



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**BÜLLÖZ PEMFIGOİD HASTALARINDA TEDAVİ
ÖNCESİ VE TEDAVİ SIRASINDA YENİ OLUŞAN
BÜL SIVISI İÇERİĞİNDE VE SERUMDA
SİTOKİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
TEDAVİ YANITI İLE KORELASYONU**

Dr. Mahmut Can Koska

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ağustos, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**BÜLLÖZ PEMFİGOİD HASTALARINDA TEDAVİ
ÖNCESİ VE TEDAVİ SIRASINDA YENİ OLUŞAN
BÜL SIVISI İÇERİĞİNDE VE SERUMDA
SİTOKİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
TEDAVİ YANITI İLE KORELASYONU**

Dr. Mahmut Can Koska
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel

İSTANBUL
Ağustos, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'nde asistan hekim olan Mahmut Can KOSKA'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "BÜLLÖZ PEMFİGOİD HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SIRASINDA YENİ OLUŞAN BÜLLÖZ SIVISI İÇERİĞİNDE VE SERUMDA SİTOKİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ YANITI İLE KORELASYONU" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet Salih GÜREL

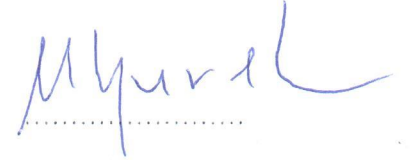
Üyeler:

Doç. Dr. Burçe CAN KURU

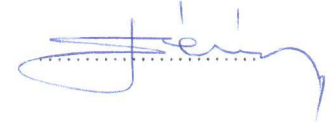
Doç. Dr. Vefa Aslı ERDEMİR

Doç. Dr. Filiz CEBECİ KAHRAMAN

İMZA







Tez Savunma Tarihi: 27/08/2019

Yazar Bildirimi

"BÜLLÖZ PEMFİGOİD HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SIRASINDA YENİ OLUŞAN BÜL SIVISI İÇERİĞİNDE VE SERUMDA SİTOKİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ YANITI İLE KORELASYONU" isimli uzmanlık tezinde Dr. Mahmut Can Koska;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları parantez içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2019

Dr. Mahmut Can Koska

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Mahmut Can Koska



Teşekkür

Uzmanlık eğitimim boyunca beni doğru ve net bilgiye yönlendiren, yeni bakış açısı, ufuk ve kapılar açan, benim için her zaman bir eğitimciden fazlası olan, beni eğiten, bana öğreten ve bu tezin hazırlanmasında bilgisini, tecrübesini ve gücünü hep arkamda hissettiğim hocam Sayın Prof.Dr. Mehmet Salih Gürel'e, bilgisine ve akademik bakış açısına her zaman için çok güvendiğim hocalarım Prof. Dr. Necmettin Akdeniz'e ve Doç.Dr. Ayşe Serap Karadağ'a, beraber çalıştığımız dönemde disiplinli çalışma düzeni ve klinik yaklaşımıyla bana çok şey katan Sayın Prof.Dr. Mukaddes Kavala'ya, düzeni, çalışkanlığı, yardımseverliği ile kendime her zaman örnek alacağım Uzm. Dr. Burak Tekin'e, uzmanlık eğitimim sürecimde çalışma ve eğitim alma fırsatı bulduğum Sayın Doç. Dr. İlkin Zindancı'ya, Sayın Doç. Dr. Zafer Türkoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Burçe Can Kuru'ya, Sayın Doç.Dr. Vefa Aslı Erdemir'e, Sayın Doç. Dr. Filiz Cebeci Kahraman'a, Sayın Uzm. Dr. Tuğba Kevser Uzunçakmak'a ve Sayın Uzm. Dr. Melek Aslan Kayıran'a; her zaman yanımda olan Aileme; hem tezim hem asistanlığım boyunca büyük ve eşsiz yardımları olan Dr. Hayriye Erman'a; bana her anlamda büyük desteği ve yardımı olan, benim için çok değerli olup hep öyle kalacak olan Dr. İlknur Özcan'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mahmut Can Koska
cankoska90@gmail.com

İçindekiler

Tablo Listesi	vi
Şekil Listesi	viii
Kısaltmalar	ix
Özet	x
Özet (İngilizce)	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım ve Tarihçe	3
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Patogenez	4
2.3.1 Dermoepidermal Bileşke	6
2.3.2 Büllöz Pemfigoid'de BP180 ve BP230'un rolü	6
2.3.3 HLA Gen Mutasyonları.....	8
2.3.4 Antijen Saçılma Fenomeni.....	8
2.3.5 Tetikleyici Faktörler	8
2.3.6 Bül Oluşum Mekanizması	8
2.3.6.1 Kompleman Aktivasyonu.....	9
2.3.6.2 Mast Hücre Degradasyonu	10
2.3.6.3 Hücrel İmmünite	10
2.3.6.4 Sitokinler	11
2.3.6.5 Serum, Lezyonel Doku ve Bül Sıvısının Özellikleri	11
2.4 Klinik Özellikler	14
2.4.1 Pre-büllöz evre	14
2.4.2 Büllöz Evre	15
2.4.3.Klinik Formlar	15
2.4.3.1 Nonbüllöz Büllöz Pemfigoid	15
2.4.3.2 Anüler Eritem benzeri Pemfigoid	15
2.4.3.3 Eritema Multiforme Benzeri Pemfigoid.....	16
2.4.3.4 Veziküler Pemfigoid.....	16
2.4.3.5 Dishidriziform Pemfigoid	16
2.4.3.6 Pemfigoid Ekskoriye.....	16
2.4.3.7 Pemfigoid İnsipiens	16
2.4.3.8 Pemfigoid Nodularis	16
2.4.3.9 Pemfigoid Vejetans	17
2.4.3.10 Lokalize Pemfigoid.....	17
2.4.3.11 Liken Planus Pemfigoides.....	18
2.4.3.12 Eritrodermik Pemfigoid	18
2.4.3.13 İlaça bağlı Pemfigoid.....	18
2.4.3.14 Çocukluk Çağının Büllöz Pemfigoidi	19
2.4.3.15 Brunsting-Perry tip Pemfigoid	19
2.4.3.16 Vulvar Pemfigoid	19
2.4.3.17 Pemfigoid Gestasyones	19
2.4.3.18 Anti-p200 Pemfigoidi	20
2.4.3.19 Anti-p105 Pemfigoidi	20
2.5 Eşlik Eden Komorbiditeler ve Diğer Hastalıklar	20
2.6 Tanı Araçları	21
2.6.1 Histopatolojik Özellikler	21
2.6.2 Direkt İmmüno Floresan	22
2.6.3 Tuzla Ayrıtılmış Direkt İmmüno Floresan İnceleme	23
2.6.4 Tip 4 Kollajen ile İmmünohistokimyasal İnceleme.....	23
2.6.5 Elektron Mikroskopi/İmmünoelektron Mikroskopi	23
2.6.6 İndirekt İmmüno Floresan İnceleme (İİF)	23
2.6.7 Tuzla Ayrıştırılmış İndirekt İmmüno Floresan İnceleme	24

İçindekiler

2.6.8 Serumda antikor düzeyinin ELISA ile belirlenmesi	24
2.6.9 İmmünoblot ve İmmünopresipitasyon testleri.....	26
2.6.10 Spesifik antijenlerin elimine edildiği biyopsi örnekleri ile yapılan İF inceleme	26
2.7 Ayırıcı Tanı	27
2.8 Tanı Kriterleri	27
2.9 Klinik Şiddetin Değerlendirilmesi	28
2.10. Tedavi	29
2.10.1 Lokalize BP	29
2.10.2 Hafif şiddetli BP	29
2.10.3 Orta ve çok şiddetli BP	29
2.11 Prognoz	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Amaç	32
3.2. Hastalar.....	32
3.2.1 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri.....	32
3.2.2 Demografi ve Klinik Özellikler	33
3.2.2.1 Hastaların Hafif-Orta-Şiddetli Olarak Klinik Şiddetlerinin Tanımlanması.....	33
3.2.2.2 Hastaların Tedaviye Yanıt Durumunun Tanımlanması	33
3.2.2.3 Klinik Relaps Durumunun Tanımlanması	33
3.3 Numune Toplama Yöntemi.....	34
3.4 Kan Serumlarında ve Bül Sıvılarında Anti-BP180-NC16A Antikorlarının, EKP, TNF- α Değerlerinin Araştırılması.....	34
3.5 Tedavi Öncesi ve Sonrasında Bül Sıvısı ve Serum Analizi.....	35
3.6 Araştırmada Kullanılan İstatistik Yöntemleri	36
4. BULGULAR	37
4.1 Hasta Sayısı ve Gruplar	37
4.2 Tedavi Öncesi Bül Sıvısı ve Serumda Sitokin ve Antikor Değerleri.....	40
4.2.1 Bül Sıvısında ve Serumda TNF- α Değerleri	40
4.2.2 Bül Sıvısı ve Serumda EKP Değerleri	41
4.2.3 Bül Sıvısında ve Serumda BP180-NC16A Antikorlarının Değerleri 41	
4.2.4 Tedavi Yanıtına Göre Bül Sıvısında ve Serumda TNF- α , EKP, BP180-NC16A Antikorlarının Değerleri	42
4.2.5 Relaps Görülmesine Göre Bül Sıvısında ve Serumda TNF- α , EKP, BP180-NC16A Antikorlarının Değerleri	42
4.3 Gruplarda Tedavi Öncesinde ve Altında Oluşan Bül Sıvısında ve Serumda Sitokinlerin ve Antikorların Değerlerindeki Değişiklikler.....	43
4.3.1 Tedavi Öncesi ve Altında Oluşan Bül Sıvılarında ve Serumda TNF- α Değerleri.....	43
4.3.2 Tedavi Öncesi ve Altında Oluşan Bül Sıvılarında ve Serumda EKP Değerleri.....	44
4.3.3 Tedavi Öncesi ve Altında Oluşan Bül Sıvılarında ve Serumda BP180-NC16A Değerleri.....	45
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	48
Kaynaklar	51
BPDAI skorumla sisteminin formları	62
Etik Kurul Onay Formu	64

Tablo Listesi

Tablo 3.1: BP olgularının klinik şiddetlerin değerlendirilmesi	33
Tablo 4.1: Olguların erkek-kadın sayıları, yüzdeleri, yaşların ve ortalama şikayet sürelerinin ortalamaları, en az-en çok ve medyan değerleri	37
Tablo 4.2: Lezyonların lokalizasyonu.....	38
Tablo 4.3: BP Hastalarının hastalık şiddeti sayıları ve yüzdeleri ile şiddete göre vücut yüzey alanı tutulum yüzdesi (VYA), BPDAl ile BPDAl-SKAR skorları	38
Tablo 4.4: Olgularda tedavi başladıktan sonraki günlere göre lezyon çıkışları .	39
Tablo 4.5: BP hastalarının tedavi öncesi kaşıntı vizüel analog skorları. (hafta ve ay skorları olguların ilk başvurusundan önceki dönemdeki hafta ve ay ortalamalarıdır)	39
Tablo 4.6: BP Hastaların remisyon sayıları ile yüzdeleri	39
Tablo 4.7: Relaps görülen 6 ve Remisyonunda kalan 7 BP olgusunun minimal veya normal dozda takip edilen olgu sayısı ile ortalama toplam takip günleri, tedavi sonrası lezyonsuz takip günleri, Relaps görülen tedavi günleri.....	40
Tablo 4.8: Hastalık şiddetleri arasında bül sıvısı ve serumda TNF- α değerleri .	40
Tablo 4.9: Hastalık şiddetleri arasında bül sıvısı ve serumda EKP değerleri	41
Tablo 4.10: Hastalık şiddetleri arasında bül sıvısı ve serumda BP180-NC16A değerleri.....	41
Tablo 4.11: Tam Remisyon, tedaviye yanıtız olgu grupları arasında bül sıvılarındaki ve serumlarındaki TNF- α , EKP, BP180-NC16A değerleri ve analizi.....	42
Tablo 4.12: Relaps görülen ve görülmeyen olgu grupları arasında bül sıvılarındaki ve serumlarındaki TNF- α , EKP, BP180-NC16A değerleri ve analizi	43

Tablo 4.13: Tüm olguların ve remisyon yanıtına göre olguların tedavi öncesi ile birinci hafta değerleri ve analiz sonucu. Analize tedavi öncesi ve birinci hafta değerleri ölçülebilen olgular dahil edilmiş olup değerler bu olguların sonucudur 46

Tablo 4.14: Tüm olguların ve remisyon yanıtına göre olguların tedavi öncesi ile ikinci hafta değerleri ve analiz sonucu. Analize tedavi öncesi ve ikinci hafta değerleri ölçülebilen olgular dahil edilmiş olup değerler bu olguların sonucudur 46

Tablo 4.15: Tüm olguların ve remisyon yanıtına göre olguların birinci hafta ile ikinci hafta değerleri ve analiz sonucu. Analize birinci hafta ve ikinci hafta değerleri ölçülebilen olgular dahil edilmiş olup değerler bu olguların sonucudur 47

Şekil Listesi

- Şekil 2.1: BP180 proteini ve NC16A kısmınının detaylı şeması. NC16A bölümünün 5 parçası ve aminoasit sıraları ile MCW kodları verilmiştir. En sol altta insanlardaki, sağ altta farelerdeki antikorların hedef aminoasit dizi aralıkları gösterilmiştir..... 5
- Şekil 2.2: Dermoepidermal bileşkenin elektron mikroskopik görüntüsü. HD: Hemidesmozom. LL: Lamina Lusida, LD: Lamina Densa, SLD: Sublamina densa 5
- Şekil 2.3: Dermoepidermal bileşkenin şematik yapısı. Şemada Hemidesmozomlar (HD), Lamina Lusida (LL), Lamina Densa, Sublamina Densa ve bu bölgedeki yapısal proteinler görülmektedir 6

Kısaltmalar

BP	Büllöz Pemfigoid
MMP	Müköz Membran Pemfigoidi
EEB	Edinsel Epidermolizis Bülloza
DEB	Dermoepidermal bileşke
BPAG	Büllöz Pemfigoid antijeni
NC	Non-kollajenöz
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
EKP	Eozinofil Katyonik Protein
MPO	Miyeloperoksidaz
pg	Pikogram
ml	Mililitre
M	Molar
Ig	İmmüoglobülin
LL	Lamina Lusida
LD	Lamina Densa
SLD	Sublamina Densa
Ark.	Arkadaşları
VP	Veziküler Pemfigoid
PE	Pemfigoid Ekskoriye
Pİ	Pemfigoid İnsipiens
PN	Pemfigoid Nodularis
PV	Pemfigoid Vejetans
LP	Lokalize Pemfigoid
LPP	Liken Planus Pemfigoides
BLP	Büllöz Liken Planus
EP	Eritrodermik Pemfigoid
İP	İlacı bağı Pemfigoid
PG	Pemfigoid Gestasyones
ELISA	Enzim ilişkili immünosorbant ölçümü
WT	“Wild-type”
DİF	Direkt immünofloresan inceleme
İİF	İndirekt immünofloresan inceleme
EM	Elektron mikroskopi
NaCl	Sodyum Klorür
İB	İmmünoblot
İP	İmmünopresipitasyon
kDa	Kilodalton
VAS	Vizüel Analog Skor
VYA	Vücut Yüzey Alanı
BPDAI	Büllöz Pemfigoid hastalık aktivite indeksi
ABSIS	Oto-immün büllü hastalık deri tutulumu skoru

Özet

BÜLLÖZ PEMFIGOİD HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SIRASINDA YENİ OLUŞAN BÜL SIVISI İÇERİĞİNDE VE SERUMDA SİTOKİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ YANITI İLE KORELASYONU

Amaç: Büllöz Pemfigoid (BP); kronik, kaşıntılı, ürtikeryal ve ekzematöz plakların eşlik ettiği, BP180(BPAG2) ve BP230(BPAG1) antijenlerinin hedef alındığı, oto-immün, subepidermal vezikülobüllöz bir hastalıktır. Sitokinlerin bül sıvısında hem hasta serumuna hem de kontrol grubunda oluşturulan emme bül sıvılarına göre yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada tedavi öncesi ve tedavi altında ortaya çıkan bül sıvılarında ve serumda tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), eozinofilik katyonik protein (EKP) ve BP180-NC16A antikor seviyelerinin analizi amaçlandı.

