

Otoimmün Büllöz Hastalıklarda Güncel Tedavi Yaklaşımları

Nalan Bayram*, Muammer Eşrefoglu*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Malatya

Otoimmün büllöz hastalıklar, deri ve mukozalardaki spesifik adezyon moleküllerine karşı otoantikor gelişimi ile karakterize, klinik olarak büllerle seyreden bir grup hastalıktır. Otoimmün büllü hastalıklarda genel tedavi yaklaşımı otoantikor sentezini baskılamaya yöneliktir. Bu makalede otoimmün büllü hastalıklarda güncel tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Otoimmün Büllöz hastalıklar, Tedavi.

Current Therapeutical Approaches To Autoimmun Bullous Diseases

Autoimmun bullous diseases are caused by the synthesis of antibodies against specific adhesion molecules. Also characterized by bullae on the skin and mucous membranes clinically. The treatment of these diseases is targeted principally at decreasing the synthesis of autoantibody. We present here the current therapeutical approaches to autoimmun bullous diseases.

Key words: Autoimmun Bullous Diseases, Treatment.

Otoimmün büllöz hastalıklar deri ve mukozalardaki spesifik adezyon moleküllerine karşı otoantikorların gelişimi ile karakterize klinik olarak büllerle seyreden bir grup hastalıktır.^{1,2,3} Bu hastalıklarda bir çok molekül otoantikorlar için hedef oluşturmaktadır.³ Otoantikorlar direkt yada indirekt immüno Floresan yöntemlerle gösterilir.¹ İmmüno Floresan yöntemle ilk kez 1960'lı yıllarda pemfigus otoantikorları, daha sonraki yıllarda ise büllöz pemfigoid antikorları saptanmıştır.⁴

Otoimmün büllöz hastalıklar bütün histopatolojik yerleşimine göre intraepidermal ve subepidermal olmak üzere iki grupta incelenirler. Pemfigus vulgaris, pemfigus vejetans, pemfigus foliyaseus, pemfigus eritematozus intraepidermal büllü hastalıklar; büllöz pemfigoid, akkiz epidermolizis büllöza, skatrisyel pemfigoid, büllöz lupus eritematozus, herpes gestasyones, dermatitis herpetiformis, lineer IgA dermatozu, çocukluk çağı kronik büllöz dermatozu ise subepidermal büllü hastalıklardır. Tedaviye başlamadan önce tanı immüno Floresan ve elektronmikroskopik gibi ayrıntılı yöntemlerle doğrulanmalıdır.⁴

Otoimmün büllü hastalıklarda genel tedavi yaklaşımı otoantikor sentezini baskılamaya yöneliktir.³

PEMFIGUS

Pemfigus tedavisinde halen kullanılmakta olan tedavi yöntemlerinden hiç biri etyopatogeneze yönelik radikal tedaviler değildir.⁴ Pemfiguslu hastalarda serum antikor seviyesi hastalığın aktivitesinin göstergesi olduğundan tedavideki amaç dolaşan serum antikor seviyesini düşürmektir.^{1,4} Sistemik kortikostereoidler tek yada kombine tedavilerle bu etkiyi oluşturabilecek ajanlardır.⁴ Kortikostereoidlerin tedaviye girmesinden önce pemfigus destekleyici tedavi yöntemleriyle tedavi edilmekte ve %75 oranında ölümcül seyretmekteydi, kortikostereoidlerden sonra bu oran % 30 lara, immüno supresif adjuvan ilaçların da tedaviye eklenmesi ile %5,9'a kadar düşmüştür.⁴ Kortikostereoid ve azotipirin kombinasyonu pemfigus vulgarisin standart tedavisi haline gelmeye başlamıştır.^{4,6}

1- Kortikosteroid tedavisi: Kortikosteroidler pemfigus tedavisinde temel ilaçlardır.

Topikal kortikosteroid kullanımı: Pemfigus foliyaseus ve pemfigus eritematozusta sistemik kortikosteroidlerin yan etkilerinden korunmak amacıyla % 0,05 klobetazol propiyonat gibi potent kortikosteroidler kullanılabilir.^{7,4}

İntralezyoner kortikosteroid: Az sayıda lezyonu olan hastalarda yada inatçı oral mukozal lezyonlarda sistemik steroid tedavisinin dozunu düşük tutmak amacıyla intralezyoner kortikosteroid uygulanabilir.⁴ Triamsinalon asetonid kutanöz lezyonlara 5-10 mg/ml., mukozal lezyonlarda 10-20 mg/ml. dilüsyonlarda intralezyonel olarak kullanılır. Tek lezyona 0,05-0,1 ml. enjekte edilir lezyon iyileşene kadar bir-iki hafta arayla bir enjeksiyon tekrarlanabilir. Bir lezyon 2-3 enjeksiyon sonrası tedaviye cevap vermezse tedavi kesilmelidir.^{4,5}

Sistemik steroid tedavisi: Sistemik kortikosteroid tedavisi için bir çok tedavi protokolü bulunmaktadır.

Lever protokolü: Bu protokole göre; gūnaşırı 40 mg. prednison ve her gün immünsüpresif bir ajan (genellikle azotiopirin 100 mg/gün dozunda) en az bir yıl süreyle verilir. Daha şiddetli ve progresif olgularda ise remisyon sağlanana kadar sabahları tek doz olarak 200-400 mg. günlük dozda prednison 5-10 hafta verilir. Remisyon sağlandıktan sonra hafif olgularda yukardaki kombine tedaviye 3 haftalık bir geçiş protokolünden sonra geçilir. Geçiş protokolünde 1. hafta 40 mg /gün, 2. hafta 30 mg/gün, 3. hafta 25 mg/gün prednison verilir. Daha sonra gūnaşırı 40 mg prednison ve her gün 100 mg azotiopirin kombinasyonunu ile devam edilir.

Bystryn protokolü: Bu protokolde hafif formlarda hastaya başlangıçta 20 mg/gün 2 hafta süreyle prednison verilir. Tedaviye yanıt vermeyen veya baştan itibaren yaygın ve hızlı progresyonlu olan hastalara 80-90 mg/gün prednison verilir. Doz hastalık kontrol edilene kadar 4-7 günde bir %50 oranında artırılır. Bu doz lezyonların %80-90'ı iyileşene kadar sürdürülür. Bu noktadan itibaren doz her iki haftada bir kademeli olarak % 50 azaltılır.

Abarer Protokolü: Hastanın kilosuna, hastalığın şiddetine ve antikor titresine göre 80-200 mg. dozunda prednizolon ve günlük 200 mg. aşmayacak şekilde 2-3 mg/kg dozlarında azotiopirin başlanır. Remisyon başlayana kadar 2-8 hafta devam edilir.

