



# Oküler Skatrisyel Pemfigoide Yaklaşım

## Clinical Approach to Ocular Cicatricial Pemphigoid

© Mukaddes Damla Çiftçi\*, © İlayda Korkmaz\*, © Melis Palamar\*, © Banu Yaman\*\*, © Sait Eğrilmez\*, © Ayşe Yağcı\*, © Taner Akalın\*\*, © Özlem Barut Selver\*

\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Çalışmanın amacı oküler skatrisyel pemfigoid (OSP) hastalarının demografik verilerini, oküler ve sistemik bulgularını, klinik yönetimi ve sonuçlarını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2008-2021 yılları arasında OSP tanısı almış olan 11 hastaya ait tıbbi kayıtlar retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama takip süresi 14±5,76 aydı. Yirmi iki gözden 14'ünde (%63,63) kapak tutulumu vardı. Tüm gözlerde konjonktiva tutulumu izlendi (%100) ve 18 (%81,81) gözde kornea tutulumu mevcuttu. Tauber evreleme sistemine göre 7 (%31,81) göz evre 2, 8 (%36,36) göz evre 3 ve 7 (%31,81) göz evre 4 idi. Biyopsi yapılmış olan 9 hastadan 6'sında (%66,66) tanı histopatolojik desteklenmekteydi. Yedi göze amniyotik membran transplantasyonu, 2 göze entropion cerrahisi ve 5 göze trikiyazis nedeniyle elektrokoterizasyon uygulanmıştı. Sistemik tutulum 11 hastanın 5'inde (%45,45) izlenmiş olup ilk sırası oral mukoza tutulumu (%18,18) almaktaydı. Hastaların genel tıbbi kayıtları incelendiğinde 2020 yılı öncesinde tedavi yapılan hastalarda ise alkilleyici ajanlar, steroidler ve dapsone kullanımının yer aldığı görüldü. Mikofenolat mofetil, kortikosteroid ile kombine olarak kullanımının tercih edildiği izlendi. Mikofenolat mofetil tedavisi öncesi dönemdeki tedavi yanıtları hasta izlem kayıpları nedeniyle çok sağlıklı değerlendirilemezken, mikofenolat mofetil ile kombine steroid tedavisi alan 6 hastanın 4'ünde (%66,66) kısmi veya tam klinik remisyon izlendi. Hastaların hiçbirinde ciddi yan etki ve ilaç bırakma gözlenmedi.

**Sonuç:** OSP yaşlı bireyleri etkileyen, nadir ve görmeyi tehdit eden otoimmün bir hastalıktır. Pozitif biyopsi sonuçları tanı için değerli olmakla birlikte negatif sonuçlar tanıyı dışlamaz. Temel tedavi sistemik immünosüpresifler olup hastalık aktivitesi özellikle erken dönemde başlanan ilaçlar ile baskılanabilir. Multidisipliner yaklaşım gerektiren bu hastalarda özellikle izole oküler bulguların mevcudiyetinde immünosüpresif tedavi kararı oftalmolog tarafından alınabilmeli ve sistemik tedavi başlamada geç kalınmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Oküler skatrisyel pemfigoid, mikofenolat mofetil, skatrisyel konjonktivit, immünofloresans

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the demographic data, ocular and systemic findings, clinical management, and outcomes of patients with ocular cicatricial pemphigoid (OCP).

**Materials and Methods:** The medical records of 11 patients diagnosed as having OCP in the ophthalmology department of Ege University between 2008 and 2021 were evaluated retrospectively.

**Results:** The patients' mean follow-up time was 14±5.76 months. All eyes (100%) had conjunctival involvement and 18 (81.81%) had corneal involvement. According to the Tauber staging system, 7 (31.81%), 8 (36.36%), and 7 (31.81%) of the eyes were stage 2, 3, and 4, respectively. The diagnosis was confirmed in 6 (66.66%) of 9 patients who underwent biopsy. Amniotic membrane transplantation was performed in 7 eyes, entropion surgery in 2 eyes, and electrocauterization for trichiasis in 5 eyes. Systemic involvement was observed in 45.45% (5/11) of patients, most commonly oral mucosal involvement (18.18%). Review of medical records showed that alkylating agents, steroids, and dapsone were used in patients treated before 2020. Mycophenolate mofetil was preferred to be used in combination with corticosteroids. Although treatment responses before mycophenolate mofetil usage could not be evaluated well because of loss to

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Özlem Barut Selver, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: ozlembarutselver@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-3333-3349

**Geliş Tarihi/Received:** 25.12.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.06.2022

**Cite this article as:** Çiftçi MD, Korkmaz İ, Palamar M, Yaman B, Eğrilmez S, Yağcı A, Akalın T, Barut Selver Ö. Clinical Approach to Ocular Cicatricial Pemphigoid. Turk J Ophthalmol 2023;53:79-84

follow-up, 4 (66.66%) of 6 patients who received steroid treatment combined with mycophenolate mofetil showed partial or complete clinical remission. No serious side effects and drug withdrawal were observed.