Yöntem: Klinik, histopatolojik, immunofloresan bulgularıyla BP tanısı konulan ve ELISA ile doğrulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalardan tedavi öncesinde ve sonrasında ilk hafta ve ikinci hafta içinde kan serumu ve bül sıvısı örnekleri alındı. Serum ve bül sıvılarında EKP, TNF- α ve BP180-NC16A IgG antikorları ölçüldü. BP olguları BPDAI, VYA ve günlük lezyon çıkışına göre klinik olarak hafif, orta, çok şiddetli olarak sınıflandırıldı. Ayrıca tedaviye yanıt verip vermediğine ve relaps durumuna göre de ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 21 BP olgusunun 7'si erkek 14'ü kadın, yaş ortalaması 78 idi. Klinik olarak olguların 6'sı hafif, 6'sı orta ve 9'u çok şiddetli olarak belirlendi. On dokuz olgu tam remisyon ve bir olgu da tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi, 1 olgu sistemik hastalıklardan dolayı hastanede yaşamını kaybetti. Bir aydan uzun takibi yapılabilen 13 olgudan 6 sında relaps gelişti. Çok şiddetli olgularda hafif olanlara göre serumda BP180-NC16A antikoru seviyelerinde anlamlı yükseklik saptandı ($p=0,028$; post-hoc test $p=0,08$). Ayrıca tüm olgularda tedaviden önce bül sıvısı ile serum BP180-NC16A antikoru düzeylerinde anlamlı ve güçlü korelasyon saptandı ($r=0,964$; $p=0,01$). Hastalık şiddetleri ile EKP ve TNF- α arasında anlamlı fark görülmedi. Tedavi yanıtı veya relaps görülmesine göre bül sıvısı ve serum örnekleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Tedavi öncesi ve tedavi altında alınan bül sıvısı ve serumda ölçülen TNF- α , EKP, BP180-NC16A antikor düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çok şiddetli BP olgularında klinik olarak daha hafif şiddetli olanlara göre serum BP180-NC16A antikor seviyelerinde anlamlı yükseklik saptanması, antikor seviyelerinin hastalık şiddetini yansıtabileceğini düşündürülebilir. Tedavi yanıtına göre ve relaps görülmesine göre gruplar arasında tedavi öncesi alınan bül sıvısı ve serum örneklerinde TNF- α , EKP ve BP180-NC16A antikor seviyeleri ile anlamlı bir ilişki ortaya konulamadı, bu nedenle bu parametrelerin tedavi etkinliğini öngörmek bakımından yetersiz kalacağı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Büllöz Pemfigoid, Bül sıvısı, Tümör Nekrozis Faktör-alfa, Eozinofil Katyonik Protein, BP180 antikoru

Abstract

EVALUATION OF CYTOKINES AND IMMUNOGLOBULINS IN SERUM AND BLISTER FLUIDS APPEARED BEFORE TREATMENT AND SUBSEQUENTLY UNDER TREATMENT IN BULLOUS PEMPHIGOID

Aim: Bullous Pemphigoid (BP) is a chronic, auto-immune, subepidermal, vesiculobullous disorder characterized with pruritus, urticarial and eczematous plaques in which BP180(BPAG2) and BP230(BPAG1) are main antigenic targets. It is shown that many cytokines increased in blister fluids, compared to patient serum and suction blister fluids of control group. In this study we aimed to investigate and compare levels of TNF- α , Eosinophil Cationic Protein (ECP), BP180-NC16A antibodies in serum and blister fluids that obtained before and under therapy.

Methods: We included BP Patients whose diagnosis were confirmed by clinical, histopathological and immunoflorescent findings and supported by serological tests. We obtained samples of blister fluids and blood serum at initiation, first week, second week of treatment. We studied ECP, TNF- α , BP180-NC16A antibodies in blister fluids and serum. We grouped our patients as mild, moderate, severe according to BPDAI, Body Surface Area, number of appearance of lesions in a day. Also patients were grouped according to occurrence of relapse.

Results: 21 Bullous Pemphigoid patients were included to study. Seven of them were male, 14 of them were female and their mean age was 78,4. According to severity 6 patients were mild, 9 were moderate and 9 were severe. Fifteen were in complete remission, 4 were in partial remission, 1 was non-responder and 1 patient couldn't been followed because he died in hospital due to systemic conditions. Thirteen patients were followed-up more than 1 month, 6 were relapsed. We observed statistically significant higher levels of serum BP180-NC16A in severe patients compared to mild patients ($p=0,028$; post-hoc test $p=0,08$). Also we observed significant and strong correlation among blister fluid and serum BP180-NC16A levels ($r=0,964$; $p=0,01$). We didn't observe significant different ECP and TNF- α levels among severity groups. No significant difference were observed in TNF- α , ECP, BP180-NC16A levels according to treatment respond and occurrence of relapse. We couldn't find significant difference among blister fluids and serum samples that were obtained before and under therapy.

Conclusion: Higher serum BP180 antibody levels in severe patients suggest serum BP180-NC16 may reflect disease severity. No significant changes in pre-treatment blister fluids and serum according to remission respond and relapse suggest these samples aren't useful in treatment follow-up and predicting relapse at initiation. Also we didn't observe significant changes in samples obtained before and under treatment. It seems that these parameters aren't useful in treatment follow-up and predicting respond to treatment.

Key Words: Bullous Pemphigoid, Blister Fluid, Tumor Necrosis Factor-alpha, Eosinophil Cationic Protein, BP180 antibody

GİRİŞ ve AMAÇ

Büllöz Pemfigoid (BP); kronik, kaşıntılı, ürtikeryal ve ekzematize plakların eşlik ettiği oto-immün, subepidermal vezikülobüllöz bir hastalıktır. Oto-antikorların antijenlere bağlanması sonrası komplemanın yolaklarının aktivasyonu semptomların ve lezyonların ortaya çıkması için şarttır(1-4). Bazal membrandaki hemidesmozomları oluşturan BP180(BPAG2) ve BP230(BPAG1) molekülleri ana antijenik hedeflerdir. Özellikle BP180'nin non-kollajenöz 16A bölümüne karşı gelişen çoğunlukla IgG1 ve IgG4 tipinde olan IgG antikorları ve daha az titrelerde IgE ve IgA antikorları patogeneizde sorumludur(2,5). BP lezyonlarının gelişmesinde antikorların antijenlere bağlanmasından sonra klasik yoldan kompleman aktivasyonu, özellikle eozinofiller başta olmak üzere enflamatuvar hücre göçü, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 1, 4, 5, 13, transforming growth faktör-beta, eozinofil katyonik protein (EKP) başta olmak üzere sitokinlerin salgılanması, koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ve enflamatuvar hücrelerden salgılanan matriks metalloproteinaz-9 ve nötrofil elastaz başta olmak üzere proteinazların salgılanması gereklidir(2,3,5-9).

Büllöz pemfigoid'in klinik olarak farklı varyantları vardır. Klasik BP öncelikle kaşıntı, ürtikeryal, ekzematize plaklar ile başlar, sonrasında özellikle fleksural bölgelerde gergin, berrak büller klinik tabloya eklenir(1,3). Histopatolojik olarak erken lezyonlarda eozinofilik spongiyoz ve dermiste eozinofillerin de eşlik ettiği mikst enflamatuvar infiltrat görülür. Sonrasında subepidermal ayrışma klinik büllerin mikroskopik bulgusu olarak tabloya eklenir(1-3). Tanı klinik, histopatolojik bulgular ile direkt immünofloresan (DİF) yöntemle deride kompleman ve sorumlu immunoglobülinlerin

birikiminin ve ELISA metoduyla serumda BP180-NC16A antikorların saptanmasıyla konur(10).

Büllöz pemfigoid tanılı hastaların bül sıvılarının içeriği 1970'li yıllardan bu yana çalışılmaktadır. Bu çalışmalarda pekçok sitokinler, hücre tipleri, antikolar ve diğer proteinler araştırılmıştır. Bu maddelerin genellikle serumda da kontrol gruplarına göre yükseldiği ve bu maddelerin serumdan bül sıvısına, bül sıvısından da seruma geçebildiği ve bu geçiş miktarlarının maddelerin moleküler ağırlıklarına göre de farklılıklar gösterdiği bulunmuştur(11). Bül sıvısında özellikle fibrinojen, D-dimer, EKP, TNF- α , BP 180-NC16A antikoları düzeylerinin tedavi öncesi hem serum hem de bül sıvısında sağlıklı insanların serumuna ve yapay olarak oluşturulmuş emme bül sıvılarına göre yüksek olduğu saptanmıştır(6,11-18). Yine bu maddelerin hasta serum seviyelerinin hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra başlangıca göre belirgin olarak azaldığı görülmüştür.

Çalışmamızın amacı tedavi öncesinde ve altındayken bül içeriklerini serum değerleriyle karşılaştırmak ve oluşan değişikliklerin hastalık aktivitesi ve tedavi etkinliği ile olan ilişkisini araştırmaktır. Bu nedenle TNF- α , EKP ve BP180-NC16A antikolarının hem bül sıvısında hem de serumdaki seviyelerini inceleyip tanı, tedavi etkinliğinin belirlenmesinin yararlı olup olmayacağını ortaya konulmaya çalışılacaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Büllöz pemfigoid (BP) ve pemfigoid grubu hastalıklar 1950'lerden önce kronik, persistan, büllü hastalıkların tamamını kapsayan pemfigus grubu içinde değerlendiriliyordu. Lever 1954 yılında ilk kez subepidermal ayrışma ile seyreden, yaşlılarda görülen, kaşıntıyla seyreden büllöz pemfigoidi, pemfigoid ismiyle pemfigus vulgarisden ayırmıştır. Bundan 10 yıl sonra Jordon ve ark. serumda ve dokuda dermoepidermal bölgede birikmiş antikorları saptamışlardır(3,19).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Büllöz pemfigoid ağırlıklı olarak yaşlılarda görülen nadir bir hastalık olup Avrupa ülkelerinde en sık görülen oto-immün büllöz hastalıktır(20-22). Ülkemizde ise Pemfigus Vulgaris'den sonra ikinci sıklıkta görülmektedir(23). Yapılan çalışmalarda yıllık yeni hasta sayısı milyonda 2,4-23 olarak bildirilmiştir(24). Ayrıca aynı bölgelerde yapılan eski ve yeni çalışmalar kıyaslandığında BP insidansında 1,9 kat ile 4,7 kat arasında artış söz konusudur(25). Büllöz Pemfigoid'in 90 yaşının üzerinde görülme insidansı 60 yaş altındaki görülme insidansından 300 kat daha fazladır. 80 yaşın üzerinde bildirilen insidans 180-507/milyon/yıl arasında değişmektedir. Hastalıkta bildirilen yaş ortalaması 60 ve 70 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda oran değişmekle birlikte kadınlarda 1-5 kat daha sık görülmektedir, 75 yaşın üzerindeki hasta popülasyonunda ise erkeklerde daha sık görüldüğü gösterilmiştir.(25,26).

En yüksek sıklık İsveç ve Birleşik Krallık'tan sırasıyla yılda 71/milyon ve 42,8/milyon, en düşük sıklık Romanya'dan yılda 2,5/milyon olarak

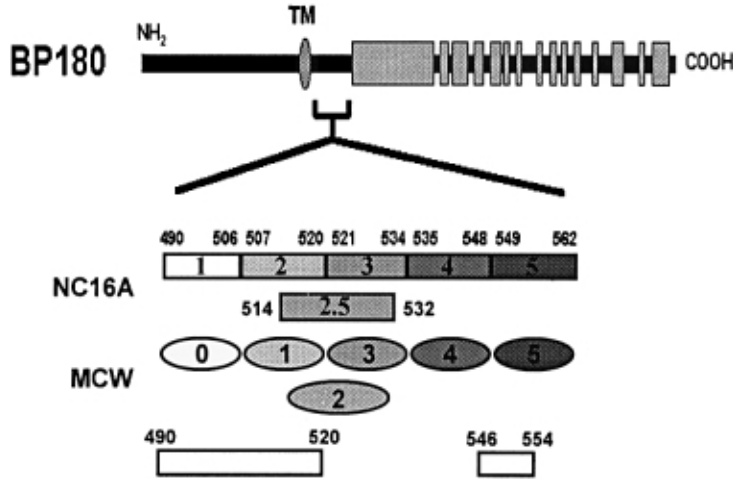
bildirilmiştir(24,27-29). Thorslund ve ark. İsveç'ten tüm ülkeyi ve 2005-2012 yılları arasındaki kayıtları kapsayan retrospektif çalışmalarında insidansı 71/milyon/yıl olarak bildirmişlerdir, bu çalışmada kadın/erkek oranı 1,2 bulunmuş, kadınlarda insidans daha yüksek saptanmıştır. Ek olarak ortalama tanı yaşı 78,9 olarak bildirilmiştir ve özellikle 80 yaş ve üzerinde insidans'ta belirgin artış saptanmıştır(29). Langan ve ark. (2008) tarafından Birleşik Krallık'tan bildirilen bir çalışmada 10 yıllık kayıtlar taranmış ve 869 hasta incelenmiş; ortalama yaş 91, median yaş 80, Kadın/Erkek oranı %61 olarak bildirilmiştir. Ayrıca insidans'ta her yıl ortalama %17 artış, çalışma süresince 4,4 kat artış saptanmıştır(27). Bertram ve ark. (2009) yaptıkları 1 yıllık prospektif bir çalışmada BP'yi en sık oto-immün subepidermal büllü hastalık olarak saptayıp insidansını 13,4/milyon/yıl olarak bildirmişlerdir. Joly ve ark. (2012) yaptıkları çok merkezli çalışmada BP'in insidansını 21,7/milyon/yıl olarak saptamışlar ve eski çalışmalarla kıyaslandığında insidansından belirgin artış saptamışlardır. Yine önceki çalışmalarla uyumlu şekilde yaş ile birlikte insidans'ta belirgin artış bildirilmiştir(30). İnsidans'taki bu artışın bir sebebinin tanı araçlarının gelişmesi ve yaygınlaşması olarak düşünülmüştür(22).