Remisyonndan sonra prednizon dozu alterne günde 10 mg.'a kadar azaltılır.

Anhalt protokolü: Prednison 1-2 mg/kg gün dozunda başlangıçta bölünmüş dozlar halinde başlanır, ardından günlük tek doz halinde devam edilir. Daha sonra ilacın dozu 5-10 mg azaltılır. Günlük doz 40 mg.'a indikten sonra alterne gün takvimi başlatılır.

Megadoz kortikosteroid ile pulse tedavi : Pulse tedavi bir ilacın yüksek dozlarda intravenöz infüzyon şeklinde kısa sürede aralıksız olarak verilmesidir. Pulse kortikosteroid tedavisinde metilprednizolon, günlük 250-1000 mg. dozunda, 2-3 saat içinde intravenöz infüzyon şeklinde, 5 gün üstüste uygulanır. Bu tedavi yöntemi ile hastalık aktivitesi hızla kontrol altına alınır, 48 saat içinde Nikolsky belirtisi negatifleşir. 100-300 mg. arasında değışen yüksek doz deksametazon ile de pulse tedavi yapılabilir.^{8,9} Bu yöntemle; tedavi %6-12, remisyon ise %30-40'tır. Pulse kortikosteroid tedavisi ile birlikte; pulse siklofosamid, plazmaferez ve/veya orta dozlarda kortikosteroid tedavileri uygulanabilmektedir.^{4,10,11} Pulse kortikosteroid tedavisi sırasında; kişilik değışiklikleri, mide irritasyonu, fasial flashing, kilo alımı, konvülsyonlar, hipertansiyon, elektrolit dengesizliği, miyokard infarktüsü ve hatta kardiyak aritmilere bağılı ani ölümler gibi akut yan etkiler görülebilir. Pulse kortikosteroid tedavisi kısa süreli bir iyilik sağladığından, oral kortikosteroidlerle idame edilmelidir.^{4,9}

Kortikosteroid tedavisindeki başarısızlığın en önemli nedenleri yetersiz doz ve tedavinin erken kesilmesidir.⁴

Kortikosteroid tedavisinde en önemli ölüm sebebi özellikle stafilokokus aureus sepsisi gibi enfeksiyonlardır.^{1,4,6}

2- Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavideki amaç, kortikostreoid dozunu azaltarak olası kortikosteroid yan etkilerinden korunmak, mortalite oranını düşürmek ve remisyon oranını artırmaktır.^{1,4,6} Adjuvan tedavide kullanılan ajanlar;

A-İmmunosüpresif ajanlar

- Azotiopirin
- Siklofosamid
- Siklosporin
- Metotreksat
- Mikofenolat mofetil

B-Antiinflamatuar ajanlar
-Dapson
-Antimalaryaller
-Nikotinamid
-Tetrasiklin

C-İmmunomodülatör tedavi
-Plazmaferez
-Ekstrakorporeal fotoferez
-İntravenöz immünglobülin

A-İmmünoşüpresif ajanlarla adjuvan tedavi

Azotiopirin: Pemfigus tedavisinde azotiopirin hemen hemen tamamiyle kortikosteroidlerle birlikte kullanılır.⁴ Tedaviye azotiopirin eklenmesi kortikosteroid dozunun önemli ölçüde düşürmekte ve olası yan etkilerini azaltmaktadır.^{1,4,6} Etki mekanizması halen açık olmamakla birlikte 2,5 mg/kg dozlarda immünoşüpresyon yapmamakta sadece antikor aracılı doku hasarını önlemektedir. Ayrıca lenfopeni oluşturarak hücrel immünitede ve T hücre fonksiyonlarında azalmaya yol açmakta, buna bağlı immünglobülinlerde ve lenfokin üretiminde düşüş oluşturarak monosit ve makrofaj aktivitesi baskılanmaktadır.⁴ Etkisinin başlaması için 3-5 hafta kullanım gerektiğinden tek başına tedaviye başlanmamalıdır.³ Azotiopirin başlangıçta kortikosteroidlerle birlikte daha sonra tek başına pemfigusu kontrol altına alabilen bir ilaçtır. Başlangıç dozu 2,5-4 mg/kg ve tedavi süresi 18-24 ay olarak önerilmektedir.^{2,3} Doza bağımlı yan etki kemik iliği depresyonu ve lökopenidir. Yan etkiler tiopurine methyletransferase (TPMT) aktivitesi ölçülerek takip edilebilir bu enzimin düşük aktivitesi myelotoksisiteyi gösterir.¹²

Siklofosfamid: T lenfosit sayı ve fonksiyonlarını ve dolayısıyla antikor üretimini süprese eden alkileyici bir ajandır.^{4,10} Pemfigus tedavisinde tek başına etkili olmadığı, ancak steroidlerle kombine edildiğinde etkili bir ajan olduğu bildirilmektedir.^{2,3} Siklofosfamid azotiopirinin etkisiz olduğu yada kullanılmadığı hastalarda iyi bir alternatiftir. Önerilen doz 1-3 mg/kg gündür.^{2,3} Yan etkileri ve toksisitesi azotiopirinden daha fazladır.⁴ Siklofosfamid hemorajik sistit, infertilite, mesane kanseri ve diğer organ kanserlerine yolaçabilir. Bu yan etkileri 6 gr. dan düşük dozlarda oluşabilir ve irreversile olabilir.^{1,4}

Pulse siklofosfamid, pulse kortikosteroid ile birlikte yada tek başına kullanılabilir.^{1,5} Yapılan bir çalışmada pulse siklofosfamid 500 mg. ve deksametazon 100-136 mg. , 1-2 saatte verilmiş, ikinci ve üçüncü günde tedaviye deksametazon ile devam edilmiştir. Bu tedavi

ile %37 hastada komplet remisyon elde edilmiştir. Ancak bu etkinliğin pulse siklofosfamid ile mi yoksa pulse doz deksametazon ile mi geliştiği kesin olarak ifade edilememiştir.⁵

Standart tedavilere cevap vermeyen pemfigus tedavisinde intravenöz pulse siklofosfamid tedavisi alternatif olabilir.¹³ Pulse siklofosfamid tedavisinin yan etki olasılığı oral uygulamaya göre daha azdır.¹⁰

