen. *J Autoimmun* 1991 Feb;4(1):59-71.
40. Shirahama S, Furukawa F, Yagi H, et al. Bullous systemic lupus erythematosus: detection of antibodies against noncollagenous domain of type VII collagen. *J Am Acad Dermatol* 1998 May;38(5 Pt 2):844-8.

41. Chan LS, Lapiere JC, Chen M, et al. Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membran components, bullous pemphigoid antigen1, laminin-5, laminin-6, and type VII collagen. *Arch Dermatol* 1999 May;135(5):569-73.
42. Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cutan Pathol* 1992 Feb;19(1):40-7.
43. Tamada Y, Yokochi K, Nitta Y, et al. Lichen planus pemphigoides: identification of 180 kd hemidesmosome antigen. *J Am Acad Dermatol* 1995 May;32(5 Pt 2):883-7.
44. Hsu S, Ghohestani RF, Uitto J. Lichen planus pemphigoides with IgG autoantibodies to the 180 kd bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen). *J Am Acad Dermatol* 2000 Jan;42(1 Pt 1):136-41.
45. Atakan M. Kütanöz lökositoklastik vaskülitli hastalarda hiperkoagülasyon faktörlerinin değerlendirilmesi, Doktora Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2006, s.5
46. Barnhill RL, Noursari CH, Xu X, Barksdale SK. Vascular Diseases. In Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins (LWW),2008: p205-221.
47. Akay BN, Ünlü E, Şanlı H, ve ark. Erişkinlerde Henoch-Schönlein pururasının klinik özellikleri ve takip sonuçları. *Asthma Allergy Immunol* 2010; 8:38-45.
48. Karadeniz C. Sistemik Lupus Eritematozusta Serumda Solubl Fas, Solubl Faslı Düzeyleri Ve Fas, Faslı Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008,s.14.
49. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Ed. London: McGraw-Hill, 2005: 1960-68.
50. Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*, Elsevier, 2010, Third Edition p57-66.
51. Winfield H, Jaworsky C. Connective Tissue Diseases. In Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins (LWW),2008: p279-295
52. Cozzani E, Christana K, Rongioletti F, et. al. Lupus erythematosus tumidus: clinical, histopathological and serological aspects and therapy response of 21 patients. *Eur J Dermatol*. 2010 Nov-Dec;20(6):797-801
53. Smith ES, Hallman JR, DeLuca AM, et. al. Dermatomyositis: a clinicopathological study of 40 patients. *Am J Dermatopathol*. 2009 Feb;31(1):61-7.

54. Akman A, Uzun S, Alpsoy E. Immunopathologic features of pemphigus in the east Mediterranean region of Turkey: a prospective study. *Skinmed*. 2010 Jan-Feb;8(1):12-6.
55. Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin*. 2011 Jul;29(3):365-72.