

Mukoz Membran Pemfigoidi: İki Olgu Sunumu

Mucous Membrane Pemphigoid: Review of Two Cases

Ceren Damla ÖZBEK,^a
Zeynep BOY METİN,^b
Meral ÜNÜR,^a
Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN^a

^aAğız, Diş, Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi AD,
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları BD,
İstanbul Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
^bAka Dental Beylikdüzü, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 22.04.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 20.09.2010

*Bu çalışma, Türk Periodontoloji Derneği
38. Bilimsel Kongresi (22-24 Mayıs 2008,
İstanbul)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ceren Damla ÖZBEK
İstanbul Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi AD,
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları BD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
cerendamlaozbek@gmail.com

ÖZET Mukoz membran pemfigoidi (MMP); primer olarak mukoz membranları etkileyen, subepitelyal, otoimmün bir hastalıktır. Ortalama yaş 50-60 yıl arasındadır. Kadınların hastalığa yatkınlığı daha fazla olup, kadın/erkek oranı 2/1'dir. Lezyonlarının oluşum nedeni, bazal membran bölgesinde bulunan hemidesmozomal adezyon proteinlerine [BP180 (Tip 7 kolajen), epiligrin (laminin 5), beta-4 integrin] karşı gelişen otoantikordardır. MMP'nin mikroskopik görüntüsünde bazal membran ve bağ dokusunun birbirinden ayrıldığı gözlenir, IgG ve C3 birikimi doğrusal bir çizgi şeklinde bazal membranı takip eder. Lezyonların en sık geliştiği bölge oral mukoza olmakla birlikte oküler, nazal, faringeal, laringeal, anal ve genital mukoz membranlarda da tutulum olabilir. Bu çalışmada, lezyonlar henüz oral mukozayla sınırlı iken erken evrede teşhis edilip tedaviye başlanarak iyileşme sağlanmış iki MMP olgusu sunulmakta, erken teşhis ve tedavinin önemi vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pemfigoid, benign mukozal membran; erken tanı

ABSTRACT Mucous membrane pemphigoid is a chronic autoimmune subepithelial disease and primarily affects the mucous membranes. MMP is usually seen average between the ages of 50-60 years. Females are affected two times more frequently than males. The cause of lesion formation is the autoimmunity to hemidesmosomal adhesion proteins [BP180 (type 7 collagen), epiligrin (laminin 5), beta-4 integrin] within the basement membrane zone. A separation occurs at the basement membrane and leaves a connective tissue in microscopic appearance. The IgG antibody and C3 follows the basement membrane in a linear pattern. Oral mucosa is the most common mucosal involvement but ocular, nasal, pharyngeal, laryngeal, anal and genital mucous membranes may also become involved. The MMP cases presented here was diagnosed at an early phase while the lesions were yet limited to the oral mucosa, and recovery was ensured with treatment. In this study we emphasize the significance of early diagnosis and treatment.

Key Words: Pemphigoid, benign mucous membrane; early diagnosis

Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2013;19(1):53-8

Pemfigoid, yaklaşık 50 yıldan beri büllöz hastalıkların pemfigus ve herpetiform dermatitten farklı bir klinik tipi olarak tanımlanır.¹ Pemfigoid terimi, hastalığın klinik görüntüsü pemfigusa benzediği için kullanılır. Ancak prognoz ve mikroskopik görüntüsü pemfigustan farklıdır.² Büllöz pemfigoid (BP), gebelik pemfigoidi, mukoz membran pemfigoidi (MMP) olarak alt gruplara ayrılır.¹

MMP, primer olarak mukoz membranları etkileyen, kronik, veziküler, mukokutanöz, otoimmün bir hastalıktır.² MMP'de çeşitli hemidesmozomal komponentlere veya bazal membrana yönelmiş otoantikordlar bulunur.