Ülkemizde ise Uzun ve ark. (2006) yaptıkları 6 yıllık kayıtları kapsayan çok merkezli çalışmada yıllık insidansı milyonda 0,047 olarak bildirmişlerdir. Ortalama yaşı 64, kadın/erkek oranını 1,47 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada BP'nin Pemfigus Vulgaris'den daha nadir görüldüğü ve yeni tanı alma oranlarını 1/5,1 olarak bildirmişlerdir(23).

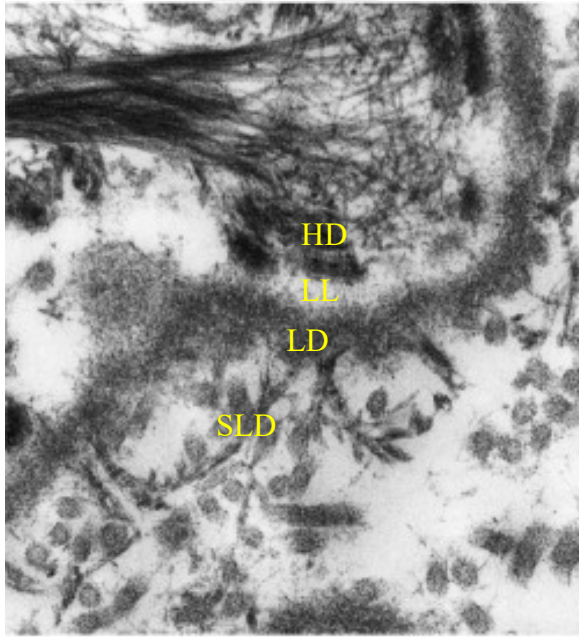
Sonuç olarak BP'in insidansı çalışmalarda ve farklı coğrafik bölgelerde değişkenlik göstermektedir ve son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. Hastalık kadınlarda erkeklere göre biraz daha sık gözükmemektedir, 60 yaş altı ve 80 yaş üzerindeki gruplarda erkeklerin biraz daha sık olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. BP ileri yaşın hastalığı olup, yaşla birlikte giderek sıklığı da artmaktadır.

2.3 PATOGENEZ

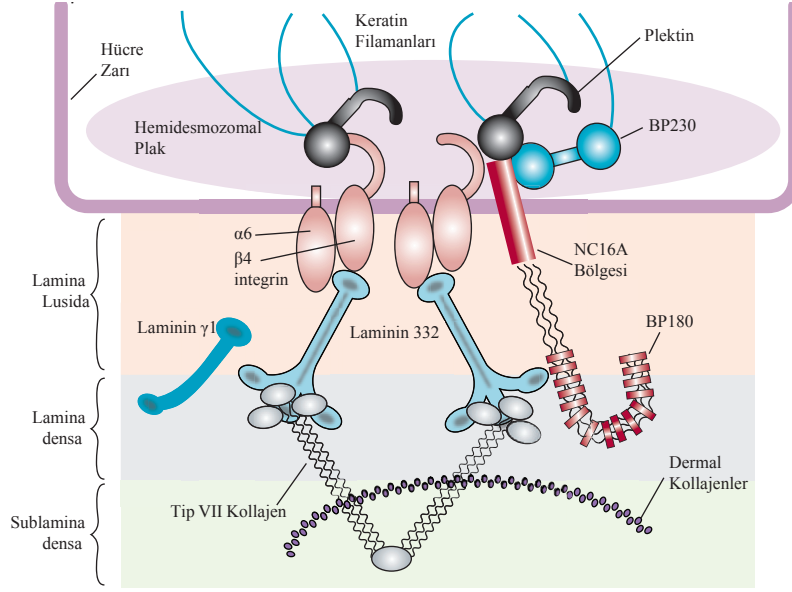
Büllöz pemfigoidde ayrışma temel olarak lamina lusida düzeyinde olmaktadır. Lamina lusida, diğer adıyla "locus resistanciae minoris", bazal membranın daha zayıf, mikrofibrillerden oluşan kısmıdır. Bu bölge hem patogeneze esas olarak sorumlu olan oto-antikorların hedefindeki BP180 molekülünün NC16A kısmının da bulunduğu alandır (Şekil 2.1) hem de enflamatuvar süreçte salgılanan katalitik enzimlerin bu bölgedeki protein yapıları yıkabilmesi daha kolaydır(3,31). Dermoepidermal bileşkenin bu bölgesindeki ayrışma BP'in patogenenezinin temelini oluşturmaktadır(32-34).



Şekil 2.1: BP180 proteini ve NC16A kısmının detaylı şeması. NC16A bölümünün 5 parçası ve aminoasit sıraları ile MCW kodları verilmiştir. En sol altta insanlardaki, sağ altta farelerdeki antikörlerin hedef aminoasit dizi aralıkları gösterilmiştir(35).



Şekil 2.2: Dermoepidermal bileşkenin elektron mikroskopik görüntüsü. HD: Hemidesmozom. LL: Lamina Lusida, LD: Lamina Densa, SLD: Sublamina densa(36).



Şekil 2.3: Dermoepidermal bileşkenin şematik yapısı. Şemada Hemidesmozomlar (HD), Lamina Lusida (LL), Lamina Densa, Sublamina Densa ve bu bölgedeki yapısal proteinler görülmektedir(3).

2.3.1 Dermoepidermal bileşke

Dermoepidermal bileşke temel olarak lamina lusida, lamina densa ve sublamina densa kısımlarından oluşur(3,36) (Şekil 2,2, 2,3).

Lamina Lusida (LL): Bu bölge dermoepidermal bileşkenin en zayıf kısmı olup $\alpha6\beta4$ integrin ile, BP180 proteinlerinin ekstraselüler kısımlarını içerir. BP180, 180 Kda moleküler ağırlığa sahip, yaklaşık 1500 aminoasit dizisinden oluşan, hemidesmozonların yapısında da bulunan bir glikoproteindir. İntraselüler, transmembran ve ekstraselüler kısımlardan oluşur. İntraselüler kısmı hücre içinde plak proteinlerle ara filamanlar olan keratin'lere bağlanırken (başta keratin 5 ve 14), ekstraselüler, 15 kollajenöz ve 16 non-kollajenöz bölgeye sahip kısmı lamina lusida boyunca ilerler ve lamina densa'ya ulaşır. Burada distal ucu kıvrılarak baston sapı benzeri bir görüntü oluşturur ve lamina lusida'ya geri gelir. Laminin 5'e bağlanarak dermoepidermal bileşkeye bağlanır. $\alpha6\beta4$ integrin'de lamina lusida boyunca ilerleyip Laminin 5'e bağlanır ve hemidesmozomal plağın stabilizasyonuna katkı sağlar(3).

Lamina Densa (LD): Bu bölge elektron yoğun bölge olup bazal membranın stabilizasyonu ve iskeletinin oluşturulmasında önemli rol oynar. Tip 4 kollajen, Laminin 5, 6, perlekan buranın temel maddeleridir(3).

Sublamina Densa (SLD): Lamina fibroretiküleris olarak da adlandırılan bu bölge Tip 7 kollajenin (ankoring fibriller) ağırlıkta olduğu bölgedir. Tip 7 kollajen iki non kollajenöz ucuyla iki ayrı laminin'e bağlanır. Bağlanırken gevşek kollajenöz kısmı dermisteki tip 1 kollajenleri toplarcasına bağlanır ve dermisi bazal membrana bağlar(3).

2.3.2 Büllöz Pemfigoid'de BP180 ve BP230'un rolü

Büllöz Pemfigoid'de BP180'in patogenetik epitoplarna karşı gelişen oto-antikorlar patogeneze'de başlatıcı ve kilit rol oynayan esas moleküllerdir. Bu moleküllerin patogenetik etkileri ve gerekliliği BP180 proteini humanize

edilmiş hayvan deneylerinde gösterilmiştir(37). Şöyleki BP hastalarından alınan serum ve immünoglobülinler normal fare deneylerinde hastalık geliştirememiştir. Bunun üzerine BP180 antijeni humanize edilmiş fareler dizayn edilmiştir. BP180 antijeni heterozigot olarak elimine edilmiş fareler ile transgenik olarak insan BP180 proteini eksprese eden fareler eşleştirilerek humanize BP180 proteini eksprese eden fareler elde etmiştir. Bu farelere, BP olgularından elde edilen immünoglobülin serumu ve saflaştırılmış BP180 reaktif immünoglobülinler intraperitoneal olarak verilmiş hastalığın oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu farelerden alınan biyopsi örneklerinde subepidermal ayrışma, direkt immüno Floresan'da dermoepidermal bileşkede lineer IgG birikimi ve elektron mikroskopide LL'da ayrışma gözlemlenmiştir. Sonrasında bu antikora bağlanan rekombinan peptitler verilerek antikolar suprese edilmiş ve ELISA ile antikoların belirgin azaldığı izlenmiş, bu uygulamanın fareleri tedavi ettiği, hastalığı belirgin iyileştirdiği görülmüştür. Bu uygulamada herhangi bir yan etki izlenmemiştir(38).

Serum antikor titreleri tedavi yanıtı ile korele seyrederler ve antikolar hastaların %80-90'dan fazlasında saptanır. Bu antikoların niçin geliştiği henüz bilinmemekle birlikte normal popülasyonda da %10'a varan oranlarda görülebilmektedir(3,34). Hofmann ve ark. (2003) sadece kaşıntı şikayeti olan ve BP olmayan 25 yaşlı olgunun üçünde BP180-NC16A ELISA testinde 9U/L'nin üzerinde pozitif değerler saptamıştır. Bu 25 olgunun hepsinde direkt immüno Floresan ve tuzla ayrıştırılmış indirekt immüno Floresan tetkikleri negatif bulunmuştur. Bu pozitifliğin sebebi antijen saçılma fenomenine bağlanmıştır(39). Yine Hofmann ve ark. (2002) yaptıkları bir çalışmada BP180'nin ekstraselüler N-terminal ve C-terminal kısmına gelişen antikoların IgG1 ve IgG4 tipi olduğu görmüştür. Ek olarak bu çalışmada iki epitopa'da birlikte antikor geliştiren olgularda mukozal tutulumu daha sık izlenmiştir. Yine bu çalışmada BP180'nin ekstraselüler kısmının N-terminaline gelişen antikolar sıklıkla IgG1 olmakla birlikte hem IgG1 hem IgG4 gelişen hastalarda hastalığın daha ciddi ve ağır seyrettiği izlenmiştir(34). Aynı çalışmada BP180'nin ekstraselüler N-terminal ve C-terminal bölgelerine karşı sırasıyla; IgE %5 ve %3; IgA %3 ve %2 olguda antikor saptanmıştır(34). Büllöz pemfigoidli olguların %22'sinde BP180 veya BP230'a; %38'inde herhangi birine IgE antikorları olduğu saptanmıştır. Serum IgE varlığı ve titrelerindeki yükseklik daha yaygın hastalık, daha yüksek doz kortikosteroid ihtiyacı, remisyona girmek için daha uzun süre tedavi ihtiyacı ve daha ağır tedavi ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada IgG1 ve IgG4 alt antikoları baskın antikolar olarak saptanmış ve IgG4 titreleri IgE titreleri ile korele olarak saptanmıştır(40).

BP230 bir hücre içinde yerleşen bir plak protein olup hemidesmozomların yapısında bulunur(2,3). Sinir sisteminde de salgılandığından BP ve nörolojik hastalık arasındaki ilişkiyle bağlantısı olabileceği düşünülmüştür(3). Guo ve ark. (1995) BP230 proteinleri homozigot olarak elimine edilmiş farelerde yaptıkları incelemelerde; hemidesmozomal yapıların ve hücre migrasyonunun korunduğunu fakat plak yapısının kaybolduğu, hemidesmozomların hücre iskeletine bağlanamadığı ve mekanik strese direncin azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca farelerde ciddi nörolojik problemler gelişmiştir(41). BP hastalarında BP230 proteinine IgG ve IgE tipi antikolar saptanmıştır ancak proteinin hücre içinde olması ve antikoların buraya normal deride ulaşamayacak olması bu epitopa karşı gelişen antikoların büll gelişimindeki rolünü sorgulatmaktadır(2,42). Bu sebeple büll gelişimini esas

BP180 antikorlarının başlattığı ve BP230'un bunu sonradan etkilediği düşünülmektedir(42).

2.3.3 HLA Gen Mutasyonları

Bu antikorların gelişmesindeki faktörlerden birisi HLA gen mutasyonlarıdır. Toplumdan topluma fark gösterse de HLA-DQB1*03:01 gen mutasyonu en ilişkili saptanmış mutasyondur ve BP180 antijeni ile ilgili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır(43). BP'li 575 hastayı içeren bir çalışmada HLA-DQB1*03:01 normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla %49,65 ve %32,25). Aynı çalışmada bu mutasyonun negatif prediktif değerini %99,99 ve BP180 antijenine reaksiyon ile ilişkili bulmuşlardır(43). Brezilya'dan Chagury ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada HLA-DQB1*03:01, DQA1*01:03, C*17, DQA1*05:05 gen mutasyonlarını ilişkili bulmuşlardır(44). Yine Çin'den Fang ve ark. (2017) HLA-A*11:01, B*37:01, G*01:01, G*01:06, DQA1*01:05, DQA1*05:05, DQA1*05:08, DQB1*03:01, DQB1*05:01, DRB1*10:01 genlerinde polimorfizm ve HLA-DRB1*13-DQA1*05-DQB1*03 haplotipini BP'de kontrollere göre belirgin yüksek saptamışlardır(45).

2.3.4 Antijen Saçılma Fenomeni

BP180 ve BP230 antijenine reaksiyon diğer dermatolojik ve sistemik hastalıklarda da saptanmıştır. Bu antijenlere reaksiyonun bir sebebi genetik olarak yatkın kişilerde derideki daha önce karşılaşılma antijenlere duyarlanma ve merkezi sinir sistemi başta olmak üzere bu antijenlerin farklı alt tiplerinin ekspresye edildiği dokulardaki epitoplara duyarlanma ve sonrasında gelişen çapraz reaksiyon patogenez'de suçlanmaktadır. Hedef antijen'in açığa çıkması ve antijen saçılma fenomeni özellikle BP230'a da antikör gelişmesinde ve BP180 NC16A dışındaki bölgeleri dahil diğer bazı epidermal yapılara antikörler gelişmesine neden olabilir. Ayrıca liken planus pemfigoideste antijen saçılma fenomeni patogenezde suçlanan etkenlerdendir(46). Toksik Epidermal Nekrolizis, Atopik Dermatit, Psöriasis, Yanık hastalarında Büllöz Pemfigoid gelişmemesine rağmen ELISA tetkiklerinde BP180 NC16A'ya karşı antikörler saptanmıştır(47,48).