**Conclusion:** OCP is a sight-threatening autoimmune disease that affects older adults. Although positive biopsy results are valuable for diagnosis, negative results do not exclude the diagnosis. The main treatment is systemic immunosuppressives. Disease activity can be suppressed, especially with early initiation of drug therapy. These patients require a multidisciplinary approach. Especially in the presence of isolated ocular findings, ophthalmologists should be able to make the decision to start immunosuppressive treatment, and systemic treatment should not be delayed.

**Keywords:** Ocular cicatricial pemphigoid, mycophenolate mofetil, cicatricial conjunctivitis, immunofluorescence

## Giriş

Müköz membran pemfigoid, oral kavite, nazal kavite, özafagus, larinks ve göz gibi mukozal yüzeylerin epitelyal bazal membran bölgesi boyunca immünoglobulin (Ig) A, IgG, IgM ve/veya kompleman birikimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.<sup>1</sup> Müköz membran pemfigoidin primer olarak gözü etkilediği klinik tablo ise oküler skatrisyel pemfigoid (OSP) olarak adlandırılır.<sup>2</sup> Oküler tutulum başlangıçta unilateral olabilse de zamanla bilateral ve asimetric tutulum izlenir.<sup>3</sup> Hastalık evresi ve progresyonu için birden çok değerlendirme algoritması vardır. Tauber evreleme sistemi hem forniks derinliği hem de konjonktival skatrisasyon değerlendirmesini kombine ederek derecelendirme yaptığından, çok yönlü değerlendirme imkanı sağlamaktadır.<sup>4</sup> Tanı temelde klinik olarak koyulabilmekle birlikte biyopsi ile desteklenir.<sup>5</sup> Sistemik immünosüpresyon tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın amacı 2008 ve 2021 yılları arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen OSP tanılı hastaların demografik özelliklerini, oküler ve sistemik bulgularını, klinik yönetimini ve sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada 2008 ve 2021 yılları arasında Ege Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'nde takip edilmekte olan OSP tanılı 11 hastanın 22 gözüne ait tıbbi kayıtlar retrospektif olarak değerlendirildi. Kimyasal yaralanma, ilaç kullanımı gibi sekonder sebeplere bağlı skatrisan konjonktivit olan hastalar ile skatrisan konjonktivit ile seyredabilen toksik epidermal nekroz/Stevens-Johnson sendromu, büllöz pemfigoid gibi oküler dermal hastalığı olanlar, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu gibi romatolojik hastalık tanısı bulunan hastalar çalışmadan dışlandı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alınan çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Demografik veriler, oküler ve sistemik bulgular, Tauber evreleme sistemine göre hastalık evresi, konjonktiva, deri veya mukozal biyopsi sonuçları, tedavi tercihleri ve yanıtı değerlendirildi. LogMAR cinsinden en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), entropion, ektropion, trikiyazis, distrikiyazis gibi patolojileri saptamak için kapak ve kirpik muayenesi, kornea ve konjonktivanın ayrıntılı olarak değerlendirildiği yarı lamba ön segment muayenesi oküler bulgulara dahil edildi. Tauber evreleme sistemi 1992'de Tauber ve ark.<sup>4</sup> tarafından OSP evrelemesi için önerilmiştir. Evre 1 subkonjonktival skarlaşma ve fibrozisi; evre 2 semblefaron olmadan sırasıyla evre 2a %0-25,

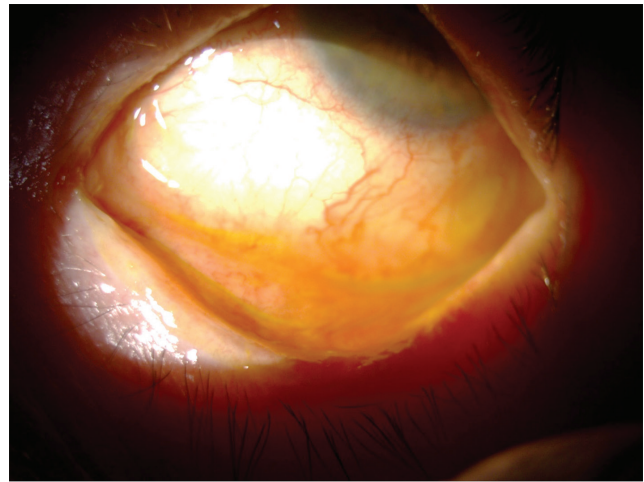
2b %25-50, 2c %50-75, 2d %75-100 arası forniks derinlik kaybını; evre 3a %0-25, 3b %25-50, 3c %50-75, 3d %75-100 horizontal semblefaron oluşumunu ve evre 4 ise ankilablefaronu ifade etmektedir. Cerrahi girişim ihtiyacı ve hangi cerrahi prosedürlerin uygulandığı kaydedildi. Sistemik tutulum sıklığı değerlendirildi. Ayrıca 6 hastada günümüzde tercihli hale gelen sistemik mikofenolat mofetil tedavisini etkinliği, yan etki profili, remisyon ve rekürrens oranları değerlendirildi.