Bunun içindir ki, MMP bu nedenle otoimmün bir hastalık olarak tanımlanır.¹ Hastalığın bütün lokasyonlarında, epiteldeki atrofiyi takiben epitel bazal membran seviyesinde bağ dokusundan ayrılır.³

Hastalığın tanımlanması için uzun yıllar farklı terimler kullanılmış, ancak 1999 yılında bir grup bilim adamı tarafından MMP en uygun terim olarak belirlenmiştir. Sikatriyel pemfigoid ise sık kullanılan diğer bir terimdir.²

MMP sıklıkla 5 ve 6. dekadlarda ortaya çıkar.^{1,2,4,5} Kadınların hastalığa yatkınlığı daha fazla olup, kadın/erkek oranı 2/1'dir. Çocuklarda nadiren görülür.¹ MMP, pemfigus vulgaristen sonra ağız içinde en sık görülen vezikülobülöz hastalıktır.⁶

MMP'de oral lezyonlar birçok hastada görülür.² Tipik klinik görüntüsü deskuamatif jinjivitis (DG)'tir. Bu özelliği nedeni ile ayırıcı tanısında tüm DG gösteren hastalıklar yer alır.⁷ Alveolar mukozayı takiben dudaklar, bukkal mukozaya ve yumuşak damak mukozası diğer tutulum alanlarıdır.⁸

Oral bölge dışında en sık konjonktiva olmak üzere sırayla burun özofagus, larenks, vajinal mukozaya ve deride de tutulum görülebilir.² Hastaların %75'inde oral tutulumu konjonktiva tutulumu izler. Konjonktiva lezyonları bir gözden başlayıp, iki yıl içinde diğer gözü de tutar.⁹ Göz tutulumu genellikle yanma, irritasyon, fotofobi ve aşırı gözyaşı semptomları ile birlikte gelişen kronik konjonktivittir.⁵ Körlükle sonuçlanabilir.^{2,5} Deri tutulumu ise nadirdir.⁵

MMP klinik, immünopatolojik ve otoantikorların antijenik özelliklerine göre oral pemfigoid, antiepilegrin pemfigoid, anti-BP antijen pemfigoid, oküler pemfigoid ve multipl antijen içeren pemfigoid olmak üzere beş alt gruba ayrılır.¹⁰

Oral bölgede görülen MMP, hastaya genellikle acı ve ağrı veren kanamalı, mukozada soyulmaya neden olan lezyonlar ile karakterizedir. Bu nedenle hastada sıklıkla disfaji şikâyetine rastlanır.¹ Vezikül ve büller oral mukozanın herhangi bir yerinde görülebilir. Nikolsky fenomeni pozitifdir.⁵ Oral mukozada vezikül ve büller hemen rüptüre olurlar.

Klinikte nadiren görülürler. Rüptüre olduktan sonra yerlerinde geniş, yüzeysel, ülserlere mukozal alanlar bırakırlar. Ülserler tedavi edilmezse haftalar, hatta aylarca kalabilirler.² Oral kavitede skarlaşma oldukça azdır. Nazofarenks, larenks, anogenital, özofagus, penis ve vajinal mukozada skarlaşma daha sık görülür ve skarlaşmaya bağlı irreversibl sekeller oluşabilir.¹¹

MMP bazen pemfigusu da kapsayan diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir. MMP'nin bazı olguları B-hücreli lenfoproliferatif hastalıkla ilişkilidir.⁵ "Human immunodeficiency virus (HIV)" ile ilgili literatürlerde; HIV'in immün sistem üzerindeki etkilerinin otoimmün prosesin ilerlemesine neden olduğu bildirilmiştir. Bu durumda MMP gibi otoimmün büllöz hastalıkların gelişmesinde etkili olmaktadır.¹² 2007 yılına kadar anti-epilegrin pemfigoid ile ilişkili 15 kanser olgusu rapor edilmiştir.¹³

MMP'nin teşhisi zordur. Klinik, histolojik, immünopatolojik kriterlerin korelasyonu gerekir.⁷ MMP'nin teşhisinde Nikolsky fenomeninin pozitifliği spesifik değildir.⁵ MMP klinik görüntü olarak, kronik tekrarlayan seyirli ve tipik semptomlarla desteklenebilir, fakat immünopatolojik ve immünokimyasal çalışmalar MMP'nin diğer veziküler hastalıklardan ayrımında gereklidir.⁷ Histopatolojik çalışma için biyopsi eroziv alandan değil, vezikül alanından veya perilezyonel dokudan alınmalıdır.⁵