Siklosporin: Siklosporin T lenfosit aracılı immün yanıtı selektif olarak inhibe eder. Siklosporinin pemfigus tedavisindeki etkinliği ilk önce prednizolon tedavisine yanıt vermeyen bir olguda 6 mg/kg/gün dozunda kullanılarak düzelme sağlanmasıyla gösterilmiştir.⁴ Daha sonraki çalışmalarda da siklosporin (5 mg/kg) ile prednizolon (60-80 mg/gün), sadece prednizolon (120 mg/gün) kullanan hasta grubu karşılaştırılmış ve yeni bül oluşumunun, hospitalizasyon süresinin ve prednizolon dozunun siklosporin kullanan hasta grubunda daha az olduğu ortaya konmuştur.^{4,5} Ancak, pemfigus tedavisinde tek başına etkili değildir, ancak günlük 5 mg/kg dozunda kortikosteroidlerle kombinasyonu yüksek dozlarda kortikosteroid kullanılması önlemekte ve yan etkilerini azaltmaktadır.^{1,3,4} Pemfigus vulgarisin oral lezyonlarının tedavisinde 100 mg/ml oral siklosporin formülasyonunun 8 hafta süreyle günde 3 kez pamuklu çubuk yada gargara tarzında lokal uygulamalarının etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak intralezyonel triamsinalon uygulamasından daha az etkili ve daha pahalı bir tedavi yöntemiştir.^{5,14}

Siklosporinin yan etkileri nefrotoksiste, hipertansiyon, karaciğer enzimlerinde yükseklik, nörolojik komplikasyonlar, hipertrikoz, hipertrofik gingivit, kas ağrısı ve kramplardır.⁵

Metotreksat: Hafif pemfiguslu olgularda iyi sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte tedavi için yüksek dozlar gerektiğinden ve ciddi yan etkileri nedeniyle pemfigus tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.^{1,2,4}

Mikofenolat mofetil : Zayıf organik bir asittir ve inozin monofosfat dehidrogenazın kompetitif inhibitörüdür.^{1,15-17} Pürin sentezini inhibe ederek Tve B lenfosit fonksiyonlarını baskılar. İlk olarak immünoşüpresif amaçla solid organ transplantasyonu sonrasında kullanılmıştır. Organ transplantasyonlarında 2gr/gün olarak kullanılan mikofenolat pemfigus vulgariste 2,5 gr/gün olarak önerilmektedir.¹⁷ Pemfigus vulgariste mikofenolat mofetil monoterapisi etkili olmakla birlikte

steroidlerle kombinasyonu steroidlerin dozunun ve istenmeyen yan etkilerinin azaltılmasında yardımcıdır.⁷

Mikofenolat mofetil genellikle iyi tolere edilen bir ajandır. En sık yan etkileri 2 gr/günden yüksek dozlarda ve diğer immünosüpresif ajanlarla birlikte kullanıldığında görülen orta derecede gastrointestinal sistem şikayetleridir. Gastrointestinal şikayetler bulantı, kusma, diare, anoreksi, abdominal kramp şeklinde görülebilir. Disüri, steril piyüri, nefrotoksisite, anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, fırsatçı enfeksiyonlara meyil, hipertansiyon, solunum yolu enfeksiyonları, hepatotoksisite ve kas ağrısına yolaçabilir. Mikofenolat mofetile karşı allerjik reaksiyonlar oluşabilir. Diğer immünosüpresif ajanlarla birlikte kullanıldığında doz ve kullanım süresine bağlı olarak lenfoma ve diğer malignansiler gelişebilir. Teratojenik etkisi olabileceğinden gebelerde ve emziren annelerde kullanılmamalıdır. Her iki ajanda kemik iliği depresyonu yapabileceğinden azotioprinle kombine edilmemelidir.

B- Antiinflatuvar ajanlarla adjuvan tedavi

Altın: Pemfigus tedavisinde 1976 yılından beri altın kullanılmaktadır.⁴ Altın sodyum tiyomat 50 mg/hafta pemfigusta efektif bir tedavi yöntemi olarak rapor edilmiştir.⁴ Kortikosterooidlerle birlikte kullanımda mortaliteyi azaltıp remisyon süresini uzattığı bildirilmektedir.² Oral ve parenteral formların birbirine üstünlüğü bilinmemektedir. Oral kullanılan form olan auronofinin kullanımı daha kolay ve daha az toksiktir.^{4,5} Etkisinin geç başlaması nedeniyle tedavinin başlangıcında steroidlerle kombine edilmelidir.¹⁸ Altın karsinojenik değildir ve infertiliteye sebep olmaz. Oral formlarında allerjik reaksiyonlar, parenteral formlarında renal, karaciğer ve kemik iliği toksisitesi görülebilir.^{1,5} Yan etkilerin tedavinin kesilmesini takiben geri dönüşlü olduğu bildirilmektedir.¹⁸ Hafif pemfiguslu birkaç olguda altının tek başına etkili olabildiği bildirilmiştir.⁴

Dapson: Dapson steroidlerle birlikte veya idame ilaç olarak kullanılabilir.¹ Dapsonun pemfigus tedavisindeki muhtemel etki mekanizması B hücrelerinden IgG üretimi üzerinedir. Hafif seyirli ve antikor titresinin düşük olduğu, eosinofili spongiözün baskın olduğu pemfiguslu olgularda, çocuk ve genç hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür.^{4,19} Diğer ajanlarla tedaviye göre daha güvenli bir tedavi yöntemidir. Etkili doz 200-300 mg/gündür. 200 mg/gün üzerindeki dozlarda dapson sendromu, methemoglobinemi, agranülositoz gibi önemli yan etkilerine rastlanabilir.^{1,4}

Antimalaryal ilaçlar : Klorokin ve hidroksiklorokin etki mekanizması bilinmemekle birlikte yüzeysel pemfigus olgularında yararlıdır. Fotoprotektif etkilerinin pemfigus tedavisinde etkili olduğu sanılmaktadır. Aynı zamanda potent antiinflatuvar ve immünoregülatör etkilere sahiptirler.⁵ Bir çalışmada 60-80 mg. prednizolona cevap vermeyen pemfigus foliaseuslu bir hastada 200 mg /gün klorakin eklenmesiyle ile yanıt alınmıştır. Göz üzerine olan toksik etkileri dikkatli takip edilmelidir.¹

Tetrasiklin ve nikotinamid : Yayınlanan bir çalışmada; pemfiguslu hastalarda nikotinamid 1,5 gr/gün ve tetrasiklin 2gr/gün kombinasyonunun etkili olduğu bildirilmiştir.^{1,2,4} Pemfigus tedavisinde tetrasiklin antibakteriel etkisinden ziyade immünomodülatör etkisinden yararlanılmaktadır. Tetrasiklinler inflamatuvar hücre cevabını değiştirerek pemfigus tedavisinde adjuvan ajan olarak kortikosteroid dozunun daha düşük tutulabilmesinde yardımcı olmaktadır. Ayrıca kortikosteroid tedavisine sekonder gelişen enfeksiyon riskinin azaltılmasında etkilidir. Etkilerinin başlaması 3-6 hafta süre gerektirir. Tetrasiklin efektif düşük toksisiteli ve güvenli bir adjuvan tedavi yöntemi olarak gösterilmiştir.^{2,20} En önemli yan etkileri gastrointestinal şikayetlerdir.²⁰