## Bulgular

Hastaların ortanca yaşı 76 (aralık: 53-87) olup kadın/erkek oranı 8/3 idi. Tedavi öncesi ortalama EİDGK 1,9±0,97 (aralık: 0,3-3) logMAR iken tedavi sonrası ortalama EİDGK 1,74±0,95 (aralık: 0,2-3) logMAR idi. Hastaların ortalama takip süresi 14±5,76 aydı. Hastalara ait veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yirmi iki gözden 14'ünde (%63,63) kapak tutulumu mevcut olup bunların 5'ini (%22,72) entropion oluşturmaktaydı. Tüm gözlerde konjonktiva tutulumu mevcuttu (%100). Resim 1'de alt fornikte kılmanın izlendiği ön segment fotoğrafı izlenmektedir. Çoğunluğu persistan epitel defekti (n=8) olmak üzere 18 (%81,81) gözde kornea tutulumu mevcuttu. Resim 2'de bilateral korneal erozyonu mevcut olan olgunun ön segment görüntüleri izlenmektedir. Amniyotik membran transplantasyonu (AMT) yapılan 7 gözden 5'inde (%71,42) cerrahi, korneal erozyonların rekürrensini önlemede etkili değildi. AMT sonrası korneal erozyonların rekürrensi ortalama 28,8±9,88 (aralık: 18-42) günde izlendi.

Tauber evreleme sistemine göre 7 (%31,81) göz evre 2,



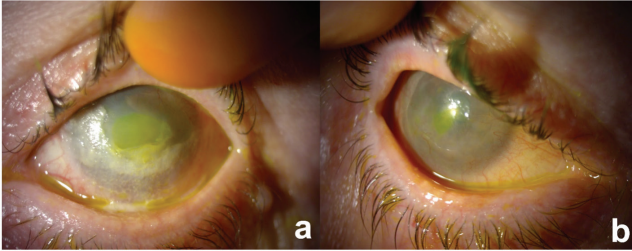
**Resim 1.** Alt fornikte kılmanın izlendiği ön segment fotoğrafı