MMP'nin mikroskopik görüntüsünde bazal membran ve bağ dokusunun birbirinden ayrıldığı gözlenir. Bölgeye plazma hücreleri ile birlikte lenfosit infiltrasyonu vardır. Bağ dokusunda belirgin bir vazodilatasyon söz konusudur.³

MMP'de hastalıklı dokularda bazal membranın bir veya daha fazla komponentine karşı otoantikorlar vardır.² Hedef antijenler; BP antijen 1 (BP1, 230 kd), BP antijeni 2 (BP2, 180 kd), laminin 5, laminin 6, α_6 -integrin subunit, β_4 -integrin subunit, Tip 7 kolajen ve özellikleri bilinmeyen diğer proteinler olarak sıralanabilir.^{14,15}

MMP'nin tanısında direkt ve indirekt immüno Floresans yöntemleri kullanılır. Ancak bulgular sıklıkla diğer subepitelyal veziküler hasta-

lıklarla benzer olduğu için spesifik değildir.⁷ Hastaların %90'ında direkt immüno Floresans (DIF) tetkikte, bazal membran boyunca IgG ve/veya C3 ve bazen IgA düz, devamlı bir bant şeklinde gözlemlenir.² MMP'li hastaların %50'sinden fazlasında, indirekt immüno Floresans (IIF) tetkikte antibazal membran IgG antikorları mukozanın epidermal kısmına bağlı olarak tespit edilir. Bazal membrandaki ayrılmanın yerinin tespit edilmesi açısından Tip 4 kollajen ile vezikül eşleştirme MMP'nin diagnosisında işe yarar bir tekniktir. MMP'de tipik olarak veziküller lamina lüsidadada yer alır.⁷

İmmünoelektron mikroskobu, hem lamina lüsidadanın alt tabakasının ve lamina densanın hem de hemidesmozomların ve bazal keratinosit plazma membranının immün depolanmalarını belirlemede etkilidir.⁷

MMP'li hastalarda yapılan immünokimyasal tetkiklerde laminin 5, BP2 (BP180 veya Tip 17 kollajen) ve $\beta 4$ integrin alt grubu otoantikorların majör hedefi olarak tespit edilmiştir.⁷

MMP; BP, gebelik herpesi, epidermolizis bülloza ve büllöz sistemik lupus eritematozus ile benzer DIF paterni gösterebilir.⁷

MMP'nin ayırıcı tanısı eroziv liken planus ve pemfigus ile yapılmalıdır. Ağrı olması ve sikatrislerin bulunmaması pemfigus bulgularıdır. Yapışık diş eti hastalık tutulumunun en yaygın yeri olduğundan, diskoid lupus eritematozus ve kontakt alerji ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.⁹

Erken tanı ve tedavi, MMP'li hastalarda oluşabilecek komplikasyonları engellemede önemlidir. MMP'de tedavi protokolü hastalıktan etkilenen bölgelere, hastalığın şiddetine ve ilerlemesine dayanır.¹⁵ Tedavi şeklini etkileyen diğer faktörler ise; yaş, hastanın genel sağlık durumu ve tedavide kullanılan sistemik ilaçların kontrendikasyonları olarak sıralanabilir.¹⁰ Birinci Uluslararası MMP Konsensüsü, hastaları düşük ve yüksek risk grubu olarak ikiye ayırmıştır. Düşük risk grubundaki hastalarda, sadece oral mukoza veya oral mukoza ile birlikte deri tutulumu vardır. Yüksek risk grubundaki hastalarda ise; oküler, genital, nazofarenks, özofagus ve/veya larenks mukozasında da tutulum vardır.¹⁵