C-İmmünomodülatör yöntemlerle adjuvan tedavi

Plasmaferez: Plasmaferez otoantikor içeren plasmanın dolaşımdan temizlenmesi esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Bir çok otoimmün hastalıkta uygulanan bu yöntem ilk kez 1978 yılında pemfigus tedavisinde kullanılmıştır.^{1,4} Pemfigusta dolaşan antikor seviyesini hızla düşürerek tedaviye dirençli olgularda hızla düzelmeye yol açmaktadır.⁵ Plasmaferez işlemi sonrasında bir feedback mekanizması sonucu aşırı antikor üretimi meydana gelir ve buna rebound reaksiyonu denir. Bu olayı baskılamak için işlem sırasında ve sonrasında immünosüpresif bir ajan kullanılmalıdır.^{1,4,21} İmmünosüpresif uygulaması plasmaferez sonrası en geç 3 saat içinde yapıldığında antikor seviyesi azalır, uzun süre düşük kalır ve tam remisyon sağlanabilir. Acil girişim gerektiren pemfigus olgularında plasmaferez hayat kurtarıcı olabilir.⁴ İmmünosüpresif ajan olarak; prednizon, azotioprin, pulse intravenöz siklofosamid, intravenöz immünglobülin, mikofenolat mofetil ve altın enjeksiyonu kombine edilebilir.²¹ Yapılan bir çalışmada en uygun immünosüpresif ajanın siklofosamid olduğu gösterilmiştir.²¹ Plasmaferez işleminde; ateş, titreme, allerjik reaksiyonlar ve geçici

hipotansiyon gibi hafif yada sıvı dengesizlikleri, trombositopeni, kanama diatezleri ve enfeksiyonlar gibi daha ciddi yan etkilere rastlanabilir. Plasmaferez temel tedavi yöntemlerine cevap vermeyen durumlarda ve paraneoplastik pemfigus tedavisinde denenebilir bir yöntemdir.^{2,4}

Ekstrakorporeal Fotoferez : Pemfiguslu hastalarda uygulamadan 2 saat önce fotosensitizer bir ajan olan 8 metoksipsoresalenin 0,6 mg/gün oral olarak verilmesini takiben aferezis ile toplanan lökositlerin UVA'ya maruz tutuldukları bir tedavi yöntemidir. Birlikte kortikosteroid ve immunsupresif ajanlar kullanıldığından bu tedavinin esas etkinliğini değerlendirmek güçtür. Yapılan çeşitli çalışmalarda belirli oranlarda cevaplar alınmıştır.^{4,22} Tedaviye dirençli olgularda immunosüpresif ilaç dozunun düşürülmesi ve remisyonun sağlanmasında etkili olabilir.²²

İntravenöz İmmünglobülin : Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen bu yöntem kortikosteroid dozunun azaltmaktadır ve dirençli olgularda kombine kullanım ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir.⁴

BÜLLÖZ PEMFİGOİD

En sık rastlanan otoimmün büllöz hastalıktır ve yaşlılarda görülür.¹ Hastalık süresi genellikle 5 yıl yada daha azdır.³ Yaşlı hastalarda, diğer sağlık problemleri ve direnç düşüklüğü varsa fatal olabilir.^{3,4} Serumdaki antikor titreleri büllöz pemfigoid (BP) için daha çok diagnostik öneme sahiptir, tedaviyi takipte serum antikor titrelerinin değeri azdır.^{1,3,4, 23}

Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler halen ilk tedavi seçeneğidir, etkilerini antiinflamatuvar ve immunosüpresif olarak gösterirler. Hafif seyreden olgularda potent topikal ve intralezyoner kortikosteroidler hastalığı kontrol altına alabilir.^{1,2,4} Sistemik kortikosteroidlerin orta derecedeki dozları (0,5 mg/kg) tedavi edici olabilir.^{1,3,4,23} Dissemine olgularda tedavinin başarısı için 40-60 mg/gün dozuna ihtiyaç vardır. Genç hastalarda hastalık çok aktif olabilir ve 100 mg/gün yada üzerindeki dozlarda sistemik steroid gerekebilir. Büllöz pemfigoid tedavisinde genel yaklaşım 40-80 mg eş değeri sistemik kortikosteroid yeni lezyon çıkışı durana kadar verilmesi ve hastanın klinik durumuna göre haftada 2,5 mg doz azaltılarak 10 mg. ile idameye geçilmesi şeklinde önerilir.⁵

Siddetli vakalarda metilprednizolon ile pulse tedavi yapılabilir. 15 mg/kg metilprednizolon günde 3 defa 30-60 dakika içinde verilir, daha sonra en az 1 hafta 0,4 mg/kg dozunda steroid ile tedavi sürdürülür.⁵ Sıklıkla ilk doz sonrası sıklıkla bül oluşumu tamamen durur.¹

Adjuvan tedavi

Azotipirin: Büllöz pemfigoid tedavisinde steroidlerle kombine yada tek başına kullanılabilirler.^{1,3,4,23} Tedaviye dirençli vakalarda adjuvan ajan olarak tercih edilir. Adjuvan tedavide 20-30 mg. prednizolon ve 100-150 mg azotipirin başlanır. Remisyon sonrası kortikosteroid dozu haftada 2, 5 mg azaltılarak idameye geçilir. Kortikosteroid tedavisi kesildikten 2 ay sonra azotipirin kesilir.⁴ Kortikosteroid tedavisi kontrendike olduğunda ve kortikosteroid tedavisini tolere edilemeyen durumlarda azotipirin tek başına 100-150 mg. günlük dozda başlanır ve remisyon sağlandıktan sonra bu doz 1-2 ay içinde azaltılır.⁴ Azotipirinin etkisinin 3-6 haftadan önce başlamayacağı unutulmamalıdır.⁴

Dapson veya sülfapiridin: Daha çok hafif seyreden pemfigoid olgularında tercih edilirler.³ Dapson ve sülfapiridin tedavisine cevap veren hastaların daha çok genç yaşta olduğu ve biyopsilerinde eosinofilik infiltrattan çok nötrofilik infiltratın hakim olduğu tespit edilmiştir.^{1,4} Dapson dozu 25 mg/gün olarak başlanır ve 150 mg.'a çıkılabilir. Sülfapiridin ise 0,5-2 g/gün dozunda kullanılır.⁴

Siklosporin: Genellikle kortikosteroidlerle birlikte kullanılır ve bu kombinasyonla etkilidir.⁴