| Tablo 1. Hastaların demografik verileri, tedavi önce ve sonrası hastalık evresi ve görme keskinlikleri, biyopsi sonuçları, sistemik ve cerrahi tedavi bilgileri |     |                  |                                 |   |                            |                                    |   |                            |                              |                                |                     |                         |
|---|-----|------------------|---------------------------------|---|----------------------------|------------------------------------|---|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------|-------------------------|
| No  | Göz | Yaş/<br>cinsiyet | EIDGK-<br>logMAR<br>(başlangıç) | EIDGK-<br>logMAR<br>(tedavi<br>sonrası) | Tauber evre<br>(başlangıç) | Tauber evre<br>(tedavi<br>sonrası) | Biyopsi   | IF                         | Cerrahi tedavi               | Sistemik tedavi                | Sistemik<br>tutulum | Takip<br>süresi<br>(ay) |
| 1   | Sağ | 62/kadın         | 0,5                             | 0,3                                     | 2b                         | 2a                                 | Konjonktiva:<br>Tunica propria<br>izlenmedi       | Negatif                    | Elektrokoterizasyon<br>AMT   | MM, metilprednizolon           | Yok                 | 18                      |
|   | Sol |                  | 0,3                             | 0,5                                     | 3a                         | 3a                                 |   |                            |                              |                                |                     |                         |
| 2   | Sağ | 65/kadın         | 2,3                             | 1,8                                     | 3a                         | 3a                                 | Konjonktiva:<br>Epitel izlenmedi                  | Sağlam<br>DES<br>izlenmedi | AMT                          | MM, metilprednizolon           | Oral<br>mukoza      | 20                      |
|   | Sol |                  | 0,7                             | 0,5                                     | 3d                         | 3c                                 |   |                            | AMT                          |                                |                     |                         |
| 3   | Sağ | 72/erkek         | 2,8                             | 2,3                                     | 3d                         | 3c                                 | Konjonktiva:<br>Subepitelial ayrılma<br>izlenmedi | Negatif                    | Yok                          | MM, metilprednizolon           | Yok                 | 19                      |
|   | Sol |                  | 2,8                             | 2,3                                     | 3d                         | 3d                                 | Yüzeysel ülserasyon                               |                            | Elektrokoterizasyon          |                                |                     |                         |
| 4   | Sağ | 87/kadın         | 3                               | 3                                       | 4                          | 4                                  | Oral mukoza:<br>Subepitelial ayrılma              | Negatif                    | Yok                          | Siklofosamid                   | Deri,<br>özafagus   | 14                      |
|   | Sol |                  | 2,8                             | 2,8                                     | 4                          | 4                                  |   |                            | Yok                          |                                |                     |                         |
| 5   | Sağ | 76/kadın         | 0,5                             | 0,2                                     | 2d                         | 2c                                 | Konjonktiva:<br>Subepitelial ayrılma<br>izlenmedi | Negatif                    | Elektrokoterizasyon          | MM, metilprednizolon           | Yok                 | 22                      |
|   | Sol |                  | 1,8                             | 1,8                                     | 2d                         | 2d                                 |   |                            | AMT                          |                                |                     |                         |
| 6   | Sağ | 85/kadın         | 1                               | 1,3                                     | 3a                         | 3c                                 | --  | --                         | Yok                          | Metilprednizolon               | Yok                 | 12                      |
|   | Sol |                  | 1,3                             | 1,3                                     | 2b                         | 2d                                 |   |                            | Yok                          |                                |                     |                         |
| 7   | Sağ | 79/erkek         | 3                               | 3                                       | 4                          | 4                                  | Saçlı deri:<br>Subepideryal ayrılma               | Negatif                    | Yok                          | Azartoprin<br>metilprednizolon | Deri                | 14                      |
|   | Sol |                  | 1,3                             | 1                                       | 3d                         | 3d                                 |   |                            | Yok                          |                                |                     |                         |
| 8   | Sağ | 79/kadın         | 2,8                             | 2,8                                     | 4                          | 4                                  | --  | --                         | Elektrokoterizasyon          | Metilprednizolon               | Yok                 | 10                      |
|   | Sol |                  | 0,3                             | 0,2                                     | 2a                         | 2a                                 |   |                            | Yok                          |                                |                     |                         |
| 9   | Sağ | 53/kadın         | 2,8                             | 2,3                                     | 2d                         | 2d                                 | Konjonktiva:<br>Subepitelial ayrılma              | Sağlam<br>DES<br>izlenmedi | AMT                          | MM, metilprednizolon           | Oral<br>mukoza      | 15                      |
|   | Sol |                  | 2,3                             | 1,8                                     | 2d                         | 2d                                 |   |                            | AMT                          |                                |                     |                         |
| 10  | Sağ | 87/kadın         | 2,3                             | 2,3                                     | 4                          | 4                                  | Oral mukoza:<br>Subepitelial ayrılma              | Lineer IgA<br>birikimi     | Yok                          | Dapson                         | Oral<br>mukoza      | 7                       |
|   | Sol |                  | 2,3                             | 1,8                                     | 4                          | 4                                  |   |                            | Entropiyon cerrahisi         |                                |                     |                         |
| 11  | Sağ | 74/erkek         | 2,3                             | 2,3                                     | 3b                         | 3b                                 | Konjonktiva:<br>Subepitelial ayrılma              | --                         | Elektrokoterizasyon          | MM, metilprednizolon           | Yok                 | 3                       |
|   | Sol |                  | 2,8                             | 2,8                                     | 4                          | 4                                  |   |                            | AMT, entropiyon<br>cerrahisi |                                |                     |                         |

AMT: Anniyotik membran transplantasyonu, DES: Dermoidermal sınır, EIDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, IF: İmmünofloresan inceleme, MM: Mikofenolat molletil

8 (%36,36) göz evre 3 ve 7 (%31,81) göz evre 4 idi. On bir hastanın 9'unda histopatolojik inceleme için biyopsi yapılmıştı. Verileri 2011 yılı öncesine ait olan 2 olguda, hastalığın evresinin ileri olması ve ayırıcı tanıda şüphede kalınmaması sebebiyle tanı klinik koyulup immünoşüpresif tedavi ivediklikle başlanmıştı. Olguların 6'sında konjonktival, 2 hastada ağız mukozası ve 1 hastada saçlı deri biyopsisi uygulanmıştı. Bunlardan 2 (%33,33) konjonktiva biyopsisinde subepitelyal ayrılma ve immünofloresan (IF) incelemede birikim saptanmadı. Dört (%66,66) konjonktiva biyopsisinde ise yüzeyde ülserasyon ve/veya subepitelyal ayrılma izlendi, sağlam dermoepidermal sınır izlenmeyen bu olgularda IF incelemede sağlıklı değerlendirme yapılamadı. Konjonktiva dışındaki mukozal alanlardan alınan 2 biyopsi ve saçlı deriden alınan biyopsilerde subepitelyal/subepidermal ayrılma izlenirken bir oral mukozal biyopsisinde dermoepidermal sınırdaki lineer IgA birikimi izlendi. Toplamda biyopsi alınan 9 hastanın 6'sında (%66,66) OSP tanısını destekleyen histopatolojik bulgular izlenmekle birlikte IF inceleme sonuçları anlamlı değildi. Konjonktiva biyopsilerinin 2'sinde sağlam dermoepidermal sınır izlenmedi, 2'sinde subepitelyal ayrılma izlendi, 2'sinde ise subepitelyal ayrılma ve IF birikim saptanmadı. **Resim 3**'te hematoksilen-eozin boyama yapılmış olan konjonktival biyopsi örnekleri izlenmektedir.