2.3.5 Tetikleyici Faktörler

Büllöz Pemfigoid hastalarında özellikle lokalize varyantlarda çeşitli tetikleyiciler saptanmıştır. Bu tetikleyiciler arasında radyoterapi, ultraviyole radyasyon, termal ve elektrik yanıkları, cerrahi travma, transplantasyon, iskemi, Koebner fenomeni bulunur. Tetikleyicilerin etkisi kesin olarak bilinmese de antijen saçılma fenomeninin neden olduğu düşünülmektedir(49).

2.3.6 Bül Oluşum Mekanizması

Serumda dolaşan BP180-NC16A IgG antikoru hedefine bağlandıktan sonra burada hemidesmozomların yapısını zayıflatır ve Fc ucuyla harekete geçirebildiği enflamatuvar mekanizmaları başlatır. Iwaka ve ark. (2009) kültürde üretilmiş normal insan keratinositlerin'de ve skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde (DJM-1) BP IgG serumunun etkisini (ELISA ile BP180 antikoru olduğu gösterilmiş) normal insan IgG serumunun etkisiyle kıyaslamışlardır. Buna göre BP180 IgG serumunun BP180 antijenini 2. Saatte %40-50, 6. Saatte %75 azalttığı saptanmıştır. Normal insan IgG si ile

uyarılmada belirgin değişiklik görülmemiştir. Bu çalışmada β -katenin, α -6 ve β -4 integrin kontrol olarak kullanılmış ve uygulama sonrasındaki saatlerde iki grupta da değişiklik saptanmamıştır. Aynı çalışmada BP hasta serumları ile de DJM-1 kültüründe üretilmiş hücrelerde uyarılma yapılmış ve BP180'de %80-90 azalma saptanmıştır. Çalışmada kortikosteroid dozu ile lezyonları kontrol altına alınan hastaların serumlarının bu etkisinin ELISA ile antikor titrelerinde belirgin azalma olmadığında korunduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca BP IgG'nin BP180 miktarını %80 azaltmasına rağmen hücrelerin adheziv gücünü %40 azalttığı gözlemlenmiştir(50). Bu nedenle BP180-NC16A antikorları dermoepidermal bileşkedeki bağları zayıflatsa da ayrışmanın oluşabilmesi için ek mekanizmalar gereklidir. Bu etkiler antikorum Fc kısmının tetiklediği veya Fc kısmından bağımsız olarak ikiye ayrılarak incelenebilir. Fc bağımlılara Klasik Kompleman aktivasyonu, Fc bağımsızlara bazal keratinositlerden interlökin 6 ve interlökin-8 salgılanması örnektir(3,35).

2.3.6.1 Kompleman Aktivasyonu

Büllöz Pemfigoid'de ayrışmanın oluşabilmesi için en önemli mekanizmalardan biri klasik yoldan kompleman aktivasyonu olup antikorum Fc kısmına bağılıdır(3). Hastaların DİF tetkiklerinde C3 birikimi hemen hemen tüm olgularda saptanır(22,37). Ayrıca hayvan deneylerinde C5 yolakları defektli veya tüketilmiş farelerde, normal şartlarda intraperitoneal enjeksiyonda hastalığı oluşturabilen antikorların hastalığı oluşturamadığı görülmüştür. Ek olarak antikorların Fab fragmanları bu fare deneyinde hastalık lezyonlarını oluşturamamıştır(51). C1q, C4 yolakları inhibe edilmiş veya olmayan farelerde hastalık oluşturabilen antikor enjeksiyonu hastalığı oluşturamamış, alternatif yolağın başlatıcılarından Faktör B defektli farelerde ise hafif bir hastalık tablosu ortaya çıkmış, enflamatuvar infiltrasyon daha yavaş gelişmiştir. Fakat bu farelere yüksek doz hastalık oluşturabilen IgG verildiğinden infiltrasyonun normal farelerle aynı hızda geliştiği görülmüştür(52). Ek olarak C1q-antikoru enjekte edilmiş Faktör B defektli farelerde Polimorfonükleer Lökosit infiltrasyonu, normale ve C4 defektli farelere göre belirgin derece de azalmıştır. Bu azalma diğer C5 defektli farelerde yapılan deneylerle benzerdir. Bu da Lektin yolunun BP'de çok etkisi olmadığını düşündürmektedir(52). Hastalık oluşmayan farelerin DİF incelemesinde spesifik IgG birikimi görülmüş fakat C3 birikimi görülmemiştir(52). Zou ve ark. (2016) yaptıkları hayvan deneyinde Anti-BP180-NC16A IgG1ve IgG3 enjeksiyonuyla hastalık oluşturduktan sonra Anti-BP180-NC16A IgG4 infüzyonunun doz bağımlı olarak hastalığı, kompleman aktivasyonunu, nötrofil infiltrasyonunu baskıladığını göstermişler, C5a ile IgG4 verilen farelerde direkt immünofloresan tetkikinde C3 birikimi olmamasına rağmen lezyonların oluşabildiğini gözlemlenmişlerdir(53). Kompleman aktivasyonu sonrası açığa pek çok kompleman ürünü açığa çıkar. Bunlar hem mast hücre degradasyonu (C3a ve C5a) hem de enflamatuvar hücrelerde aktivasyon ve göçe neden olur.

Büllöz Pemfigoid'de çelişkili bilgiler ve çalışmalar kompleman bağımlı olmayan yolakların ve uyarıcılarında bül gelişim mekanizmalarında rolü olduğunu düşündürmüştür. Kompleman eksikliği olan olgular bildirilmesi, baskın antikorlardan birisinin C1q fiksasyon etkisi olmayan ve çok zayıf kompleman aktivasyonu yapan IgG4 olması, perilezyonel dokudan alınan biyopsi örneğinde C3c birikiminin olmadığı olgular olması; kaşıntı, eritem, mukozal tutulum, enflamatuvar infiltratın yoğunluğunun C3 birikimiyle

ilintili olmaması ve lezyonel dokudan daha az sıklıkta birikim saptanması; çok önemli bir indüktör olsa da kompleman yolaklarından bağımsız bül gelişim mekanizmaları olduğunu göstermiştir(54,55). Schmidt ve ark. (2000) kültürde üretilmiş insan keratinositleriyle yaptıkları çalışmada BP olgularının serumdaki interlökin 6 ile 8 mRNA ve protein ekspresyonunu arttırdığını saptamışlardır. Aynı serumun BP180 eksikliği olan farelerden alınan keratinositlerde saptamamışlardır. Ek olarak dışarıda verilen BP180 NC16A (A1(MCW-0),A2(MCW-1),A2,5(MCW-2) proteinleri ile antikor adsorbsiyonu sonrasında interlökin-8 ekspresyonunda azalma saptamışlardır(35). Sonuç olarak somut kanıtlar kompleman bağımlı olmayan yolakların bül gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir(54).

2.3.6.2 Mast Hücre Degradasyonu

Mast hücre degradasyonu ve enflamatuvar yolakların aktivasyonu sonrası açığa pekçok sitokin ve kemokin ortaya çıkar ki bunlar enflamasyonu aktive eder ve şiddetlendirir(3). Nelson ve ark. (2006) yaptıkları hayvan çalışmasında Mast hücrelerinin içeriğinin salınımının klasik kompleman aktivasyonu olmayan farelerde normale göre belirgin düştüğü gözlenmiştir(52). Mast hücre içeriğinin salınımı sonrasında açığa çıkan moleküllerin etkileri BP'deki en önemli patogenetik mekanizmalardan birisidir. Şöyle ki kompleman yolakları elimine edilmiş farelerde patojenik IgG ile, kompleman yolağı by-pass edilerek mast hücre degradasyonunun aktivasyonu hastalığı ortaya çıkarabilir. Aynı çalışmada 48/80 bileşiği (potent bir mast hücre degradatörü) verilen patojenik IgG verilmiş C4 elimine farelerde normal "wild-type" (WT) farelerle aynı şiddet ve hücrel infiltrasyona sahip hastalık oluşturulabilmiştir. İlginç olarak patojenik antikor verilmeyen WT ve C4 elimine farelerde bu madde BP oluşturmamıştır, bu da antikor etkisi ve mast hücre degradasyonunun birlikte olması gerektiğini göstermektedir(52). Kompleman aktivasyonu ve mast hücre degradasyonu sitokinlerin ve enflamatuvar hücrelerin göçünü ve aktivasyonunu sağlar ve sitokinler de hücreler üzerine etkilerini gösterirler.

2.3.6.3 Hücrel İmmünite

Hussein ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada lezyonel doku ve perilezyonel normal deriyi kıyaslamışlar ve bül oluşma aşamasında CD20⁺ B hücrelerinin, CD68⁺ histiyositlerin, CD3⁺ T lenfositlerin, TIA1+inaktif sitotoksik T hücrelerinin, Granzim-B+sitotoksik T hücrelerinin ağırlıklı olarak arttığını göstermiştir(56). C4 elimine edilmiş farelere patojenik antikor ile intradermal IL-8 enjeksiyonu veya PMN infüzyonu hastalığı ortaya çıkarmıştır(52). Enflamatuvar hücrelerden reaktif oksijen bileşikleri, proteazlar ve matriks metalloproteinaz-9 ve nötrofil elastaz açığa çıkar. Bu maddeler dermoepidermal bileşkedeki yapısal protinlerin harabiyetine ve neticesinde ayrışmaya yol açar(3). Lin ve ark. (2011) yaptıkları hayvan deneyinde hem saflaştırılmış nötrofil elastazın hem de nötrofil degradasyonu uyarılmış örneklerden elde edilen nötrofil elastazın fare ve insan BP180 antijenini immünodominant bölgelerinden yıkabildiğini göstermişlerdir. Ek olarak bu yıkım sonucu ortaya çıkan p561 peptidinin güçlü nötrofil kemotaksisi etkisi olduğu da hem in vitro koşullarda hem de in vivo koşullarda gösterilmiştir. Ek olarak nötrofil elastazın intradermal enjeksiyonu hem nötrofil infiltrasyonuna hem de subepidermal ayrışmaya neden olmuş, bu farelerden alınan deri örneklerinde BP180'nin özgün yıkım ürünlerine rastlanmıştır ve de alfa-1 plazminojen inhibitörü bu etkileri durdurmuştur(57).

2.3.6.4 Sitokinler

Büllöz pemfigoid'in aktif dönemlerinde serumda pekçok sitokin miktarı sağlıklı bireylere göre artmıştır. Bu sitokinlerin çoğu bül sıvısı ile kıyaslanmış ve daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca deri kaynaklı lenfositlerin serumda da yüksek saptanması bu sitokinlerin ve bunları salgılayan hücrelerin deri kaynaklı olabileceği, serumdaki diğer hücrelerin aktivasyonunun yine derideki enflamatuvar süreç ile olabileceğini ve BP'in esas olarak deri kaynaklı bir hastalık olduğunu düşündürmüştür(18,58). D'auria ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada serumda IL-6, TNF- α , IL-10 seviyelerini kontrollere göre belirgin yüksek saptamışlar, ayrıca IL-6 ve TNF- α 'yı hastalık aktivitesi ile korele olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca TNF- α ile serum E-selektin; IL-6 ile serum reaktif protein konsantrasyonlarının korele olduklarını görmüşlerdir(59).

2.3.6.5 Serum, Lezyonel Doku ve Bül Sıvısının Özellikleri

Büllöz pemfigoid'de serum, aktif lezyondan alınan biyopsi örnekleri ve bül sıvısı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.

Tsuda ve ark. (1992) 8 Büllöz Pemfigoidli hastanın serum ve lezyonel dokusunda yapılan çalışmada hipodens (1080 g/ml veya daha az yoğun) eozinofillerin eozinofil katyonik protein (EKP) ile boyandığını ve doku ile serumda bu eozinofillerin ağırlıklı olarak arttığını göstermişlerdir(60).

Czech ve ark. (1993) yaptıkları çalışmada BP hastalarının bül sıvısında mieloperoksidaz (MPO), IgE ve EKP seviyelerini Pemfigus Vulgaris'li hastaların bül sıvısına ve emme bül sıvısına göre anlamlı yüksek saptamışlardır. BP'li hastalarda serum EKP, MPO, IgE seviyeleri kontrol grubuna ve Pemfigus Vulgaris tanıli hastalara göre belirgin yüksek saptanmıştır. Ek olarak tedavi ile EKP ve MPO değerleri azalmış ve kontrol grubu seviyelerine düşmüştür. Ayrıca MPO/EKP oranı hastalarda kontrole göre belirgin düşük bulunmuş ve tedavi ile aynı seviyelere gelmiştir(61).

Zentner ve ark. (1994) Büllöz Pemfigoid olgularının bül sıvısında seruma göre ve kontrol bül sıvılarına göre yüksek seviyede TNF- α seviyelerine rastlanmıştır. Daha önceki çalışmalarda bül sıvısında TNF- α olmasına rağmen aktivitesinin olmadığı saptanmıştır. Bu durumu açıklamak için çözülmüş TNF-R1 seviyeleri ölçülmüş ve BP bül sıvısında seruma ve kontrol bül sıvısına göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Çözülmüş TNF-R1'in TNF- α 'yı bağlayıp inhibe edebileceği ve aktivitesini inhibe edebileceği öne sürülmüştür(62).

Caproni ve ark. (1995) 10 Pemfigoid (8 BP, 1 sikatrisyel pemfigoid, 1 herpes gestasyonu) hastasının serumlarını kıyaslamışlar ve EKP seviyelerini yüksek bulmuşlar fakat periferik eozinofil sayısı ile korelasyon saptayamamışlardır(63).

Tedeschi ve ark. (2015) EKP seviyelerini bül sıvısında seruma göre, serumda da normale göre belirgin yüksek bulmuşlardır(13).

Tamaki ve ark. (1994) BP hastalarının bül sıvısında IL-6'yı seruma göre belirgin yüksek saptamışlar, TNF- α 'yı da sadece bül sıvısında yüksek

değerlerde saptamışlardır. Yanık hastalarında ise serumda ikisini de saptayamamışlar, bül sıvısında ise sadece İL-6'yı saptayabilmişlerdir(64).