Metotreksat: Yaşlı hastalarda düşük doz kortikosteroidlerle birlikte etkili olabilir.^{1,4}

Tetrasiklin ve Nikotinamid : Bazı çalışmalarda nikotinamid günde 3 kez 500 mg. ve tetrasiklin günde 4 kez 500 mg. dozunda parsiyel yada komplet remisyon sağladığı bildirilmiştir.^{2,4}

Eritromisin: Eritromisin ile tedavi edilen ve tedaviye cevap veren 2 büllöz pemfigoidli hasta rapor edilmiştir.¹

Mikofenolat mofetil: Kullanımı tartışmalı olmasına rağmen BP de etkili sonuçlar rapor edilmiştir.¹ Mikofenolat mofetil, kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen durumlarda, 30 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir.^{15,23}

Plasmaferez: Tek başına yada kortikosteroid ve/veya diğer immünoşüpresif ajanlarla kombinasyonu etkili bulunmuştur. BP de alternatif yada adjuvan tedavi şeklidir. Hayati tehlikesi olan BP olgularında kullanılmamalıdır.⁴

İntravenöz İmmünglobülin: İntravenöz immünglobülin ilk kez otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda (Kawasaki sendromu ve dermatomyozit) kullanılmıştır. 1985 yılında BP'li küçük bir hasta grubunda denenmiş ve klinik düzelme görülmüştür. Kortikosteroid ve diğer adjuvanlarla konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen, ilacı kesmeyi gerektirecek derecede önemli yan etkileri olan olgular ve diğer tedavi yöntemlerinin kontrendike olduğu olgularda yararlıdır. Özellikle yaşlı popülasyonda intravenöz immünglobülin güvenli bir biyolojik ajandır. Ancak pahalı bir tedavi yöntemidir. Bir ayda 5 gün üstüste 400 mg/gün verilerek en az 3 aylık tedavi uygulanması önerilmektedir. Kullanım sırasında başağrısı, bulantı, kusma gibi yan etkiler olabilir.²⁴

SKATRİSYEL PEMFİGOİD

Skatrisyel pemfigoid genellikle hastanın hayatını tehdit etmeyen ancak hemen hemen hiç spontan remisyonu olmayan ve progresif olarak da seyredebilen bir hastalıktır.^{1,4,25} Tedavi genellikle yüz güldürücü değildir.² Tedavi lokalizasyon ve şiddet derecesine göre düzenlenir.²⁶ Sadece oral mukoza tutulumu olan hastalarda topikal tedavi yeterlidir.^{1,4,25}

Topikal tedavi

Oral mukoza lezyonlarında hijyen sağlanması ve travmalardan korunma önemlidir, ölü mukozal dokuların debride edilmesi sekonder enfeksiyonları önler, hidrojenperoksit, deksametazon eliksirleri ve tetrasiklin ile ağız yıkama yararlı olabilir. Lokal anestetik olarak dsiklonin, sıvı lidokain tek yada difenhidramin eliksirleri ile birlikte kullanılabilir.^{2,4}

Topikal steroid tedavisi: Bazı cilt lezyonlarında, potent topikal kortikosteroidler, nasal, farenjeal ve özefajial lezyonlarda kortikosteroid sprey ve inhalerler yararlı olabilir. Triamsinalonasetonid 5-10 mg/ml 2-4 haftada bir intralezyonel olarak uygulanması inatçı cilt ve mukoz membran tutulumunda yararlı olabilir. Oküler tutulumda topikal tedavi yetersizdir. Topikal yada intralezyonel enjeksiyonlar kısa süreli bir iyileşme sağlayabilir, ancak katarakt formasyonuna neden olma riski nedeniyle kullanımını sınırlandırmıştır. Oküler lubrikanlar ve göz hijeni önemlidir.²⁵

Topikal siklosporin tedavisi: Daha önceki bir çalışmada 2 hastada kullanılmış, her iki hastada da gingival eritemi önemli derecede azaltılmış ve hastaların birisinde komplet iyileşme sağlamıştır.²⁵

Sistemik tedavi

Oküler, larenjeal, özefajial mukozal lezyonlarla seyreden ve agresif topikal tedaviye cevap vermeyen oral ve kutanöz lezyonlarda kortikosteroid ve immünoşüpresif ajanlarla sistemik tedavi başlanmalıdır. Kortikosteroidlerin özellikle uzun süreli kullanımındaki önemli yan etkileri nedeniyle diğer ajanlarla kombine edilmelidir. Şiddetli oral tutulumda sistemik oral steroidler tek başına yada dapsonla birlikte kullanıldığında diş kaybını da içeren dental problemleri önler.

Oral tutulumun dapson tedavisine iyi cevap verdiği bildirilmektedir.^{2,4} Bazı araştırmacılar dapson ve sülfapridin tedavisini tek başına yada kortikosteroidlerle birlikte ilk tedavi basamağı olarak tavsiye etmektedirler.²⁵ Bir çalışmada dapsonla tedavi edilen 24 hastanın 20' sinde inflamatuvar aktivitede parsiyel kontrol sağlanmıştır.²⁵

Büllöz pemfigoid tedavisinde sistemik tetrasiklin ve nikotinamidin tek başına yada adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.^{2,13}

Şiddetli göz tutulumu olan ve şiddetli progresyon gösteren hastalarda kortikosteroid ve siklofosfamid kombinasyonu yapılabilir.^{1,25,26}

Özefajial ve larenjeal tutulumu olan hastalarda prednizolon ve siklofosfamid kombinasyonu ile agresif tedavi yaklaşımı hayatı tehdit edici komplikasyonlar olan asfiksi ve özefajial stenoza engellemektedir. Oküler tutulumu olan bazı hastalarda azotipirin ile de başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.^{1,2,25}

İntravenöz immünglobülin inatçı SP'de en umut verici tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. apılan bir çalışmada diğer tedaviler rezistan olan bir oküler SP olgusunda güvenli ve efektif bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir.²⁵ I.V immünglobülin ve subkonjonktival mitomisin ile yapılan tedavilerde de başarılı sonuç elde edildiği rapor edilmiştir.²⁵

Mikofenolat mofetil tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.²⁷

Dirençli deri erozyonlarında full-thickness deri greftleri ile yapılan tedavi denenebilir.²

Skar oluşumu sonucu konjonktiva, larinks, özefagusda gelişen adezyonlarda cerrahi girişim gerekebilir.^{1,25} Cerrahi tedavi aktif lezyon varken ve tam remisyonunda olmayan hastalara yapılmamalıdır.^{4,25}