Cerrahi yalnızca komplikasyon durumlarında uygulanmış olup 7 göze AMT, 2 göze entropion cerrahisi ve 5 göze trikiyazis nedeniyle elektrokoterizasyon uygulanmıştı. Topikal ve sistemik tedaviye rağmen ve bandaj kontakt lens uygulamasından yeterli yanıt alınamayan korneal erime riski oluşturabilecek 7 rekürren epitel erozyonu olan göze epitel erozyonlarının tedavisi ve oküler



**Resim 2.** a) Tekrarlayan korneal erozyon nedeniyle AMT yapılan hastanın sol gözünde floresein ile boyanmış korneal erozyonun nüksünü gösteren ön segment fotoğrafı, b) Aynı hastanın sağ gözüne ait korneal vaskülarizasyon ve floresein ile boyanmış santralde erozyonun izlendiği ön segment fotoğrafı  
AMT: Amniyotik membran transplantasyonu

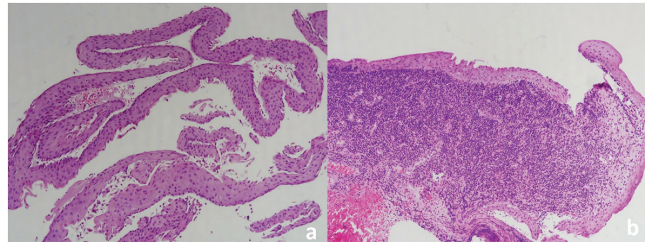
| Tablo 2. Mikofenolat mofetil ve diğer sistemik immünoşüpresan kullanan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması |                     |                 |
|--|---------------------|-----------------|
|  | Mikofenolat mofetil | Diğer tedaviler |
| Konjonktival tutulum   | 12/12 (%100)        | 10/10 (%100)    |
| Korneal tutulum  | 11/12 (%91,66)      | 7/10 (%70)      |
| Kapak tutulumu   | 5/12 (%41,66)       | 9/10 (%90)      |
| Tauber evre $\geq 3$   | 7/12 (%58,33)       | 8/10 (%80)      |
| Sistemik tutulum   | 2/6 (%33,33)        | 3/5 (%60)       |

yüzey rekonstrüksiyonu amacıyla AMT uygulanmıştır.

Sistemik tutulum 11 hastanın 5'inde (%45,45) izlenmiş olup ilk sırayı oral mukozal tutulumu (%18,18) almaktaydı. Bir hastada özofagus darlığına yönelik dilatasyon uygulama öyküsü mevcuttu.

Hastaların genel tıbbi kayıtları incelendiğinde 2020 yılı öncesinde tedavi yapılan hastalarda ise alkilleyici ajanlar, steroidler ve dapson kullanımının yer aldığı görüldü. Mikofenolat mofetilin OSP'de etkinliğinin kanıtlanması ile kortikosteroid ile kombine olarak kullanımının tercih edildiği izlendi. Mikofenolat mofetil (CellCept 500 mg, Roche, Milano, İtalya) oral formda 1.000 mg/gün 2'ye bölünmüş dozda kullanıldı. Hastalara tedavi öncesi ve takiplerde ilk 3 ay ayda bir kez, daha sonra 3 ayda bir kez olmak üzere hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri uygulandı. Mikofenolat mofetil öncesi tedavi dönemindeki tedavi yanıtları hasta izlem kayıpları nedeniyle çok sağlıklı değerlendirilemezken, mikofenolat mofetil ile kombine steroid tedavisi alan 6 hastanın 4'ünde (%66,66) kısmi veya tam klinik remisyon izlendi. Hastalığın progresif doğası sebebiyle remisyon değerlendirilirken literatürle benzer şekilde başlangıç bulgularına göre tedavi sonrası Tauber evreleme sistemine göre hastalık evresinin ilerlememesi ve EİDGK değerlerinde artış olması veya azalma olmaması dikkate alındı.<sup>6</sup> Bu tedaviyi alan hastalarda sistemik tutulum 6 hastanın 2'sinde (%33,33) mevcuttu. Mikofenolat mofetil tedavisi almakta olan bir hasta (hasta 11) aspirasyon pnömonisi nedeniyle kaybedildiği için, bir hastada (hasta 1) ise tabloya sekonder bakteriyel keratit eklendiği için tedavi yanıtı optimal olarak değerlendirilemedi. Hastaların hiçbirinde ciddi yan etki ve ilacı bırakma gözlenmedi. Bir hastada tedavinin erken döneminde diyare izlenirken yalnızca destek tedavisine ihtiyaç oldu. Takiplerde 12 gözden 4'ünde (%33,33) tekrarlayan korneal epitel defekti şeklinde rekürrens izlendi. Mikofenolat mofetil ve diğer sistemik immünoşüpresan ilaçları kullanan hastalara ait klinik verilerin karşılaştırması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sistemik immünoşüpresyon tedavinin temelini oluşturmakla birlikte, tüm hastalar sodyum hiyalüronat içeren suni göz yaşı (Eyestil %0,15, Sifi, Catania, İtalya), siklosporin damla (RESTASIS® %0,05, Allergan, Irvine, CA, ABD) ve hastalık aktivasyon dönemlerinde yüzey etkili kortikosteroidlerden olan loteprednol (Lotemax 5 mg/mL, Bausch & Lomb, Tampa, FL, ABD) veya florometolon (Flarex %0,1, Novartis, Puurs, Belçika) damla kullanılmaktaydı. Cerrahi uygulanan hastalarda cerrahi