De Pita ve ark. (1997) 25 BP serumu ile 10 Pemfigus Vulgaris ve 10 sağlıklı kontrolün serumlarında çözünmüş CD30 ve IL-4 seviyelerini kıyaslamışlardır. BP serumunda bu moleküllerin konsantrasyonlarını kontrol serumu ve Pemfigus Vulgaris hastalarının serumlarına göre anlamlı yüksek ve korele bulmuşlardır. İmmünsupresif tedavinin ikinci haftasında serumda çözünmüş CD30 seviyelerinde azalma görülmüştür. Bu sonuçlarla T helper-2 hücrelerinin ve bu hücrelerden salgılanan sitokinlerin sistemik aktivasyonunun BP patogenezinde rol oynadığını ve hastalığın erken döneminde aktif olduğunu desteklemiştir(65).

Patsatsi ve ark. (2008) bül sıvısında Anti-BP180-NC16A ve Anti-BP230 antikolarını sırasıyla olguların %61,5 ve 30,8'inde saptamışlar ve serum sonuçlarıyla korele olduğunu gözlemlemiştir. Bül sıvısında iki antikor aynı anda bakıldığında olgunların %69,2'sinde birinin pozitif olduğunu görmüşlerdir(66).

Hsu ve ark. (2014) geliştirdikleri "paper-based ELISA" tekniğinde Bül sıvısında Anti-BP180-NC16A antikolarını saptamışlar duyarlılığını %83,3, özgünlüğünü %85,7 bulmuşlardır("cut-off" değeri 0,9762 OD)(67).

Ameaglio ve ark. (1998) Bül sıvısında IL-1-beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-alfa ve IFN-gama'yı seruma göre anlamlı derecede yüksek, tersine TGF-beta'yı da serumda bül sıvısına göre anlamlı yüksek saptamışlardır. Ek olarak IL-1 β , IL-8, TNF- α , IL-5 seviyelerini hastalık aktivitesi ile korele saptamışlardır(68).

Giocalone ve ark. (1998) bül sıvısında IL-7 ve TGF- β 1'i seruma göre düşük, TNF- α , IL-4, IL-10 seviyelerine yüksek bulmuşlardır. Serum IL-7 seviyelerini kontrollere göre belirgin yüksek ve hastalık aktivitesi ile bazal membran antikolarıyla korele saptamışlardır. Bül sıvısında hem kontrollere hem de seruma göre düşük saptanan IL-7 ile hastalık aktivitesi ile ters korelasyon bulunmuştur. IL-4 ile IL-7 arasında ters korelasyon, TNF- α ile TGF- β 1 arasında negative korelasyon, TGF- β 1 ve IL-7 arasında yine negative korelasyon saptanmıştır. Ek olarak serum IL-7 seviyeleri ile periferik B hücreleri arasında korelasyonda görülmüştür(69).

D'auria ve ark. (1998) 15 BP ve 15 kontrol hastası ile yaptıkları çalışmada hasta bül sıvısında IL-5 düzeylerini hasta ve kontrol serumuna göre anlamlı yüksek saptamışlardır. IgE ve RANTES ("Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted") seviyelerini ise bül sıvısında normal seruma göre düşük saptamışlardır. EKP seviyeleri bül sıvısında hasta serumuna, hasta serumunda kontrol serumuna göre yüksek saptanmış ve lezyon sayısı ile korele olduğu gözlenmiştir. IL-5 seviyeleri ile EKP ve hastalık şiddetli arasında korelasyon saptanmıştır. RANTES ve IgE seviyeleri bül sıvısında düşük saptansa da IL-5, EKP, lezyon sayısı ile korele saptanmıştır(11).

Rhodes ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada immün (BP, alerjik kontakt dermatit), non-immün (yanık, toksik epidermal nekrolizis (TEN)), non-enflamatuvar (gravitasyonel ödem ve mekanik friksiyon) kategorilerine ait hastalıklardan serum ve bül sıvısı örneği alıp IL-6 ve TNF- α 'yı kıyaslamışlardır. BP bül sıvılarında IL-6 seviyelerini yanık ve fiziksel etkenli

bül sıvılarına göre anlamlı yüksek saptamışlar, TNF- α 'yı BP ve yanık hastalarında diğer hastalıklara göre anlamlı olmasa da yüksek saptamışlardır. TEN hastalarında TNF- α seviyelerini serumda, bül sıvısına göre yüksek saptamışlardır, bunun dışında tüm hastalıklarda iki sitokin de bül sıvısında seruma göre yüksek bulunmuştur. Bu da BP'de sitokinlerin lokal olarak daha çok salgılandığı ve TEN'de sistemik komponentin ön planda olduğunu göstermektedir(70).

D'auria ve ark. (2000) Bül sıvısında Triptaz ve Myeloperoksidaz seviyelerini seruma göre anlamlı yüksek bulmuşlar, fakat hasta serumu ile Kontrol serumu arasında belirgin fark bulamamışlardır. Ayrıca serumda Triptaz saptayamamışlardır. Serum MPO seviyeleri ve Nötrofil sayısı ile Bül sıvısı Triptaz ve anti-bazal membrane antikor titreleri korele bulunmuştur. Bül sıvısında Triptaz ile Il-3, Il-4, Il-5, Il-6, Il-8, RANTES, VEGF pozitif korelasyon ve Il-7 ile negatif korelasyon saptanmış; Myeloperoksidaz ile Il-1 beta, Il-13, Il-15 arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bazal Membran atikor titresiyile ICAM-1, Il-3, İnterferon-gama, Onkostatin-M arasında korelasyon bulunmuştur. Serum IgE ve bazal membran antikorları ile bül sıvısı IgE ve Triptaz seviyeleri arasında korelasyon bulunmuştur(71).

Frezzolini ve ark. (2004) 39 BP hastasının serum ve bül sıvıları ile 10 hastanın serum ve emme bül sıvılarında IL-16 seviyelerini kıyaslamışlardır. IL-16 seviyelerini hastaların bül sıvılarında seruma göre anlamlı şekilde yüksek saptamışlardır. Sağlıklı kontrollerde serum ile emme bülü içeriği arasında fark saptanmamıştır. Dokuda immünohistokimyasal boyalar ile IL-16'nın keratinosit ve CD4+ T hücrelerinden salgılandığı görülmüştür. Serumda ise IL-16, EKP, CD30 seviyeleri kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmış ve IL-16 ile ECP ve CD30 seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır. 10 olguda serum IL-16 ve Anti-BP180 antikorlarının seviyelerinde korele bir şekilde anlamlı azalma saptanmıştır. Yine IL-4 ve IL-13 serumda BP li hastalarda kontrollere göre yüksek saptanmış ve tedavi ile anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlar IL-16'nın erken dönemde artıp enflamatuvar sürece ve bül gelişimine katkı sağlayabileceğini ayrıca T hücrelerinin erken dönemde lezyonel dokuda arttığını Th2 yanıtını artırdıklarını ve eozinofil göçünü dolaylı yoldan sağladığını düşündürmüştür(72).

Tedeschi ve ark. (2014) 30 BP olgusunun bül sıvısı ile serumunda ve 30 sağlıklı kontrol grubunun serumunda EKP, faktör 1 ve 2, D-dimer seviyelerini incelemişlerdir. BP'li hastaların bül sıvısında EKP, faktör1 ve 2, D-dimer seviyelerini hem hasta hem de kontrol serumuna göre anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Bül sıvısında EKP ile D-dimer arasında ve Faktör 1 ve 2 (F1 ve 2) arasında korelasyon saptanmıştır fakat D-dimer arasında F1 ve 2 arasında korelasyon saptanmamıştır. BP hastalarının serumunda bu moleküller kontrol serumuna göre anlamlı şekilde yüksek ve korele olarak saptanmıştır. Serum EKP seviyeleri ABSIS skoru ve periferel eozinofil sayısı ile, serum F1 ve 2 seviyeleri şiddet ve tutulum alanı ile korele saptanmıştır. Bu sonuçlar koagülasyon kaskadının hem sistemik hem de lokal olarak aktif olduğunu ve eozinofil degranülasyonu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu sebeple koagülasyon kaskadının enflamatuvar özellikleri ve eozinofil aktivasyonu ile olabilecek potansiyel ilişkisi nedeniyle doku hasarı ve bül gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmüştür(13).

Giusti ve ark. (2017) 61 BP hastalarının bül sıvısını toplamışlar EKP, eozinofil derive nörotoksin (EDN), major bazik protein (MBP) seviyelerine bakmışlar ve

serum seviyeleri ile karşılaştırmışlardır. Bül sıvısı EKP ve EDN seviyeleri seruma göre anlamlı olarak yüksek ve korele saptanmıştır. Serum EKP seviyelerinin orta şiddetli hastalarda 60. günde belirgin düştüğü, bu düşüşün tam remisyona giren ve birinci yılda relaps etmeyen olgularda istatistiksel olarak daha çok olduğu saptanmıştır. Serum EKP seviyelerinin 12,8 ng/ml nin altına düşmesinin remiyon açısından duyarlılığının %63,2, özgünlüğünün %64,3, pozitif prediktif değerinin %81,1, negatif prediktif değerinin %41,8 olduğu saptanmıştır(12).

Bieber ve ark. (2017) 25 BP hastası ve 56 kontrol grubunun serumlarını karşılaştırmış ve çözünmüş CD4, miyeloperoksidaz, S100A12, EKP, çözünmüş P-selektin seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır. İstatistiksel anlamlı olmasa da neopterin ve mast hücre triptaz BP'li hastaların serumunda yüksek bulunmuştur. Lezyonları tam olarak iyileşmiş olan ve immünoşüpresif tedavi almakta olan 10 hastanın serumu alınmış (ortalama takip süresi 61 hafta) ve neopterin ve mast hücre triptazının anlamlı şekilde düştüğü, çözünmüş IL-2 Reseptörünün de azaldığı saptanmıştır. Ek olarak remisyondaki hastaların serum anti-BP180 antikörlerinin de azaldığı ve P-selektin, çözünmüş IL-2R, mast hücre triptazı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Çeşitli özgün enflamatuvar hücrelere özgü sitokinlerin incelendiği bu çalışmada T hücreleri, eozinofil, nötrofil, trombositlerin patogeneizde önemli rollerinin olabileceğini göstermiştir. Ayrıca bazı sitokin seviyelerinde azalma olmaması remisyondayken bile hafif bir enflamatuvar sürecin devam ettiğini düşündürmüştür(73).

Sernicola ve ark. (2019) BP olgularının bül sıvılarında BP180 NC16A antikoru BİOCHİP ve ELISA yöntemiyle kıyaslanmış. 13 olgunun 10'unda BİOCHİP ile reaksiyon görülmüş. Negatif olan 3 değerde ELISA'da "cut-off" değer olan 9 U/ml nin altında değerler saptanmıştır(74).

Bing ve ark. (2015) BP180-NC16A IgE değerlerini bül sıvısı ve serum ile kıyaslamışlar, bül sıvısında seruma göre anlamlı yüksek ve korele saptamışlardır. Aynı çalışmada 2 olgu tedavisiz izlenmiş ve bül sıvısında serum ile benzer değişimler görülmüştür(75).

2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER

Büllöz Pemfigoid klasik olarak eritemli veya ürtikeryal plak zemininde gergin büller ile karakterize olsa da olguların %20 sinde non-spesifik bulgu ve semptomlar ile karakterize bir pre-büllöz evre (prodrom dönemi) sonrasında hastalık ortaya çıkar(49). Bazen hastalık sadece bu nonspesifik bulgularla veya atipik şekilde seyredebilir. Bunlar BP'in klinik formlarını oluştururlar(49,76). Ayrıca klinik formlar birbirlerine geçiş yapabilirler veya iki formun özellikleri aynı anda bir olguda olabilir(49).

2.4.1 Pre-büllöz evre

BP klasik büllöz evre gelişmeden önce birkaç günden yaklaşık 8 aya kadar uzayabilen bir süreçte, sadece kaşıntı, eritemli maküller ile yamalar, ürtikeryal ve likenifiye plaklar ile seyredebilir. Bu evrede prurigo nodularis benzeri lezyonlar da eşlik edebilir. Olgu serilerine göre değişebilmekle birlikte %20'lere varan oranlarda bu durum görülebilmektedir. Tanı bu evrede genellikle atlanabilmekte ve gecikebilmektedir. Bu nedenle uzun süren dirençli kaşıntının, ekzematize ve ürtikeryal plakların ayırıcı tanısına BP alınmalı ve DİF ve gerektiğinde daha ileri tetkiklerle hastalar araştırılmalıdır.

Özellikle ileri yaşlı hastalarda prurigo nodularis, reaktif perforan kollajenöz ve yaygın likenifiye lezyonlar olduğunda BP kesin olarak dışlanmalıdır(49).

2.4.2 Büllöz evre

Prebüllöz evrenin ardından özellikle fleksural alanlardan, ekstremiteler proksimallerinden, ön kol fleksör yüzlerinden, abdomen ön yüzünden ve palmoplantar bölgeden başlayan ve bu bölgeleri daha sık tutan eritemli ve bazen ürtikeryal plakların zemininde, genellikle 1 cm'den büyük, gergin, berrak, intakt büller gelişir. Ürtikeryal lezyonlar 1-3 mm çaplarında plaklar olarak ortaya çıkıp birleşerek büyürler ve 3-4 gün sonra bu ürtikeryal lezyonların üzerinden büller gelişir. Büller bir kez oluştuğundan sonra 1-2 mm genişlese de genellikle çıktığı boyutlarda kalır. Nikolsky bulgusu negatiftir. Bu büller tedavi ile daha hızlı olmak üzere 1 hafta ile 10 gün içinde kendiliğinden kollabe olur ve hemorajik hale gelip iyileşmeye başlarlar ve nadiren post-enflamatuvar hiperpigmentasyon bırakarak iyileşirler. Benzer şekilde ekzematize lezyonlar, ürtikeryal plaklar da kendiliğinden iyileşmeye meyillidir, ancak hem bu lezyonların hem de büllerin tekrar tekrar ortaya çıkmasıyla hastalık gittikçe ilerler(3).

Mukoza tutulumu sıklığı serilerde değişmekle birlikte %10-30 arasında bildirilmiştir ve en sık oral mukoza tutulur(49,77,78). Genital bölge tutulumu olguların %9'unda görülür ve çocuklarda daha sıktır. Bu yaş farklılığındaki sebep kesin olarak bilinmese de epitoplara ekspresyonlarının yaş grupları arasında farklılık gösterebileceği olarak düşünülmektedir(49).