HERPES GESTASYONES

Herpes gestasyones tedavisindeki temel amaç; bül oluşumunu baskılamak ve şiddetli kaşıntıyı önleyerek hastayı rahatlatmaktır. Hafif olgularda topikal kortikosteroid ve antihistaminler yeterli tedavi sağlayabilir.^{1,2,4} Topikal tedavide kortikosteroid olarak klobetazol ve betametazon dipropiyonat gibi güçlü ajanlar kullanılabilir. Kaşıntıyı baskılamak amacıyla klorfeniramin ve difenhidramin gebelerde daha güvenle kullanılabilir. Şiddetli olgularda bölünmüş dozlarda sistemik prednizolon 20-40 mg. gerekebilir.^{1,2,4} Bu dozlarla kısa sürede yanıt alınır, doz hızla düşülerek idame tedavisine geçilir. Doğum sonrası bebekler adrenal yetmezlik yönünden değerlendirilmelidir. Ayrıca, doğum sonrası alevlenmeler olabilir ve bu durumda steroid dozunu geçici olarak artırmak gerekebilir. Nadiren gerektiğinde postpartum azotiopirin eklenebilir. Yenidoğanda önemsiz geçici deri lezyonları olabilir. Dapson etkili değildir, ayrıca yenidoğanda hemolitik anemiye neden olabileceğinden kontrendikedir, pridoksinin faydalı olduğu rapor edilmiştir.^{1,2,20}

Plasmaferez şiddetli fatal ve maternal risk olan hastalarda uygulanabilir.⁴

Şiddetli menstruel alevlenmelerin görüldüğü uzun süreli herpes gestasyoneste goserelin ile geçici oöfoektominin etkili olabileceği bildirilmiştir.⁴

AKKİZ EPİDERMOLİZİS BÜLLOSA

Spontan yada travmanın başlattığı, subepidermal mukokutanöz büller, deri fragilitesi ve skar gelişiminin izlendiği nadir, kronik bir hastalıktır.²⁸ Herediter geçişli değildir ve genellikle adult dönemde başlar. Bir çok konvansiyonel tedavi yöntemi olmasına karşın başarılı sonuçlar elde edilememiştir.^{1,4,28} Tedavilerle ilgili gözlemler genellikle anekdotaldır.²

Hastaların travmadan korunması ve destekleyici tedavi çok önemlidir. Deri kuruluğunu önlemek için nemlendiriciler, güneşten koruyucu kremler ve sekonder enfeksiyonları önlemek için topikal yada sistemik antibiyotikler önerilir.^{4,28}

Bazı hastalarda tek başına prednizon 0,5-1 mg/kg/gün dozunda kısmi etkili olabilmektedir. Ancak relaps nedeniyle uzun süreli kullanımda güvenli dozlara inmek mümkün olmamaktadır.

Başlangıcı şiddetli olan olgular pulse kortikosteroidden fayda görebilirler.⁴ Prednizona dirençli olgularda siklofosfamid ve azotiopirin kombinasyonu etkili olabilmektedir.⁴ Steroidlerin dapson ve sülfanomidlerle kombinasyonu ilk tercih edilecek yöntem olmalıdır.² Bir çalışmada; 4 hastada siklosporin ile başarılı sonuçlar alınmıştır.²⁸ Yapılan bir çalışmada altı hastada kolşisin kullanılmıştır, iki hastada bu tedaviye ek olarak oral prednizolon bir hastadada birlikte azotiopirin ve sülfapiridin kullanılmıştır. Tedavi sonrası altı hastanın tümünde belirgin klinik düzelme izlenmiştir.²⁸ Altın, vitamin E, fenitoin, dapson gibi tedavi yöntemleride denenmiş, etkili sonuçlar alınamamıştır.^{1,4}

Literatürde plasmaferez ile tedavi edilen bir vaka rapor edilmiştir. Bu vaka adjuvan tedavi olarak oral betametezon ve siklofosfamid almıştır. Belirgin bir klinik düzelme ve antibasal membran antikorlarında azalma izlenmiştir.²⁸

Ekstrakorporeal fotokemoterapi ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{4,28} İntravenöz immünglobülin tedavisi ise bir çalışmada yedi hastada kullanılmıştır. Altı hastaya 400 mg/kg/gün gibi yüksek dozda, bir hastaya ise 40 mg/kg/gün gibi düşük dozda intravenöz immünglobülin uygulanmış, üç hasta monoterapi, bir hasta UV radyasyon, sistemik betakaroten, üç hasta steroidle birlikte siklosporin ve azotiopirin almıştır. Yedi hastanın altısında belirgin bir klinik düzelme saptanmıştır. Yan etki bildirilmemiştir. Yapılan bu son çalışmada I. V immünglobülin tedavisi deri ve mukozal lezyonlarda oldukça etkili, güvenli ve minimal yan etkisi olan bir tedavi yöntemi olarak gözlemlenmiştir.²⁸

DERMATİTİS HERPETİFORMİS

Dermatitis herpetiformis kronik, tekrarlayan, şiddetli kaşıntılı, eritematöz zeminde, simetrik ve polimorf erupsiyonların görüldüğü otoimmün bir hastalıktır. Hastalık süresi genellikle uzundur ve uzamış remisyon nadirdir (1). Gluten sensitif enteropati ile birliktelik gösterebilir.^{1,4}

Tedavide dapson (diaminofenil sülfat) ilk seçilecek ilaçtır.^{1,4} Hastalar dapsona dramatik olarak yanıt verirler. Oral tedavi sonrası birkaç saat ile birkaç günde şikayetlerde düzelmeler olur ve 1-2 günde yeni

lezyon çıkışı durur.⁴ Dapson 100-150 mg. lık dozlarda kullanılır ve nadiren 150-400 mg.'a çıkılması gerekebilir.^{2,4} Doz azaltılarak minimal dozla idame tedavisine geçilir. İdame doz 25 mg. a kadar düşürülebilir ve idame dozu uzun süre vermek gerekebilir. Hastalığın şiddetindeki değişiklik gluten alınımına bağlıdır ancak dapson emilimi gastropatiden etkilenmez. Yan etki olarak; hemolitik anemi, lökopeni, methemoglobinemi nadiren agranülositoz ve periferik nöropati görülebilir. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PDH) enzim eksikliğinde akut hemolitik anemi olabilir bu nedenle tedavi öncesi G6PDH enzim düzeyleri değerlendirilmelidir.¹ Psikoz, irritabilite, anlama bozukluğu, uykusuzluk olabilir, bu yan etki 200 mg/gün dozunda gelişir, tedavi sonrası düzelir, uzun süreli kullanımda ise irreversibl olabilir.⁴ Dapson teratojeniktir, gebelikte glutensiz diyetle (6-12 ay) dapson gereksinimi ortadan kaldırılmalıdır. Anne sütüne geçerek bebekte hemolitik anemiye neden olabilir, bu nedenle emziren annelerde kullanılmamalıdır.⁴