**Resim 3.** a) Subepitelyal alandan ayrılmış, sadece epitel alanı izlenen konjonktiva biyopsisi (H&E x200), b) Tunika propriada yoğun yangısal hücre infiltrasyonu olan ve subepitelyal ayrılmanın izlenmediği konjonktiva biyopsisi (H&E x100)



sonrası erken dönemde kortikosteroid pozolojisi artılmıştı.

## Tartışma

OSP nadir görülen, genellikle yaşlı bireyleri etkileyen ve konjonktivanın progresif enflamasyon ve skatrisasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. İnsidansı literatürde 1/20.000 ile 1/46.000 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.<sup>7</sup> Hastalar genellikle 7. dekada tanı almaktadırlar ve kadınlarda daha sık izlenmektedir.<sup>7,8</sup> Bu çalışmada 11 hastanın 8'i (%72,72) kadın ve ortanca yaş 76 (aralık: 53-87) olup demografik veriler literatürle benzerdi. Sistemik tutulum sıklığının literatürde hastaların yaklaşık yarısında olduğu bildirilmiş olup çalışmamızda hastaların %45,45'inde gözlenmiş olup literatürle uyumluydu.<sup>5</sup> En sık ekstraoküler bulgu oral mukoza tutulumu olup genellikle deskumatif jinjivit izlenmektedir. Hastaların ilk başvuruları diş hekimine olabilmektedir.<sup>9</sup> Çalışmamızda da sistemik tutulumu olan 5 hastanın 2'sinde oral mukoza tutulumu mevcuttu.

Hastalığın evrelemesinde kullanılan Tauber sistemi, hem Foster sisteminde yer alan konjonktival skatrisasyon derecesini hem de Mondino sisteminde kullanılan forniks derinliği kalsmasını içerdiği için bu çalışmada tercih edilmiştir.<sup>4</sup>

Hastalığın oküler bulguları değişkenlik göstermekle birlikte 34 gözle yapılan bir kohort çalışmada en sık klinik bulgu konjonktival tutulum (%100) olup bunu korneal tutulum (%88) ve kapak tutulumu (%71) izlemekte olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Bu çalışmada da literatürle uyumlu şekilde konjonktival tutulum sıklığı %100 olup, korneal (%81,81) ve kapak (%63,63) tutulum sıklığı ise literatüre kıyasla daha düşük oranda saptandı. Kornea ve kapak tutulum oranlarının daha düşük olması, erken evredeki hasta sayısının görece yüksek olması ile açıklanabilir.

Hastalık başlangıçta non-spesifik bulgularla seyrettiği için genellikle geç tanı almaktadır.<sup>11</sup> Elli bir hasta ile yapılan bir retrospektif çalışmada hastaların %83'ünün klinik evre 3 veya üzerinde iken tanı aldığı rapor edilmiştir.<sup>12</sup> Çalışmamızda hastaların %68,18'i evre 3 ve üzerindedi. İleri evredeki hasta sayısının görece daha düşük olması hastalığın erken tanısında önemli bir kriter olan klinik şüphenin merkezimizde yüksek olması ile açıklanabilir.

OSP tanısında klinik bulguların IF doğrulama ile kombinasyonu çok değerlidir. Konvansiyonel histolojik inceleme yeterli olmayıp direkt IF tekniği ile konjonktival bazal membranda immün depozit birikimini göstermek tanıda altın standarttır. Literatürde örnek alım tekniklerine uyum sağlanmasına rağmen direkt IF tekniğinin sensitivitesi %20 ile %87 arasında geniş bir aralıkta değişmektedir.<sup>7,13</sup> Bu çalışmada da biyopsi dokuları uygun şekilde alınarak patolojik incelemeye transfer edildi.<sup>14</sup> Olguların 6/9'unda (%66,66) OSP tanısını destekleyen histopatolojik bulgular izlenirken, IF inceleme çalışılan 7 biyopsiden dermoepidermal sınırın izlenebildiği 5 biyopsinin birinde (%20) immün birikim saptandı. OSP tanılı hastalarda IF incelemede epitelyal bazal membran zonunda IgG, kompleman C3 ve daha az oranda olmakla birlikte lineer IgA birikimi de izlenebilmektedir.<sup>15</sup> Lineer IgA hastalığı ile

ayrıcı tanısı patolojik olarak yapılamamakla birlikte klinik olarak yapılabilmektedir. Oral mukoza biyopsisinde lineer IgA birikimi saptanan hastada ayrıcı tanıda lineer IgA hastalığı düşünülmüş olsa da hastanın dermatolojik ve oküler bulguları ile birlikte düşünüldüğünde OSP yönünde değerlendirildi. Biyopsi pozitifliği çok değerli bir bulgu olmasına rağmen negatif biyopsi sonuçları tanıyı dışlamamaktadır.