2.4.3 Klinik Formlar

2.4.3.1 Nonbüllöz Büllöz Pemfigoid

Bazı hastalarda klasik büllöz lezyonlar klinikte hiç görülmeyebilir ve kaşıntı, eritemli papüller, ürtikeryal ve ekzematize plaklar dışında bulgu olmayabilir(76,79). Kaşıntı bu hastaların hepsinde vardır ve ürtikeryal plaklar en sık görülen lezyonlardır (%52,3)(76). Bu olguların esasında uzamış prebüllöz evre mi yoksa ayrı birer klinik varyant mı oldukları tartışmalıdır(76). Üstelik bu hastaların ne kadar süre sonra non büllöz pemfigoid olarak değerlendirilecekleri kesin değildir. Ortalama 19,6 (0-72) ay takip edilmiş 132 olguyu kapsayan bir derlemede bu olguların ortalama 15,9 (7,5-27) ay sonra %9,8 inde vezikülobüllöz lezyonlar geliştiği saptanmıştır(76). Klasik vezikülobüllöz lezyonlar bulunmadığında tanının konması zorlaşır ve tanı gecikir. Bu klinik formun yaklaşık tüm BP olguları içindeki oranının %21 olduğu ve şikayetler başladıktan sonra tanı alma süresinin de ortalama 22,6 ay olarak bulunmuştur(47,76). Nonbüllöz BP hastalarında saptanan diğer bulgular, literatürde farklı isimlerle bildirilmiştir. Bu klinik formlar aşağıda ayrı başlıklar halinde verilmiştir.

2.4.3.2 Anüler Eritem Benzeri Pemfigoid

Eritema Anulare Sentrifigum benzeri lezyonlarla karakterizedir. Eritema Anulare Sentrifigum gibi maligniteye eşlik eden olgular bildirilmiştir(49).

2.4.3.3 Eritema Multiforme Benzeri Pemfigoid

Eritema Multiforme benzeri esmerimsi eritemli hedef benzeri anüler yamalar ve plaklar ve ek olarak gergin veziküller ile büllerle seyreden bir BP tipidir. Çok az sayıda olgu bildirimleri mevcuttur. Bildirimlerde indükleyici olarak sitelopram, tioridazin, flupentiksol gibi BP'le ilişkili olmayan ilaçlar bildirilmekle birlikte furosemid ile tetiklenen bir olgu da bildirilmiştir(80). Patogeneizde ilaçların BP'yi indükleyebileceği gibi, antijen saçılma fenomeninin de hastalığı oluşturabileceği üzerinde durulmuştur(81). Lezyonlar sentrifugal olarak büyüyen ortası esmerimsi eritemli hedef benzeri lezyonlardır ve lezyon kenarlarında gergin veziküller ile büller bulunur(81). Histopatolojik olarak subepidermal ayrışma, nekrotik keratinositler ve likenoid infiltrasyon paterni, nekrotik keratinositler ile karakterizedir. Perivasküler Lenfositik İnfiltrasyon ve subepidermal ayrışma alanları lezyonun dış kenar kısmında daha belirgindir(80,81). DİF inceleme ile kesin tanı konur(80,81).

2.4.3.4 Veziküler Pemfigoid (VP)

Daha çok ekstremitelerde ekstansör bölgelerini tutan ekzematize lezyonlar, ürtikeryal plaklar ve ekskoriyasyon ile uyumlu bulgularında eşlik ettiği simetrik Dermatitis herpetiformis benzeri veziküller ile karakterizedir(49).

2.4.3.5 Dishidriziform Pemfigoid

Palmar bölgede boyutları 2-5 mm arasında değişen eritemli veya normal zeminde dizidriziform ekzema benzeri derin gergin veziküller ile karakterizedir. Bu olguların çoğunda ileri de jeneralize hastalık gelişir. Dishidriziform pemfigoid şeklinde başlayıp sadece bu alanlarda hastalığın seyrettiği olgu bildirimleri çok azdır. Hastaların bir kısmında Nikel alerjisi saptanmış olup bu alerjik reaksiyonların BP'yi tetiklediği de patogeneizde ilgili hipotezler arasındadır(49).

2.4.3.6 Pemfigoid Ekskoriye (PE)

Bu hastalar sadece kaşıntı, kaşıntıya bağlı yaygın ekskoriye lezyonlar ve bazen ürtikeryal plaklar ile ekzematize plaklar eşlik edebilir. Tanı serumda dolaşan spesifik antikörlerin ELISA ve/veya İndirekt İmmünfloresan tetkikleriyle saptanması ve DİF incelemede spesifik birikimin görülmesi ile konur(82).

2.4.3.7 Pemfigoid İnsipiens(Pİ)

Son zamanlarda ortaya atılan yeni bir antitedir. Yaşlı hastalarda, şiddetli, persistan açıklanamayan kaşıntı ile seyreden, non-spesifik histopatolojik bulguları olan ve DİF incelemesi negatif, ELISA tetkikinde Anti-BP180-NC16A antikörleri saptanan hastalar bu gruba dahil edilmiştir. Bu antitenin gerçek olup olmadığı ve hastaların BP hastalığına sahip olmadığı henüz tartışmalıdır(39).

2.4.3.8 Pemfigoid Nodularis(PN)

Gövde ve ekstremitelerde, nadiren de saçlı deride, prurigo nodularis benzeri lezyonlar ve BP lezyonları ile karakterize çok nadir görülen bir tablodur. Vezikülobüllöz lezyonlar eşlik etmeyebilir veya sonradan eklenebilir. Bu

olguların tanısı gecikebilir ve hatta prurigo nodularisden ayrımı mümkün olmayabilir. Literatürde bildirilen az sayıda olgu mevcuttur. Vornicescu ve ark. (2019) 47 olguyu içeren derlemelerinde olguların %46,8'inde herhangi bir zamanda vezikülobüllöz lezyonların eşlik ettiğini ve tanının ortalama 2 yıl geciktiğini saptamışlardır. Tanı DİF ve ELISA tetkikleri ile serumda dolaşan antikörlerin saptanmasıyla konur. DİF tetkiki hem lezyonel, hem perilezyonel, hem de normal deriden alınan örnekler ile incelenmelidir. Vezikülobüllöz lezyon etrafındaki normal deriden alınan DİF örneklerinde karakteristik birikim tüm olgularda görülebilmekle birlikte diğer lezyonlardan alınan DİF örneklerinde birikim saptanmayabilir. ELISA tetkiki ile tüm olgularda Anti-BP230 ve/veya Anti-BP180-NC16A antikörleri saptanmıştır. Fakat bu epitoplara gelişen antikörler normal popülasyonda da görülebileceğinden, özellikle DİF incelemede birikim saptanmayan olgularda, sadece bu antikörlerin mevcudiyeti ile tanı konmamalıdır(83). Aynı derleme'de başka bir enteresan bulgu olguların %34'ünde diğer oto-immün hastalıkların da saptanmasıdır(83). Yine literatürde prurigo nodularis lezyonlarıyla başvurup BP açısından araştırılıp; başlangıçta histopatolojide nonspesifik bulguların olduğu, DİF'te birikim olmadığı, serumda dolaşan antikörlerin saptanmadığı fakat ileri dönemde bu tetkiklerin pozitifleştiği olgular bildirilmiştir(83). Bu sebeple bu antikörlerin prurigo nodularis zemininde epitop saçılma fenomeni ile gelişebildiği ve BP'in ortaya çıktığı da düşünülmektedir(84). Oto-immün hastalıkların bu olgularda görülebilmesi bu yatkınlığı destekler nitelikte olabilir. İİF, tuzla ayrıştırılmış İİF, immün elektron mikroskopisi tanıda yardımcı olsa da yukarıda da belirtildiği üzere prurigo nodularisden kesin olarak ayrılamayabilir(84). Prurigo nodularis düşünülen her hastada mutlaka DİF inceleme için biyopsi alınarak pemfigoid nodularis araştırılmalıdır(83,84).

2.4.3.9 Pemfigoid Vejetans (PV)

İntertrijnoz bölgeleri tutan, püstüllerin ve veziküllerin eşlik ettiği vejetatif plaklarla karakterize çok nadir bir formdur. Lezyonlar pemfigus vejetans ile klinik benzerlik gösterir. İntertrijnoz bölgeler dışında yüz, göz kapağı, umblikus, perioral ve periorbital alanlar, dudakların da tutulduğu olgular bildirilmiştir. Oral mukoza tutulumu olguların neredeyse yarısında bildirilmiştir(85,86). Hastalığın kesin ayrımı immünofloresan tekniklerle birikimin lokalizasyonu ve serumda dolaşan antikörlerin saptanmasıyla konur. Klinik olarak intertrijnoz bölgelerde veziküller, püstüller ile başlar ve ardından bu lezyonların eşlik ettiği vejetatif plaklara dönüşür. Histopatolojik olarak yoğun dermal eozinofilik infiltrasyon, eozinofilik spongiyoz ve mikroapseler, belirgin akantoz, papillomatöz, subepidermal yarıklar görülür. İntertrijnoz bölgelerdeki vejetatif lezyonların en önemli nedenleri Pemfigus vejetans, Hailey-Hailey hastalığı'dır. Tanı klinik bulgular, histopatolojik bulgular ve özellikle de DİF bulguları ile konur. DİF'te BP'ye benzer şekilde dermoepidermal bileşkede lineer IgG birikimi saptanmasıyla konur. Tuzla ayrıştırılmış İİF tetkikinde tavanda birikim saptanır ve BP230 antijenleri daha yaygın olarak hedef alınır. Tedavi de topikal kortikosteroidler ve sulfometoksazol, trimetoprim, dapson, oral kortikosteroid etkili olan tedavilerdir fakat tedavi sonrası relaps sıklığıdır(85).

2.4.3.10 Lokalize Pemfigoid (LP)

Bu klinik formda lezyonlar başlangıçta ve hastalığın seyri boyunca belirli bir bölgeye lokalizedir. Akral, umblikal, pretibial, genital bölgelerde görülmekle

birlikte, peristomal ve tetikleyicilerin etkilediği bölgelerde lezyonların oluşmasıyla karakterizedir. Başlangıçta bu alanlara sınırlı olsa da lezyonlar sonrasında jeneralize olabilir. Lokalize yerleşimli lezyonların jeneralize hale geçiş süresi farklılık göstermektedir(49).

2.4.3.11 Liken Planus Pemfigoides (LPP)

Genetik olarak yatkın liken planus olgularında bazal membran ve stratum basale'deki hücrelerin harabiyeti sonrasında açığa çıkan ve saçılan antijenlere duyarlanma gelişebilir(87). Liken planus pemfigoides'te (LPP) bazal membranda bulunan BPAG2'ye (BP180/TipXVII kollajen) karşı oto-antikörlerin gelişmesiyle liken planus lezyonları ve normal deri üzerinde klasik büllöz evre büllöz pemfigoid bülleri gelişir(88). Liken Planus sonrası LPP gelişme süresi, ortalama 8,3 ay olarak bulunmuştur fakat lezyonların aynı anda başladığı olgular da bildirilmiştir(88). Bu nadir tablo genellikle 50-60 yılları arasında görülmekle birlikte çocuk olgularda da görülebilmektedir(88). En önemli ayırıcı tanısı büllöz liken planus'tur. Büllöz liken planus (BLP) büll oluşum mekanizması şiddetli bazal membran hasarı sonrasında gelişen Max-Joseph boşluklarının belirginleşmesiyle oluşur. BLP'ta lezyonlar normal deride gelişmez ve DİF bulguları BP ile uyumlu değildir. LPP'te büllöz lezyonlar hem LP lezyonlarında gelişir, hem de ekstremiteler ve akral bölgeler daha sık olmak üzere normal deride gelişir ve DİF incelemede dermoepidermal bileşkede lineer kompleman 3, BP180, BP230 antikörleri ile kaba bir fibrin birikimi bulunur(88,89). Çocuklarda palmoplantar tutulum olguların yarısında bildirilmiştir(88,90). Serumda BP180 antikörleri hemen hemen tüm olgularda bildirilmiştir, bunun dışında 290 kDa, 230 kDa, 200kDa, 130kDa antijenlerine karşı antikörlerde bazı olgularda immünoblot çalışmalarında saptanmıştır(88,90). Antikörler BP'den farklı olarak NC16A'nın A4 kısmına gelişir (BP'de NC16A3-NC17A1), ayrıca immünoblot ve immünopresipitasyon yapılan olgularda farklı moleküler ağırlıklarda antijenlerde saptanmıştır(88). LP oral ve vajinal mukozaları sık tutan bir hastalık olup likenoid lezyonlardan 2-11 yıl sonra gelişen Müköz membran pemfigoid (MMP) tanılı olgular bildirilmiştir(87,91). Bunun yanında oto-immün subepidermal büllü hastalık tanısı aldıktan 5-12 yıl sonra mukozal LP lezyonları ortaya çıkan olgular da vardır. Genellikle prognozu iyi olup oral kortikosteroid tedavisiyle hastalık kolaylıkla kontrol altına alınır ve tedavi kesildikten sonraki rekürrens oranı da düşük olup büllöz lezyonlarda %20'dir(88).

2.4.3.12 Eritrodermik Pemfigoid (EP)

Eritrodermik zeminde gelişen vezikülobüllöz lezyonlarla seyreden BP olgularını tanımlar. Histopatolojik, DİF bulguları ile serumda dolaşan antikörler klasik BP ile aynıdır. Çok nadir bir antite olup az sayıda olgu bildirimidir. Tedavi ve prognoz klasik BP ile aynıdır(92).

2.4.3.13 İlaça Bağlı Pemfigoid (İP)

BP ile ilişkili pek çok ilaç gerek kesitsel çalışmalarda gerekse olgu serilerinde veya tek olgu bildirilerinde bildirilmiştir. Bunlardan anti-hipertansif ilaçlardan özellikle tiazid diüretikler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; anti-diyabetik ilaçlardan metformin, sülfonilüreler ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri ön sırada yer alır(93,94). Son yıllarda malign melanom tedavisinde kullanılan PD-1 inhibitörleri ve PD-L1 inhibitörlerinin kullanımı

ile indüklenen BP'li olgular ve olgu serileri bildirilmiştir. İki yılı içeren retrospektif bir analiz'de, bu ilaçları kullanan 853 hastanın 7'sinde BP saptanmıştır, latent period 2 hafta ile 20 ay arasında değişmiştir(95,96).

2.4.3.14 Çocukluk Çağının Büllöz Pemfigoid

BP ileri yaşların hastalığı olup çocuklarda çok nadiren görülmektedir(97). 1970 lerden sonra olgu bildirimleri başlamış ve günümüze kadar olgu bildirimleri ve serileri şekilde devam etmiştir(97). İnfantil BP'nin daha sık 1. ve 8. yaşta ortaya çıktığı ve olguların %62 sinin kız olduğu gözlemlenmiştir(97). Çocukluk çağının BP'inde lezyonlar klasik BP ile aynı olup yerleşim yerleri özellikle infantil dönemde genellikle akral bölgelere yoğunlaşır ve hatta genellikle lezyonlar akral ve palmoplantar bölgelerden başlayıp ilerler(97,98). İnfantil dönemde mukoza tutulumu çok nadir olup adolesan dönemde daha sıktır ve özellikle kız çocuklarında genital mukoza tutulumu erişkinlere göre daha sık görülür(97). Tedaviye yanıt hızlı olup prognozu oldukça iyidir(97). Özellikle infantil dönemde aşılama sonrası ortaya çıkan BP olguları bildirilmiştir(98,99). Aşılama sonrası latent periyod 1 gün ile 3 hafta arası değişmektedir(99). Fakat bu aşılamanın hastalığı indüklediği veya altta yatan hastalığı tetiklediği konusunda kesin fikir birliği yoktur ve bu hastalardan aşı takvimine devam edilmesi önerilir(98). Hiper-IgE sendromu ve IPEX sendromuna sahip olgular bildirilmiştir(100-102).