Sülfapiridin ve sülfasalazin: Sülfapiridin 1-4 gr/gün dozunda bir çok hastada etkili olabilmekle birlikte hastalığı tam kontrol altına almayabilir veya hiç etkili olmayabilir. Dapson allerjisi olan hastalar sülfapiridini tolere edebilirler. Nefrotoksitesi en önemli yan etkisidir ve bol su alınımı ile önlenir.^{2,4} Bir sülfapiridin metabolik ürünü olan sülfasalazin 2-4 gr/gün dozunda kullanılabilir.¹

Nadiren tetrasiklin, nikotinamid ve kolşisin tedavileri ile de hastalık kontrol edilebilir.¹

Serbest aminoasitler, kısa zincirli polisakkaritler, az miktarda trigliserit içeren elementel diyet 2-3 haftada dapson gereksinimini %60-70 azaltabilir.²

Glutensiz diyetin düzenli ve sıkı bir şekilde uygulanması klinik semptomların düzelmesine ve dapsona olan gereksinimin azalmasına yol açar. Glutensiz diyetle buğday ve çavdardan yapılan tüm ekmekler, kekler, makarna, hazır çorbalar, dondurmalar, pudingler yasaklanmalıdır.

LİNEER Ig A DERMATOZU VE ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK BÜLLÖZ DERMATOZU

Dermoepidermal bileşke de IgA depolanması ile karakterize, heterojen klinik bulgularla seyreden, subepidermal büllü hastalıklardır.¹ Adullarda yada çocuklarda görülebilir. Çocuklarda görüldüğünde

çocukluk çağının kronik büllöz (ÇÇKBD) dermatozu olarak adlandırılır.

Adult hastalar dapson tedavisine iyi yanıt verir. 100 mg/gün dozunda dapson tedavisine 10 günde klinik cevap beklenir. Cevap alınamazsa doz bir yada iki haftada bir 100 mg/gün daha artırılır. Remisyon sonrası idame doz bulunana kadar doz azaltılır. Etki mekanizmasını nötrofillerin basal membran antikorlarına bağlanmasını inhibe ederek gösterdiği sanılmaktadır.⁴ Dapsona yanıt alınamayan hastalarda sülfapiridin kullanılabilir. Tetrasiklin (2 gr/gün) ve Nikotinamid (1,5 gr/gün) kombinasyonu ile bir olguda iyileşme sağlanmıştır.^{1,4}

I.V. immünglobülin tedavide yeni bir yaklaşımdır. Komplike ve diğer tedavilere dirençli olgularda değerli, efektif, güvenli ve yararlı bir tedavi yaklaşımıdır.²⁹

Kolşisinin 0, 6 mg/gün 2-3'e bölünmüş dozlarda kez kullanımı etkili olabilir.¹

Çocuklarda hastalık ortalama 2-3 yaşlarında başlar ve genellikle ortalama 2 yıl içinde remisyon girer, puberteye kadar tamamen kaybolur.¹ Tedavisinde sıklıkla dapson ve sülfapiridin başarılıdır. Dapson 2 mg/kg/gün, sülfapiridin 35-70 mg/kg/gün dozlarında önerilir. Bazı vakalarda topikal kortikosteroidlerle bile yanıt alınabilir.¹ Dapson ve sülfapiridine yanıt vermeyen hastalarda düşük doz sistemik prednizon eklenebilir.⁴ Dapsonun kontrendike olduğu bir vakada kolşisinin yararlı olduğu rapor edilmiştir.¹

Bir çalışmada ÇÇKBD'li bir hastada steroid ve sülfanomid birlikte kullanılmış ve 3-4 yılda remisyon sağlanmıştır.³⁰ Antimikrobiyal ajanlarla yapılan bir çalışmada dapson, prednizolon, sülfapiridin ve eritromisin kullanılarak başarılı sonuç rapor edilmiştir. Eritromisinin de içinde bulunduğu makrolid grubu antibiyotiklerin tetrasiklinler gibi antiinflamatuvar mekanizma ile etkili olduğu, nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği ve tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir.³⁰

Başka bir çalışmada dapson ve sülfapiridin tedavisine yanıt vermeyen bir ÇÇKBD'lu hastada dikloksasilin tedavisine yanıt alınmıştır. Dikloksasilin ile tedavi, özellikle çocukluk çağında diğer tedavi yöntemlerine göre güvenli bir tedavi yöntemidir. ÇÇKBD 'da sülfapiridin ile birlikte eritromisin ve trimetoprim sülfametoksazol ile de tedavi denenmiştir.³¹ Hastalığın

spontan remisyona girdiği göz önünde tutularak aşırı tedavilere gidilmemelidir.⁴

BÜLLÖZ SİSTEMİK LUPUS ERİTAMATOZUS

Dapsona iyi yanıt verir. 25-50 mg düşük dozlarda da etkili olabilir. Dapsona yanıt alınamayan olgularda prednizon veya prednizon ile azotipirin veya siklosporin gibi immünosüpresif bir ajanın kombinasyonu yararlı olabilir.⁴

EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA HEREDİTERYA

Hafif travmalarla bile bül ve bazende skatris neden olabilen hereditör otoimmün büllöz hastalık grubudur. Bülün histolojik yerleşimine göre 3 farklı tipi vardır. Bunlar epidermolizis büllösa (EB) simpleks, EB junctional, EB distrofikadır.^{1,6}

Tedavi genellikle semptomatik ve başarısızdır. Deri iyileşmesi, bakteriler ve doku anoksisi gibi endojen ve glukokortikoidler gibi eksojen faktörlere bağlı olarak bozulmuştur. Bütünlüğü bozulmuş deride stratum korneum bariyerinin kaybolması enfeksiyon gelişimine ve sepsise neden olabilir. Enfeksiyondan korunma yapılacak ilk girişim olmalıdır. Geniş alanlarda deri bütünlüğü bozulmuşsa topikal antibiyotiklerle semioklüziv nonadheran kapatmalar en iyi yaklaşımdır.³² Geniş deri alanlarının tutulumu hemodinamik ve metabolik cevaplarda belirgin değişiklik yapar, kalori ve protein gereksinimi karşılanamaz. Oral ve gastrointestinal lezyonlar beslenmenin engellenmesine neden olduklarından malabsorbsiyon oluşur. Oluşan nutrisyonel defektler de yara iyileşmesinde yavaşlamaya neden olur. Bu nedenle nutrisyonel destek sağlanmalıdır.³²