Cerrahi girişim sonuçları OSP hastalarında kötü prognoza sahip olsa da oküler yüzeyde irritasyona sebep olan entropion gibi bazı durumlarda cerrahi gerekli olabilmektedir.<sup>16</sup> Görmeyi artırmak amacıyla yeterli immünoşüpresif tedavi altında katarakt cerrahisi yapılabilmekle birlikte keratoplasti limbal kök hücre yetmezliği, yetersiz kapak fonksiyonu ve kuru göz gibi sebeplerle oldukça kötü prognoza sahip olduğu için yalnızca tektonik amaçla yapılması önerilmektedir.<sup>17</sup> Bu çalışmada hastalardan hiçbirinde görsel prognoza etkisi olacak evrede katarakt bulunmadığı için katarakt cerrahisi planlanmadı. Ayrıca hastalarda gelişen limbal kök hücre yetmezliği ve ilişkili görme azlığı için limbal allogreft nakli düşünülebilir. Ancak hem hastalığın enflamasyonla karakterize doğası hem de allogreft uygulamalarındaki 1 yıllık başarının %50 düzeyinde kalması nedeniyle hastalarda öncelikli olarak uygulanmamıştır.<sup>18</sup> Çalışmamızda 7 göze tekrarlayan korneal erozyonlar ve oküler yüzey rekonstrüksiyonu amacıyla AMT, 2 göze entropion cerrahisi ve 5 göze elektrokoterizasyon uygulanmıştı. Cerrahi girişimler enflamatuvar süreç baskılandığı zaman yapılmasına rağmen AMT korneal ülserasyonların tekrarını önlemede 5 (%71,42) gözde etkin olmadı. Bu hastalarda minör konjonktival travmaların dahi hastalık progresyonunu hızlandırabileceği göz önüne alındığında AMT sırasında kullanılan 8/0 Vicryl sütür ve cerrahi manipülasyonlar enflamasyonu tetiklemiş olabilir. Barabino ve ark.<sup>19</sup> tarafından ileri evre OSP tanısı olan 9 göze yapılan AMT sonrası 4. haftada impresyon sitolojisinde 6 (%66,7) gözde goblet hücreleri ve normal konjonktival epitel restorasyonunun olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalar cerrahi sonrası yalnızca klinik olarak değerlendirilmiş olup sitolojik inceleme yapılmamış olması yanıtın kısıtlı değerlendirilmiş olmasına neden olmuş olabilir. OSP hastalarında korneal ülserasyonların tedavisinde amniyon greft uygulamasının yalnızca korneal yüzeye yapılarak konjonktivaya cerrahi manipülasyonun önüne geçilmesini öneren görüşler mevcuttur.<sup>20</sup>

Sistemik immünoşüpresyon tedavinin temelini oluşturmaktadır. Hafif ve orta dereceli enflamasyon dapsone ile baskılanabilir.<sup>8</sup> Dapsone tedavisinin hemolitik anemi, hepatit gibi bazı ciddi yan etkileri olması ve yakın takip gerektirmesi sebebiyle günümüzde yerini mikofenolat mofetil tedavisine bırakmaktadır. Kliniğimizde de ilk tedavi seçeneği olarak mikofenolat mofetil tercih edildi. Mikofenolat mofetil tedavisi alan 23 hasta ile yapılan bir retrospektif çalışmada hastaların %82,6'sında 12 ay içinde klinik remisyon saptandığı rapor edilmiştir.<sup>21</sup> Bu çalışmada ise mikofenolat mofetil tedavisi alan hastaların %66,66'sında kısmi ve tam klinik remisyon kaydedildi. Çalışmamızda daha düşük remisyon oranı, düşük

hasta sayısı içerisinde bir hastanın kaybedilmesi ve görece kısa takip süresi ile açıklanabilir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Retrospektif çalışma dizaynı ve sınırlı hasta sayısı çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Sonuç

OSP yaşlı bireyleri etkileyen, nadir ve görmeyi tehdit eden bir hastalıktır. Pozitif biyopsi sonuçları tanıda çok değerli olmakla birlikte negatif sonuçlar tanıyı dışlamaz. Temel tedavi sistemik immünoşüpresifler olup hastalık aktivitesi erken dönemde başlanan ilaçlar ile baskılanabilir. Multidisipliner yaklaşım gerektiren bu hastalarda izole oküler bulguların mevcudiyetinde immünoşüpresif tedavi kararı oftalmolog tarafından alınabilmeli ve sistemik tedavide geç kalınmamalıdır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu, 22-IT/20.