Sadece oral lezyonları olan hastalarda, topikal kortikosteroid ve intralezyonel steroid enjeksiyonu ana tedavi şeklidir. Hastalara, fluosinonid %0,05 veya klobetasol propionat %0,05 gibi fluoriated steroidler veya triamsinolon asetonid %0,1-0,5 9-24 hafta günde iki-üç kez verilebilir. İntralezyonel olarak seyreltilmiş triamsinolon asetonid 5-10 mg/mL kullanılır. Sekonder gelişebilecek kandidiyazise önlem olarak hastalara antimikotik ilaçlar veya klorheksidinli gargaralar verilmelidir.¹⁵ Topikal siklosporin (takrolimus) kullanımını oral lezyonların tedavisinde etkili olabilir. Fakat karsinojenik potansiyelinden ve maliyetli olmasından dolayı tercih edilmemektedir.⁵

Eğer oral lezyonlar devam ederse ve oküler, laringeal veya özofagus tutulumu olursa sistemik tedavi gerekir.¹⁰ Dapson ilk tercih edilen ilaçlardan biridir.⁵ Sistemik kortikosteroid olarak prednizon 1-1,5 mg/kg/gün tercih edilen diğer bir tedavi şeklidir.¹⁵ Bu ilaçlar topikal kortikosteroidlerle kombine edilebilir.⁵

Bu çalışmada amacımız, diş hekimliği kliniğinde teşhisi konan ve izlemleri yapılan hastalarımızda oral bölgedeki lezyonların benzer diğer lezyonlardan ayırımını yapabilmek ve sık görülen bu hastalığın diş hekimliği açısından erken teşhisinin önemini vurgulamaktır.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Elli üç yaşındaki kadın hasta, alt ve üst dudak mukozasında var olan yanma şikâyetinin artması nedeniyle ile İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı Kliniğine başvurdu. Alınan anamnezde; aynı şikâyet nedeniyle ile kliniğimize başvurmadan yaklaşık bir yıl önce hastanın üst dudak mukozasından biyopsi alındığı, ancak kesin bir teşhis konulmadığı, liken planus şüphesi olduğu öğrenildi. Yapılan intraoral muayenede, sağlıklı oral mukoza görünümü mevcuttu ve spesifik bir klinik belirti görülmedi (Resim 1). Anamnez doğrultusunda "liken planus" ön tanısıyla, DIF inceleme için insizyonel biyopsi alındı. DIF inceleme sonucunda bazal membranda IgG, C3 ve fibrinojen lineer birikimi tespit edilerek "MMP"



RESİM 1: Olgu 1'in klinik görüntüsü.
(Renkli hali için Bkz. <http://dishekimligi.turkiyeklinikleri.com/>)

tanısı konuldu; IgM ve IgA ise negatif olarak değerlendirildi. Hasta, oküler tutulumun değerlendirilmesi amacıyla İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğine yönlendirildi; oküler tutulum saptanmadı. Daha sonra hastamızın sistemik kortikosteroid tedavisine İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı Kliniğinde başlandı. Prednizolon tedavisini bir ay boyunca alan hastamıza, kliniğimizde de topikal kortikosteroid ve topikal antifungal ilaçlar ile destek sağlandı. Ayrıca, optimal oral hijyen sağlanması için hasta eğitimi yapıldı ve önerilerde bulunuldu. Hastanın şikâyetleri ortadan kaldırılmış olup, yapılan 14 aylık izlem süresince nüks görülmemiştir.

OLGU 2

Elli yaşındaki erkek hasta, yaklaşık 1,5 aydır oral mukozada mevcut olan ağrılı ülserler nedeni ile İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı Kliniğine başvurdu. Yapılan intraoral muayenede; özellikle jinvada lokalize, düzensiz kenarlı, psödomembranlı ülserler saptandı (Resim 2,3). "Pemfigus vulgaris" ve "pemfigoid" ön tanılarıyla histopatolojik ve DIF incelemeler için iki adet insizyonel biyopsi alındı. Patoloji sonucuna göre; çevrede epitelin tüm kalınlığını yüzeyde bırakacak şekilde subepitelyal ayrışma, yüzeyel subepitelyal alanda mononükleer iltihabi infiltrasyon, bazal membranda IgG ve C3 lineer birikimi tespit edilerek "MMP" tanısı konuldu; IgM ve IgA ise negatif olarak değerlendirildi. Has-