2.4.3.15 Brunsting-Perry tip Pemfigoid

Sikatriyel Pemfigoid'in (SP) bir alt tipi olarak sınıflandırılrsa da non-büllöz BP başlığı altında sınıflandırılabilir(2). Saçlı deride vezikülobüllöz lezyonlarla başlayıp sikatriyel alopesik atrofik yamalara dönüşen lezyonlarla karakterizedir(2,76,103). Saçlı deri dışında yüz, boyun, gövdenin üst kısmı da tutulabilir ve hafif oral mukoza tutulumu eşlik edebilir(103,104). SP ve BP'in klinik formları olarak gösterilmekle birlikte Tip VII kollajen'e gelişen antikorların da saptandığı olguların bildirilmesi sebebiyle EEB başlığı altında da sınıflandırılmıştır(2,103). Hastalarda farklı pemfigoid tiplerine özgü antikorlar ve bunların kombinasyonu saptanabilir(103). Bir olguda laminin-332, BP230, desmoplakin antikorlarına aynı anda rastlanmış, intraselüler proteinler olan BP230 ve desmoplakine antikor gelişimi antijen saçılma fenomeni ile açıklanmıştır(103).

2.4.3.16 Vulvar Pemfigoid

Çok nadir görülen bir varyant olup çocuklarda daha sık görülür fakat ileri yaşta kadınlarda da görülebilir. Skar bırakmayan fakat dizüri ve rahatsızlık hissi oluşturan lezyonlarla karakterizedir. Topikal tedaviye iyi yanıt verir(49).

2.4.3.17 Pemfigoid Gestasyones (PG)

Gebeliğin 2. trimestirinde en sık 28. haftada görülen bu hastalık BP'in bir alt tipi veya varyantından ziyade pemfigoid grubundan farklı bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Hastalık erken aşamalarda yardımcı T hücre yanıtı 1 ve BP180 NC16A'ya IgG tipi antikorlar ön plandadır ve DİF incelemede lineer C3 ve IgG /IgA birikimi saptanır. DİF'te C3 birikimi çok belirginken bazı olgular IgG birikimi zayıf olabilir veya saptanamayabilir(105).

2.4.3.18 Anti-p200 Pemfigoidi

Klinik bulguları klasik BP lezyonlarına benzer. Mukoza tutulumu hafif şiddette olmak üzere daha sıktır (%50 oranında). Pekçok olguda dishidriziform pemfigoid'e benzer şekilde akral bölgelere lokalize lezyonlar olur(106). Tedaviye iyi yanıt verir ve lezyonlar skar bırakmadan iyileşir, çoğu olgu düşük doz tedavi ile veya tedavisiz kontrol altında tutulur. DİF'te dermoepidermal bileşkede n-serrasyon paterni gösteren C3, IgG, IgA birikimi, tuzla ayrıştırılmış indirekt immüno Floresan tetkikinde dermal tarafta birikim görülür. Histopatolojik olarak daha çok dermatitis herpetiformis ile uyumlu bulgular olarak superepidermal ayrışma, keratinosit nekrozu, epidermiste nötrofilik ve/veya eozinofilik spongiyoz, dermiste daha sıklıkla nötrofil birikimi, daha az sıklıkla mikst birikim veya eozinofil birikimi, bazı olgularda dermal papilla uçlarında nötrofilik apseler görülür. Hedef antijen derin lamina lusida'da bulunan laminin gama-1 zinciridir bu bölgede DİF ile ağırlıklı olarak kompleman 3, IgG2, IgG3, IgA birikimi saptanır(106). Tanı klinik, histopatolojik, immüno Floresan tetkikler ve immüno blot/presipitasyon çalışmaları ile konur. Olguların tümünde DİF, tuzla ayrıştırılmış indirekt immüno Floresan incelemesinde birikim saptanmasına rağmen EEB ve MMP alt tipi olan anti-laminin 5 (332 kDa) pemfigoidinden ayırt edilemez. Bu hastalıklardan ayırım için immüno blot ve/veya immüno presipitasyon tekniklerinde 200 kDa'lık antijen'e karşı epitoplara saptanması gerekir. Epitop (laminin 5 ile tip 7 kollajen) elimine edilmiş fareler ve Epidermolizis Bülloza tanılı insanlardan alınan örnekler ile yapılan İİF inceleme ile ayırt edilebilir(106).

2.4.3.19 Anti-p105 Pemfigoidi (Derin Lamina Densa tipi Pemfigoid)

Klasik BP ile aynı kliniğe sahip olup daha dirençli ve şiddetli seyreder. Tanı DİF pozitifliği, ELISA da bakılan antikörlerin negatif olması ve immüno blot çalışmalarında 105 kDa'a denk gelen bantta birikim olması ile konur(107).

2.5 EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELER VE DİĞER HASTALIKLAR

Kontrol grubuna kıyasla hipertansiyon ve nörolojik hastalıklar, özellikle parkinson hastalığı, demans, serebrovasküler olaylar BP ile ilişkili bulunmuştur(108). BP tanı anında, inme, demans, parkinson hastalığı ve şizofreni hastalıklarını kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptamışlardır(109). Ayrıca BP'in patogeneğinde sorumlu olan BP180 ve BP230 epitoplara gelişen antikörlerin ELISA tekniği ile ölçülmesiyle bu antikörlerin BP'i olmayan Alzheimer hastalarında da kontrol grubuna göre belirgin daha sık (BP180-NC16A için sırasıyla %18 ve %3) ve yüksek titrelerde olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada BP180 antikörleri kadınlarda daha sık ve yüksek titrelerde olduğu görülmüş aynı korelasyon BP230 antikörlerinde saptanmamıştır. ELISA ile antikör saptanan bu hastalarda tuzla ayrıştırılmış İİF incelemede birikim görülmemiştir.(110) Ek olarak psöriyazis hastalarında BP'in kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü, psöriyazis tanısı sonrası BP tanı alma süresinin ortalama 2,86 yıl olduğu saptanmıştır. BP tanısı alan psöriyazis hastalarının daha genç yaşta olduğu ve daha çok olgunun fototerapi aldığı gözlenmiştir(111).

Yapılan çalışmalarda BP hastalarının %80 den fazlasının en az bir veya daha fazla morbid hastalığa sahip olduğu ortaya konmuştur(77,78,108). Hasta

popülasyonunun yaşlı olması ve pekçok ilaç kullanması bu sıklığın rastlantısal olabileceğini düşündürse de yaş eşleştirmeli kontrollü çalışmalarda BP'nin bazı hastalıklar ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. 71 olguluk seride hastaların %81,4'ünün en az bir komorbiditeye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada bildirilen en sık komorbiditeler hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve malignitelerdir(77). Bu çalışmada kontrol grubuna göre sadece KOAH, Tip 2 DM ve maligniteler kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulunmuştur. Kontrol grubu toplumsal araştırmadan seçilmiş olup, maligniteli hasta grubunun yaş dağılımı malignitesi olmayandan yüksek bulunmuştur. Retrospektif bir olgu-kontrol çalışmasında 105 BP'li hastayı yaş eşleştirmeli kontrol grubuyla karşılaştırılmış 2 veya daha fazla komorbidite görülme sıklığı kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptanmıştır (%84 e karşı %65). Ortalama komorbidite sayısı ve yine 4'ten fazla komorbidite görülme sıklığı da kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle hipertansiyon (%73), nöropsikiyatrik hastalıklar (%71), diyabetes mellitus (%40) en sık görülen üç hastalık olmuştur.

Malignitelerin bu hastalıkta daha sık görülüp görülmediği ve özellikle antijen saçılma fenomeni ve immün disregülasyon ile patogeneizde rol oynadığı düşünülmüştür. Yapılan Meta-analizlerde de çelişen sonuçlar saptanmıştır. Sekiz çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, bir kohort çalışması dışında, belirgin ilişki bildiren çalışma saptanmamış ve analiz sonucu olarak ilişki olmadığı görülmüştür. Bu kohort çalışmada lenfoid lösemiler, renal ve larinks kanseri ile ilişki bildirilmiş ve meta-analiz'de hematolojik maligniteler ile ilgili ilişkinin mümkün olabileceği sonucuna varılmıştır(112). Daha kapsamlı bir meta-analizde malignite insidansı BP'li hastalarda yaş eşleştirmeli kontrol grubuna göre belirgin artmış olarak saptanmıştır. 9398 BP'li hastayı içeren 16 çalışma'da BP'li hastalarda malignite oranı %11 olarak bulunmuş ve yaş eşleştirmeli kontrol grubuna göre oranı 2,08 olarak anlamlı yüksek saptanmıştır(113). Retrospektif olgu kontrol çalışmalarında BP'li hastalarda malignite normal popülasyona göre daha sık saptanmış, Hodgkin hastalığı, non-foliküler lenfoma, matür NK/T hücreli lenfoma, diğer non-Hodgkin lenfoma'lar, myeloid lösemi, diğer lösemiler BP ile ilişkili saptanmıştır(114).

2.6 TANI ARAÇLARI

2.6.1 Histopatolojik Özellikler

Lezyonların doğru histopatolojik incelemesi için bül kenarından biyopsi alınır. Biyopsi örneğinin 2/3'ü ayrışmanın olduğu yerden 1/3'ü çevredeki eritemli kenarı içerecek şekilde olmalıdır(106).

Hastalığın klasik formunda erken lezyonlarda eozinofilik spongiyoz ve dermiste perivasküler eozinofillerin de eşlik ettiği enflamatuvar infiltrasyon vardır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde subepidermal ayrışma ve eozinofillerin eşlik ettiği enflamatuvar infiltrat olur(115).

Non büllöz BP'de bulgular non-spesifiktir ve ekzema bulguları ile prurigo nodularis bulguları görülür. Lambert ve ark. (2018) yaptıkları bir analizde olguların %7,5'inde eozinofilik spongiyoz ve %15,1 inde subepidermal yarıklanma bildirildiğini saptamışlardır(76). LPP'de, likenoid lezyonların üzerinde oluşan büllerden alınan biyopside likenoid reaksiyon paterni bazal vakuoler dejenerasyon, band tarzında lenfositik infiltrasyon, perivasküler

lenfositik ve eozinofilik infiltrasyon paterni görülür. Pemfigoid nodularis lezyonlarında epidermal akantoz, psödoepitelyomatöz hiperplazi ve ülserasyon, dermiste eozinofillerin eşlik ettiği enflamatuvar infiltrat görülür(83,88).

2.6.2 Direkt İmmüno Floresan İnceleme (DİF)

DİF inceleme, dokuda in vivo biriken immüno globülinleri, birikimin paterni ile lokalizasyonunu saptamak için kullanılır. BP'de duyarlılığı en yüksek tetkiktir(47). Hastalığın klasik formu veya herhangi bir varyantından şüphelenildiğinde ilk yapılması gereken tetkiklerden birisidir. DİF inceleme için biyopsi örneğinin tam olarak nereden alınması gerektiği ile ilgili çeşitli görüş farklılıkları vardır. Standart olarak perilezyonel normal deriden alınması önerilse de lezyonel peribüllöz eritemli alandan alınmasını öneren yazarlarda vardır(47,116). Biyopsi örneğinin alındıktan sonra doğru korunması ve taşınması çok önemlidir. Biyopsi örneği kesinlikle formaldehid içeren kaplara konmamalıdır. Örnekler; %0,9 NaCl solüsyonu, Michelle Solüsyonu veya sıvı azot içeren kaplara konmalıdır. Biyopsinin alındıktan sonra fikse edilip, çalışılması için geçen süre çok önemlidir. Her solüsyonun kendine göre koruma özelliği olup belli bir süreden sonra biriken immüno globülinler kaybolmaya başlar. %0,9 NaCl solüsyonu ile taşınan örneklerin bu sebeple hemen çalışılması önerilmektedir. Michelle solüsyonu ile numuneler 48 saat saklanabilir, sıvı azot içeren kaplarda daha uzun süreler saklanabilir(117). Direkt immüno floresan incelemede dermoepidermal bileşkede ince band tarzında, devamlı, n-serrasyon paterni gösteren kompleman 3 (C3) birikimi en duyarlı ve en özgün bulgudur. Yapılan çalışmalarda C3 birikiminin duyarlılığı %90-100 arasında bildirilmiştir(78,118). BP'de C3'den sonra en sık IgG, IgG alt tiplerinden de IgG4 birikimi görülür. Birikim yine ince, lineer ve n-serrasyon paternindedir(119). IgG birikiminin duyarlılığı %70-98 arasında saptanır(37,49). Bunun dışında olguların %20-40'ında IgA ve IgE'de birikebilir, bu birikimlerin hastalık şiddeti prognoz açısından belirgin bir anlamı olmamakla birlikte olgularda dominant veya tek başına IgE birikimi olduğunda büllöz lezyonlar açısından daha hafif ve geri planda klinik gösterebileceği saptanmıştır(37).

Non-büllöz BP'de duyarlılığı %93,2, özgünlüğü ise %98'saptanmıştır(76). 74 nonbüllöz BP olgusunu kapsayan bir çalışmada duyarlılığı %81,1 bulmuşlardır ve DİF için alınan biyopsi örneğinin lokalizasyonunun (lezyonel/perilezyonel normal deri/normal deri) duyarlılık açısından fark göstermediği saptanmıştır(47). Aynı çalışmada ek olarak C3 birikiminin duyarlılığının klasik BP ye göre daha düşük olduğu saptanmıştır(47).

Lupus eritematozusta ve pemfigus eritematozusta dermoepidermal bileşkedeki C3 ve immüno globülin birikimi kalın, kaba ve granüler birikimin birleşmesiyle psödolineer bir band şeklindedir.

DİF örneklerinde özgün immüno globülin birikimini gösteren boyanmaya ek olarak dermiste poliklonal immüno globülin birikimine bağlı nonspesifik taban birikimi olur (parazit) ve bu birikim özgün bulgular gizleyip tetkikin duyarlılığını düşürebilir ve oto-immün büllü hastalıklarda yanlış tanı konmasına sebebiyet verebilir. Numunelerin oda ısısında, %0,9 NaCl solüsyonu ile 24 saate kadar bekletilmesinin özgün olmayan birikimin daha hızlı ve özgün birikimin de görece az kaybolarak duyarlılığının Michelle solüsyonu ve sıvı azot ile bekletmeye göre daha çok arttığı gösterilmiştir(120).