**Hasta Onayı:** Her hastadan yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurul dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.B.S., M.P., S.E., A.Y., B.Y., Konsept: Ö.B.S., M.P., Dizayn: Ö.B.S., Veri Toplama veya İşleme: M.D.Ç., Analiz veya Yorumlama: İ.K., T.A., Literatür Arama: M.D.Ç., İ.K., Yazan: M.D.Ç., İ.K., Ö.B.S., M.P., B.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, Fine JD, Foster CS, Ghohestani R, Hashimoto T, Hoang-Xuan T, Kirtschig G, Korman NJ, Lightman S, Lozada-Nur F, Marinkovich MP, Mondino BJ, Prost-Squarcioni C, Rogers RS 3rd, Setterfield JF, West DP, Wojnarowska F, Woodley DT, Yancey KB, Zillikens D, Zone JJ. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002;138:370-379.
2. Holsclaw DS. Ocular cicatricial pemphigoid. *Int Ophthalmol Clin.* 1998;38:89-106.
3. Laforest C, Huilgol SC, Casson R, Selva D, Leibovitch I. Autoimmune bullous diseases: ocular manifestations and management. *Drugs.* 2005;65:1767-1779.
4. Tauber J, Jabbur N, Foster CS. Improved detection of disease progression in

- ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea.* 1992;11:446-451.
5. Elder MJ, Lightman S. The immunological features and pathophysiology of ocular cicatricial pemphigoid. *Eye (Lond).* 1994;8:196-199.
6. Friedman J, Marcovich AL, Kleinmann G, Schattner A. Low-dose pulsed intravenous cyclophosphamide for severe ocular cicatricial pemphigoid in elderly patients. *Cornea.* 2014;33:1066-1070.
7. Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 1981;88:95-100.
8. Ahmed M, Zein G, Khawaja F, Foster CS. Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23:579-592.
9. Özbek CD, Boy Metin Z, Ünür M, Bektaş Kayhan K. Mucous Membrane Pemphigoid: Review of Two Cases. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci.* 2013;19:53-58.
10. Fremont F, Pelissier-Suarez C, Fournié P, Porterie M, Thevenin A, Astudillo L, Paricaud K, Gualino V, Soler V, Pugnet G. Clinical Characteristics and Outcomes of Ocular Cicatricial Pemphigoid: A Cohort Study and Literature Review. *Cornea.* 2019;38:1406-1411.
11. Tan A, Tan DT, Tan XW, Mehta JS. Osteo-odonto keratoprosthesis: systematic review of surgical outcomes and complication rates. *Ocul Surf.* 2012;10:15-25.
12. Szabó E, Palos M, Skalická P. Oční jizevnatý pemfigoid - retrospektivní studie [Ocular Cicatricial Pemphigoid - a Retrospective Study]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2016;72:283-292.
13. Mondino BJ. Cicatricial pemphigoid and erythema multiforme. *Ophthalmology.* 1990;97:939-952.
14. Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Semin Ophthalmol.* 2011;26:270-277.
15. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, Fine JD, Foster CS, Ghohestani R, Hashimoto T, Hoang-Xuan T, Kirtschig G, Korman NJ, Lightman S, Lozada-Nur F, Marinkovich MP, Mondino BJ, Prost-Squarcioni C, Rogers RS 3rd, Setterfield JF, West DP, Wojnarowska F, Woodley DT, Yancey KB, Zillikens D, Zone JJ. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002;138:370-379.
16. Laforest C, Huilgol SC, Casson R, Selva D, Leibovitch I. Autoimmune bullous diseases: ocular manifestations and management. *Drugs.* 2005;65:1767-1779.
17. Stan C, Diaconu E, Hopirca L, Petra N, Rednic A, Stan C. Ocular cicatricial pemphigoid. *Rom J Ophthalmol.* 2020;64:226-230.
18. Barut Selver Ö, Yağcı A, Eğrilmez S, Gürdal M, Palamar M, Çavuşoğlu T, Ateş U, Veral A, Güven Ç, Wolosin JM. Limbal Stem Cell Deficiency and Treatment with Stem Cell Transplantation. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:285-291.
19. Barabino S, Rolando M, Bentivoglio G, Mingari C, Zanardi S, Bellomo R, Calabria G. Role of amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction in ocular-cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 2003;110:474-480.
20. Chraïbi F. Amniotic Membrane Graft in Ocular Cicatricial Pemphigoid: A More Conservative Approach. *Ophthalmology Research: An International Journal.* 2020;11:1-4.
21. Nottage JM, Hammersmith KM, Murchison AP, Felipe AF, Penne R, Raber I. Treatment of mucous membrane pemphigoid with mycophenolate mofetil. *Cornea.* 2013;32:810-815.