tanın göz muayenesi sonucunda, oküler tutulum saptanmadı. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı Kliniğinde sistemik kortikosteroid tedavisi gören hasta, kliniğimizde de topikal kortikosteroid, topikal epitelize-sikatrizan ve topikal antifungal ilaçlar ile destekleyici tedavi altına alındı. Ayrıca, optimal oral hijyen sağlanması için hasta eğitimi yapıldı ve önerilerde bulunuldu. Hastanın tedavi sonrası kontrollerinde, 22 ay içinde nüks rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

MMP ender görülen, öncelikli olarak mukoz membranları etkileyen, subepitelyal, otoimmün bir hastalıktır.⁴ En sık oküler ve oral mukozal alanlarda ortaya çıkar.¹ Kadınlarda görülme sıklığı erkekler-



RESİM 2: Olgu 2'nin damak bölgesindeki lezyonun görüntüsü.
(Renkli hali için Bkz. <http://dishekimligi.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 3: Olgu 2'nin alt çenesindeki lezyonun görüntüsü.
(Renkli hali için Bkz. <http://dishekimligi.turkiyeklinikleri.com/>)

den iki kat daha fazladır.^{1,2} MMP'nin görülme sıklığı 2-5/100 000 olarak saptanmıştır. Orta yaş ve üzerinde görülme sıklığı artan MMP'ye, en çok 5-6. dekadlarda rastlanır.^{6,16} Yirmi yaş altı bireylerde görülme sıklığı oldukça azdır.¹⁶ Mostafa ve ark. 2009 yılında yayımladıkları çalışmada, 2009 yılına kadar sadece oral lezyonları olan yedi çocuk olgu bildirildiğini, kendi olgularının sekizinci olduğunu söylemiştir.¹⁷ Çocuklarda görülen MMP erişkinlerdeki ile benzer klinik, histolojik ve immünofloresans özellikler gösterir. Kız çocuklarında görülme sıklığı daha fazladır.¹⁶ Bildirdiğimiz olgular, literatürdeki MMP yaş ortalaması ile uyumludur.

MMP'de özellikle oral mukozal lezyonlar (%85) mevcuttur. Sonra sırasıyla; konjonktiva (%64), deri (%24), farenks (%19), eksternal genital mukoza (%17), nazal mukoza (%15), larenks (%8), anüs (%4) ve özofagus (%4) etkilenir.¹⁸ 1988 yılında Muller ve Salzer tarafından bronşiyal tutulum da rapor edilmiştir.¹⁹ Lezyonlar tutulum alanlarına göre farklı komplikasyonlara neden olabilirler. Oral lezyonlar ağrıya neden olduklarından, hastalarda beslenme eksikliğine bağlı kilo kaybı görülür. Konjonktiva tutulumu körlükle sonuçlanabilir. Larenksteki lezyonlar yaşamı tehdit edecek skar bırakılırsa trakeostomi gerekebilir.²⁰ MMP'de oral mukoza ilk ve en sık tutulum gösteren bölge olduğundan, erken teşhiste diş hekiminin rolü önemlidir.

Oküler lezyonlar genellikle oral lezyonları takiben oluşur. Konjonktival sikartrizasyon kronik ve yavaş bir şekilde ilerleme gösterir. Ancak hastalığın seyri sırasında inflamasyonun arttığı ve hızla sikartrizasyonun izlendiği dönemlerde gözlenir. Oküler sikartrizasyonun durdurulması topikal tedavi ile mümkün değildir. Uzun süreli ve yüksek doz sistemik kortikosteroidler hastalığın kısmen de olsa kontrol altına alınmasında etkilidir.²¹ İlk olarak 1974 yılında Dave ve Vickers, MMP tedavisinde azotiprinin steroidler ile birlikte kullanımının hastalığın kontrolünü sağlamada etkin olduğunu bildirmişlerdir.²² Tauber ve ark. 1991 yılında yayımladıkları çalışmalarında oküler MMP'nin kontrol altına alınmasında immünosupresif tedavinin etkili olduğunu, hafif ve orta dereceli vakalarda tek başına dapson tedavisinin çoğu olguda (%93) remisyonu neden olduğunu bildirmişlerdir.²³ Siste-

mik olarak gerek kortikosteroidlerin gerekse immünosupresiflerin kullanımı birçok yan etkiye neden olmaktadır, tedavi zahmetlidir ve tedaviye rağmen körlükle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