Özefajial lezyonlar için fenitoin yada oral steroid eliksirleri kullanılabilir, bu tedavi disfajiye azaltabilir. Strüktürlerde uygulanacak cerrahi yöntemler özefajial dilatasyon, kolonik interpozisyon, gastrostomi tüp insersiyondur.³²

Gen Tedavisi : Resesif geçişlerde fonksiyonel proteinleri eksprese eden genlerde yetmezlik mevcuttur ve gen replasman tedavisi ile tedavi edilebilir. Dominant geçişlerde yapısal mutasyon sonucu fibril ve filamentlerde yapısal anomaliler oluşmaktadır, bu durumda mutasyona uğramış alleller uzaklaştırılıp normal alleller korunmalıdır. Günümüzde uygulanabilir bir tedavi yöntemi değildir. Hastalardan başlangıç biyopsisi alınır ve hasta

keratinositleri kültürde çoğaltılır, kültüre defektif gendeki DNA kodları kopyalanır gen transferi yapılır sonra kültürdeki hücreler büller yada kronik erozyon alanlarına greftlenir. Direkt gen transferinde gen tabancaları kullanılır. Diğer metotlar self replike epizomlar ve adeno, retro virus vektörleridir. Bu yöntemler henüz deneme safhasındadır ve hastalar için henüz kullanılabilir değildir. En büyük problem transfer genin ekspresyonunu sağlayabilecek bir yol bulmaktır.^{32,33}

KAYNAKLAR

1. Odom B Richard, James D William, Berger G Timothy. Chronic blistering dermatoses. Saunders Adrew's Diseases of The Skin Clinical Dermatology. 2000: 574-605.
2. Fenella Wojnarowska, RAJ. Eady, M Burge. Bullous Eruptions. In (Rook, Wilkinson, Ebling eds.) Text Book of Dermatology. London Blackwell Science, 1998: 1817-1917.
3. Noursari CH, Anhalt GC. Pemfigus and bullous pemfigoid. The Lancet 1999; 354: 667-72.
4. Memişoğlu R, Uzun S. İmmünobüllöz Dermatolozlarda Tedavi. 13. Prof. Dr. A. Lütüfî Tat Sempozyumu Kitabı .Ed. Güngör E. Ankara. Nurol Matbaacılık. 1997: 99-116.
5. Bystry JC, Steinmen NM. The adjuvan therapy of pemfigus. Arch. Dermatol 1996; 132: 203-212.
6. Tüzün Y. MAT M. C Büllü Hastalıklar. In (Tüzün Y, Katoğan A, Aydemir E H, Baransü O. eds.) Dermatoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 1994: 353-377.
7. Dumas V, Roujeau JC, Wolkenstein P, Revuz J, Cosnes A. The treatment of pemfigus vulgaris and pemfigus foliaceus with a topical corticosteroid. British Journal of Dermatology 1999; 140: 1127-1129.
8. Toth GG, Kloosterman C, Uges DR, Jonkman MF. Pharmacokinetics of high-dose and intravenous dexametason. Ther Drug Monit 1999; 21(5): 532-5.
9. Roujeau JC. Pulse glucocorticoid therapy. The " big shot" revisited . Arch Dermatol 1996; 132(12): 1499-502.
10. Warth PV. Pulse cyclophosphamid for treatment of autoimmune blistering disease: Arch Dermatol 1997; 133: 229-230.
11. Roujeau J C. Pulse Glucocorticoid therapy. Arch Dermatol 1996; 132: 1499-1502.
12. Tan BB, Lear JT, Gawkrödger DJ, English JS. Azothioprine in dermatology: a survey of current practice in the UK British Journal of Dermatology 1997; 136 (3): 351-355.
13. Fleischli ME, Valek RH, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamid therapy in pemfigus. Arch Dermatol 1999; 135(1): 57-61.
14. Gooptu C, Staughton RCD. Use of topical cyclosporin in oral pemfigus. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 860-861.
15. Marcela Grudmann-Kollman. Mycophenolat: A new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune disease. J Am Acad. Dermatol 1999; 40: 957-960.
16. Zwillich T. Try mycophenolat mofetil for though pemfigus, pemfigoid. Skin & Allergy News 1999; 30(2): 36.
17. Noursari HC, Sragovich A, Kimyai Asadi A, Ordinsky D, Anhalt GJ. Mycophenolat mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorder. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 265-268.
18. Pandya AG, Dyke C. Treatment of pemfigus with gold. Arch Dermatol 1998; 134(9): 1104-1107.
19. Bjarnason B, Skoglund C, Flösdottir E. Childhood pemfigus vulgaris with dapson: a case report. Pediatr Dermatol 1998; 15(5): 381-383.
20. Calebotta A, Saenz AM, Gonzales F, Carvalho M, Castillo R. Pemfigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series thirteen patients. International Journal of Dermatology 1999; 38: 217-221.
21. Turner SM, David S .The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemfigus vulgaris J Am Acad. Dermatol. 2000; 43: 1058-1064.
22. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. Dermatology 1999; 198(2): 140-1.
23. Yancey BK Pemfigoid: Clinical, histologic, immunopathologic and theuropatic consideration. Jama 2000; 284: 350-356.
24. Engineer L, Ahmed AR. Role of immunoglobulin in the treatment of bullous pemfigoid: analysis of current data. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 83-88.
25. Fleming E T, Korman N J. Cicatricial pemfigoid. Arch. Dermatol. 2000; 43: 571-91.
26. Pandya GA. Cicatricial pemfigoid succesfully treated with pulse intravenous cyclophosphamide. Arch. Dermatol. 1997; 133:245-247.
27. Megahet M , Schemiedeberg S. The treatment of cicatricial pemfigoid with mycophenolat mofetil as a steroid sparing agent. J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 25: 256-59.
28. Engineer L, Ahmet AR. Emergine treatment for epidermolysis acquisita. J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 44: 818-28.
29. Khan IU, Linear immunoglobuline A bullous dermatosis patient with chronic renal failure: response to intravenous immunoglobuline therapy. J. Am. Acad. Dermatol. 1999; 40: 485-88.

30. Powell J, Kirtcschig. Mixed Immunobullous diseases of chikhood: A good response to antimicrobials. British Journal of dermatology. 2001;144: 769-774
31. Siegfried CE. Chronic bullous diseases of chidhood succesfull treatment with dicloxacilline. J. Am. Acad. Dermatol 1998; 39: 797-800
32. Marinkovich MP. Blistering diseases. Electronic textbook of dermatology <http://www.telermedicine.org/stamford.htm>
33. Marinkovich MP. Diagnosis treatment of blistering disorders enter new era. Dermatology times 1999; 20(3): 17-19

Yazışma adresi:
Dr. Muammer Eşrefoğlu
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, Malatya
Tel: 422 341 0660-3500