Tedavi protokolü hastalığın yüksek veya düşük risk grubunda yer almasına göre değişmektedir. Sadece oral lezyonları olan hastalar düşük risk grubundadır.²⁰ Bu hastalarda yüksek etkili topikal kortikosteroidler ile tedaviye başlanır, ancak genellikle bu tedavi yetersiz kalır ve sistemik kortikosteroid tedavisine geçilir.⁶ Sıklıkla prednizon günde 1-1,5 mg/kg verilir.¹⁵ Kortikosteroidle dirençli olan hastalarda ise dapson veya tetrasiklin ile nikotinamid kombinasyonu tercih edilebilir. Yüksek risk grubundaki hastalarda; siklofosamid, azatioprin ve metotreksat sistemik kortikosteroid ile kombine edilerek kullanılır.⁶ Ahmed ve Colon 2001 yılında yayımladıkları çalışmada, intravenöz immünglobulin ile tedavi ettikleri sekiz oral pemfigoid hastasında olumlu klinik sonuçlar ile hastalığı kontrol altına aldıklarını bildirmişlerdir.²⁴ Sami ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmada, beslenmelerini engelleyecek derecede oral lezyonları olan yedi hastada intravenöz immünglobulin ile yaptıkları tedavi sonucunda oral kavitedeki lezyonların tamamen kaybolduğunu ve herhangi başka bir mukozal tutulum olmadığını belirtmişlerdir.²⁵ Bildirdiğimiz olgularda sadece oral mukoza tutulumu görülmüş ve hastaların tedavileri düşük risk grubu protokolüne uygun yapılmıştır. Sistemik kortikosteroid ile tedavi edilen hastaların yapılan kontrollerinde nüks görülmemiştir.

MMP olgularında oral mukozal alanlardan en çok etkilenen jinjiva olduğu için, oral hijyen optimal seviyede olmalıdır. Diş hekiminin önereceği yumuşak bir fırça ve uygun fırçalama yöntemi ile bakteri plağını azaltmak için ağrı ve kanamaya rağmen hasta rutin diş fırçalamasını yapmalıdır.⁶ Hastalığın inflamasyonunun kontrolü kortikosteroid kullanımı ile olurken, sekonder enfeksiyöz ataklar ise dental plak kontrolü ile sağlanabilir.

SONUÇ

MMP nadir görülen bir oral mukozal hastalıktır. Hastalığın erken evre bulguları özellikle jinjivada görülür ve diş hekimine ayırıcı tanıda önemli bir görev yükler.

Dental tedavileri için diş hekimine başvuran hastalarımızda dört kadran muayene ile beraber, oral mukozal dokuların (dil, ağız tabanı, bukkal mu-koza, sert ve yumuşak damak) muayenesi oral kan-ser ve otoimmün hastalıklar başta olmak üzere birçok önemli hastalığın erken teşhisini sağlar.

Erken teşhis pek çok hastalıkta olduğu gibi MMP için de prognozda belirleyicidir. Özellikle körlükle sonuçlanabilen oküler lezyonlardan korunma an-lamında önemlidir. Bu çalışmada belirtilen olguların erken teşhisi dikkatli bir klinik gözlem ile yapılmış ve bu şekilde prognozları olumlu etkilenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bagan J, Lo Muzio L, Scully C. Mucosal disease series. Number III. Mucous membrane pemphigoid. *Oral Dis* 2005;11(4):197-218.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. Immune-mediated diseases and their evaluation. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3rd ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2009. p.771-4.
3. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Immune-mediated disorders. *Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology*. 1st ed. New York: Mosby; 1997. p.254-6.
4. Greenberg MS, Glick M. Ulcerative, vesicular, and bullous lesion. In: Burket LW, Greenberg MS, Glick M, Ship JA, eds. *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. Hamilton: BC Decker; 2003. p.72-4.
5. Scully C, Muzio Lo L. Oral mucosal diseases: Mucous membrane pemphigoid. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(5):358-66.
6. Darling MR, Daley T. Blistering mucocutaneous diseases of the oral mucosa--a review: part 1. Mucous membrane pemphigoid. *J Can Dent Assoc* 2005;71(11):851-4.
7. Bruch-Gerharz D, Hertl M, Ruzicka T. Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy. *Eur J Dermatol* 2007;17(3):191-200.
8. Arisawa EA, Almeida JD, Carvalho YR, Cabral LA. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune disease: A 27-year study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(2):E94-7.
9. Ünür M, Doğan-Onur Ö. [Bullous pemphigoid]. *Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavisi*. 1. Baskı. İstanbul: Quintessence Yayıncılık; 2003. p.227-8.
10. Scully C, Carrozzo M, Gandolfo S, Puiatti P, Monteil R. Update on mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(1):56-68.
11. Ahmed AR. Use of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune blistering diseases. *Int Immunopharmacol* 2006;6(4):557-78.
12. Demathé A, Arede LT, Miyahara GI. Mucous membrane pemphigoid in HIV patient: a case report. *Cases J* 2008;1(1):345.
13. Sadler E, Lazarova Z, Sarasombath P, Yancey KB. A widening perspective regarding the relationship between anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and cancer. *J Dermatol Sci* 2007;47(1):1-7.
14. Azizlerli G, Polat-Ekinci A, Topkarcı Z, Tam-bay E, Ötkür B, Rifaioğlu E, et al. [Recent developments, reforms, selected summaries from world literature in bullous diseases]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1(4):73-82.
15. Neff AG, Turner M, Mutasim DF. Treatment strategies in mucous membrane pemphigoid. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(3):617-26.
16. Cheng YS, Rees TD, Wright JM, Plemons JM. Childhood oral pemphigoid: a case report and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2001;30(6):372-7.
17. Mostafa MI, Hassib NF, Nemat AH. Oral mucous membrane pemphigoid in a 6-year-old boy: diagnosis, treatment and 4 years follow-up. *Int J Paediatr Dent* 2010;20(1):76-9.
18. Canizares MJ, Smith DI, Conners MS, Maver-ick KJ, Heffernan MP. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etaner-cept in 3 patients. *Arch Dermatol* 2006; 142(11):1457-61.
19. Müller LC, Salzer GM. Stenosis of left main-stem bronchus in a case of cicatricial pemphigoid. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2(4):284-6.
20. Ojha J, Bhattacharyya I, Stewart C, Katz J. Ci-catricial pemphigoid with severe gingival and laryngeal involvement in an 18-year-old fe-male. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(3):363-7.
21. Akova YA, Sungur A, Aslan BS, Duman S. [Ocular cicatricial pemphigoid: immuno-histopathological diagnosis and immunosup-pressive therapy]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1994;3(3):200-4.
22. Dave VK, Vickers CF. Azathioprine in the treatment of muco-cutaneous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1974;90(2):183-6.
23. Tauber J, Sainz de la Maza M, Foster CS. Systemic chemotherapy for ocular ci-catricial pemphigoid. *Cornea* 1991;10(3):185-95.
24. Ahmed AR, Colón JE. Comparison between intravenous immunoglobulin and conventional immunosuppressive therapy regimens in pa-tients with severe oral pemphigoid: effects on disease progression in patients nonresponsive to dapsone therapy. *Arch Dermatol* 2001; 137(9):1181-9.
25. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Treatment of oral pemphigoid with intravenous im-munoglobulin as monotherapy. Long-term fol-low-up: influence of treatment on antibody titres to human alpha6 integrin. *Clin Exp Im-munol* 2002;129(3):533-40.