DİF'deki söz konusu birikim MMP, EEB'da da görülebilmektedir. DİF'te n-serrasyon paterninin görülmesi EEB ile ayırım için kullanılabilir(119). Bu sebeple tanı için tuzla ayrıştırılmış İİF, ELISA tekniği ile kan serumunda BP180-NC16A epitoplarına karşı gelişmiş antikörlerin araştırılması, eğer gerekirse daha ileri tetkikler ayırıcı tanının yapılması için gereklidir. DİF inceleme ile tuzla ayrıştırılmış İİF incelemenin hem klasik hem de nonbüllöz BP'de oldukça yüksek duyarlılığı ve pozitif prediktif değeri vardır ve DİF negatif olgularda tuzla ayrıştırılmış İİF tetkiki DİF negatif olguları yakalayabilir ve tamamlayıcı olabilir(47).

2.6.3 Tuzla Ayrıştırılmış Direkt İmmüno Floresan İnceleme

Bu tetkikte normal derinden alınan biyopsi 1M NaCl ile muamele edilerek yapay bir ayrışma ortamı sağlanır. Ardından DİF inceleme yapılarak birikimin yeri saptanır. Tavandaki lokalizasyon BP'i, tabandaki birikim EEB'yi işaret eder. Bu tetkik temel olarak BP ile EEB'nin ayırımında kullanılır. MMP'de her iki taraftan birinde veya her iki tarafta da birikim olabilir. Bu inceleme yönteminin duyarlılığı yüksek olsa da, biyopsi alınmadan önce bazal membranda değişiklik olabileceği ve tuzla ayrıştırmanın normal deride olduğundan farklı olabileceğinden yanlış sonuç verebilme riski vardır(121).

2.6.4 Tip 4 Kollajen ile İmmünohistokimyasal İnceleme

Büllöz lezyonların ayrışma seviyesini analiz etmek için kullanılır. Lezyonel, ayrışmanın kolay ayırt edilebildiği biyopsi örneklerinde Tip 4 kollajen ile immünohistokimyasal boyama yapılır. BP'de boyanma ayrışmanın tabanında beklenir(122).

2.6.5 Elektron Mikroskopi/İmmünoelektron Mikroskopi

Elektron mikroskopi'de ayrışma lamina lusida seviyesinde'dir ve immünoelektron mikroskopi'de bu lamina lusidanın üst bölgesinde immün birikim görülür. İmmünoelektron mikroskopi BP'in en duyarlı tanı araçlarından birisidir ve diğer tüm tetkiklerin negatif olduğu, özellikle klasik olmayan varyantlarda, hastalarda tanıyı doğrulamak için kullanılabilir fakat çok pahalı olması ve pek çok merkezde bulunmaması sebebiyle bu tetkike erişim çok zordur ve rutin klinik pratikten ziyade araştırmalar için kullanılmaktadır(123).

2.6.6 İndirekt İmmüno Floresan İnceleme (İİF)

Büllöz Pemfigoid'de duyarlılığı %60-80 arasında değişen bu yöntem hasta serumunun, insan deri dokusu, maymun özefagusu ve yeni gine domuzu derisi örneklerine uygulanması sonrası bu örneklerde immüno floresan inceleme yapılmasıdır(49). Büllöz Pemfigoid'de İİF ile yapılan ilk çalışmalarda 22 olgunun 13'ünde pozitif reaksiyon saptanmıştır(19). Büllöz Pemfigoid için en duyarlı olanının insan doku örnekleri olduğu gösterilmiştir ve günümüzde bu örneklerle yapılmaktadır. Bulgular DİF örnekleri ile aynı olup C3 birikiminden ziyade IgG birikimi ön plandadır.

2.6.7 Tuzla Ayrıştırılmış İndirekt İmmüno Floresan İnceleme

Normal insanlardan alınan biyopsi örneklerinin 1M NaCl ile maruziyeti sonrası yapay bir ayrışma oluşturulduktan sonra yapılan İİF inceleme yöntemidir. Büllöz pemfigoid'de tavanda (nadiren iki tarafta) birikim olmakla birlikte MMP'inde tavan ve/veya tabanda, EEB'da ise tabanda birikim olur(37,106). Hem klasik BP'de hem de non-büllöz BP varyantlarında oldukça duyarlı ve özgün bir tetkik olduğu gösterilmiştir. Duyarlılık DİF incelemeye göre daha düşük olduğu saptanmış (%77 ye %88,3) olsa da özgünlüğü %99,9 ve pozitif prediktif değeri %99,6 olarak saptanmıştır(47). Non büllöz BP'de tavanda IgG birikiminin duyarlılığı %70-90,2 arasında saptanmış olup özgünlüğü %100 olduğu görülmüştür(47,76). DİF ile kombine edildiğinde ve ikisinde de birikim saptandığında hem klasik form için hem de non-büllöz form için duyarlılığı, özgünlüğü ve pozitif prediktif değeri çok yüksektir ve iki form arasında bu değerler açısından belirgin farklılık yoktur (Sırasıyla büllöz form ve nonbüllöz form: duyarlılık %98,3 ve %100; özgünlük %99,5 ve %98,9; pozitif prediktif değer= %99,6 ve %92,5). ELISA 'nın bu kombinasyona eklenmesinin duyarlılığı ve özgünlüğü arttırmadığı gösterilmiştir(47). Özellikle DİF ve ELISA'nın negatif olduğu olgularda faydalı olabilir ve subpidermal oto-immün büllöz hastalıkların kendileri arasındaki ayrımında, ek olarak BP'i ayırıcı tanısına giren hastalıklardan ayırmak için tamamlayıcı olarak ve tanıyı destekleme amaçlı kullanılabilir(47).

2.6.8 Serumda antikor düzeyinin ELISA ile belirlenmesi

BP180 ve BP230'ye veya bunların belirli bölgelerine karşı gelişen antikorlar duyarlılığı %80-90 arasında değişen bu yöntemle kantitatif incelenir. Daha önce de bahsedildiği gibi BP'de sorumlu antikorların esas hedef epitoplalarının yoğunlaştığı bölge BP180'nin ekstraselüler bölgesinin nonkollajenöz 16. kısmındadır. Bu bölgede de MCW-1 bölgesi ismini de alan 42 aminoasit'lik alan, en önemli kısımdır ve proteinin N-terminal kısmından itibaren 542-583. aminositleri arasındadır. BP180'nin ekstraselüler kısmında NC16A'dan başka bölgelere de antikorlar gelişebilir ve bu epitoplarla da ELISA testi yapıldığında duyarlılık artar. MCW-1 bölgesini içeren ELISA testinin 0,145 optik yoğunluk ünitesi "cut-off" olarak belirlenmiş, özgünlüğü %98,3 duyarlılığı %53 olarak saptanmıştır(124). Buna karşılık rekombinant BP180-NC16A1-5 (NC16A kısmının tamamı) epitoplarıyla yapılan bir çalışmada 0,443 Optik yoğunluk ünitesi "cut-off" değer olarak belirlenmiş ve duyarlılığı %94, özgünlüğü %99,9 olarak belirlenmiştir(125). BP180'nin c terminal kısmında 68 aminoasitlik kısmı eksik olmak üzere ekstraselüler kısmının tamamını içeren proteinlerle yaptıkları ELISA çalışmasında, "cut-off" değeri 0,11 optik yoğunluk ünitesi almışlar ve duyarlılık %89,7 özgünlüğü %97 bulunmuştur(126). Kobayashi ve ark. (2002) BP180-NC16A proteini ile yaptıkları çalışmada 9,1 index değerini "cut-off" değer olarak duyarlılığı %84,4, özgünlüğü %98,9 saptamışlardır. Aynı çalışmada remisyondaki 20 hastanın 8 inde değerler "cut-off" değerinin altında bulunmuştur(127). BP180-NC16A ELISA ile yapılan bir çalışmada 0,310 optik yoğunluk ünitesini "cut-off" değer olarak alınmış ve duyarlılık %82, özgünlük %100 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada BP180-NC16A epitopuna reaksiyon göstermeyen 14 olgu BP 180'nin önceden belirlenip saflaştırılmış 7 özgün bölgesine karşı değerlendirilmiştir. 14 olgunun 8'i reaktif saptanmıştır. Özellikle N kısmından itibaren 1080-1107 (orta bölge) ve/veya 1331-1401 (C-terminal kısmı) numaralı aminoasitler arasındaki epitoplar ile yapılan immünoanaliz'de 14 olgunun 7'si reaksiyon göstermiştir. Çalışmadaki tüm

olgular da bu epitoplar ve NC16A epitopuyla yapılan ELISA incelemede duyarlılığın %92 ye çıktığı ve özđünlüđün 98,9 olduğu gözlemlenmiştir. Ek olarak NC16A dışındaki bu epitoplara reaksiyon mukoza tutulumuyla belirgin ilişkili saptanmıştır. 11 mukoza bulgusu olan BP hastasının 9'unda NC16A ile birlikte 1080/1331 epitoplarına karşı reaksiyon saptanmıştır(33). BP180'nin ekstraselüler kısmının N-terminali ve C-terminali ile yaptıkları ELISA çalışmasında, "cut-off" değeri sırasıyla 0,149 ve 0,065 optik yoğunluk ünitesi olarak alınmış, duyarlılık %80 ve %47, özđünlük de %99 ve %97 bulunmuştur. Her ikisine birden bakıldığında olguların %93'ünün herhangi birisine yanıt verdiği bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle her ikisine antikor geliştiren olgular da mukoza tutulumu daha sık bulunmuştur(34). Tam uzunlukta BP180 ile BP180-NC16A proteinleri ile yapılan ELISA değerlerinde BP için duyarlılık ve özđünlüđü sırasıyla %83,5 ve %94,4; %82,6 ve 93,4 bulunmuştur. Bu çalışmada 14 hasta sadece tam uzunluktaki BP180 içeren, 13 hasta da sadece NC16A içeren ELISA testine yanıt vermiştir. NC16A'ya yanıtız olup BP180 antijenine yanıt veren bu olguların daha ileri yaşta olduğunu ve diyabetes mellitus'un daha sık görüldüğünü gözlemlenmişlerdir. Bu olguların immünoblot testine BP180'nin plazmin ile ayrıştırılmış 120 kDa ve 97 kDa'luk parçalarına yanıt vermesi olguların BP108'nin orta-kısımlarına reaktif olduğunu düşündürmüştür(128).

ELISA yöntemi BP'i diğer oto-immün büllü hastalıklardan ayırmada çok faydalıdır. Genellikle ticari kitlerde BP180-NC16A epitoplarının "cut-off" değerleri 9U/1 olarak belirtilmiştir(39). Fakat ELISA testleri anti-BP180 antikorları BP olmayan ve özellikle kaşıntı şikayeti olan yaşlı popülasyonda da %10 oranına varan oranlarda yanlış pozitif olabildiğinden sadece ELISA tetkiklerinde pozitiflik olduğunda, bu sonuca şüphe ile yaklaşılmalıdır(47). İndirekt immünofloresan tetkiki (özellikle tuzla ayrıştırılmış ve/veya maymun özefagusu ile yapılan tetkikler ile yapılan İİF inceleme) bu sorunu aşmada yardımcı olabilir(47,77).

Non-büllöz BP'de BP180-NC16A'nın duyarlılık %57,7 olarak analiz edilmiştir. Sadece DİF ile kombine pozitif olması halinde klasik BP'de duyarlılık, özđünlük ve pozitif prediktif değer sırasıyla 96,7, 92,6, 95,5'dir. Non-büllöz BP'de bu oranlar sırasıyla 86,5, 87,3, 56,6 saptanmıştır. Bu oranlar klasik formdan belirgin şekilde düşüktür ki bu da non-büllöz BP hastalarında BP180 yanlış pozitifliğinin, DİF pozitifliği olması durumunda dahi hatırlanmasını ve diğer tetkiklerden de faydalanılması gerektiğini göstermektedir(47,76). Aynı alışmada DİF ve tuzla ayrıştırılmış-İİF tetkiklerine ek olarak ELISA pozitifliğinin saptanmasının tanısıl açıdan duyarlılık ve özđünlüđe ek katkısı olmadığı ve ilk aşamada istenmesinin tanı koymada belirgin faydası olamayabileceği gösterilmiştir(47). Aynı alışmada BP180 pozitifliğinin büllöz form ile daha ilişkili olduğu, tek başına BP230 pozitifliğinin non-büllöz formda daha sık olduğu gösterilmiştir. Ortalama BP180 antikoru değerlerinin non-büllöz formda daha düşük olduğu saptanmıştır. Tek başına BP180 antikorlarının saptanması DİF pozitifliği ile ilişki olduğu ve sadece BP230 pozitifliğinin negatif DİF sonucu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(47). BP180 antijenin üzerinde NC16A haricindeki epitopların reaktif olduğu hastalarda klinik bulguların daha hafif, sınırlı, az eritemli ve küçük veziküller ile karakterize olduğu saptanmış, ortalama BPDAl'nin NC16A epitopunu tanıyanlara göre anlamlı şekilde daha düşük olduğunu ve histopatolojik incelemede daha az eozinofil infiltrasyonu ile karakterize olduğu saptanmıştır(129).

ELISA sonuçlarının hastalık şiddet ve aktivitesiyle güçlü ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(28,126,127). 7 olguda ELISA değerleri, İİF inceleme ve klinik bulgular ile hastaları izlemişler ve ELISA'nın (BP180-NC16A proteini kullanılarak) remisyon ile alevlenmelerde belirgin düştüğü ve arttığı gözlenmiş ve takipte ELISA'nın İİF göre daha duyarlı olduğu bulunmuştur(127). Hem tam uzunluktaki BP180 antijeni hem de sadece NC16A antijeni içeren ELISA testinde antikor aktivitesinin remisyon'daki hastalarda tedavi öncesine göre belirgin düşük olduğu saptanmıştır(128).

2.6.9 İmmünoblot ve İmmünopresipitasyon testleri

Ekstrakte edilmiş epidermis özlerinin elektroforez ile ayrıştırılıp bu antijenlere hasta serumunun uygulanması ile yapılan testlerdir. Derideki her antijene karşı antikor olup olmadığını da test ettiğinden, tanı konulamayan ve yüksek şüphesi olan hastalar ile hedef antijenlerin araştırılmasında kullanılmaktadır. İmmünopresipitasyon testleri, biraz daha zaman alması ve maliyetli olmasının yanı sıra proteinlerin konformasyonel yapısı bozulmadan bakılabildiği için konformasyonel epitopların hedef alındığı oto-immün büllü hastalıklarda immünopresipitasyon testleri immünoblot testlerine kıyasla daha duyarlıdır. Yine de bu tetkiklerin duyarlılığı ELISA ve tuzla ayrıştırılmış İİF tetkikine göre düşük görünmektedir. Haase ve ark. (1998) yılında yaptıkları çalışmada ELISA ile BP180 antijenine reaksiyon saptanmış 16 BP hastasının 14'ünde immünopresipitasyon ile reaksiyon saptanırken, aynı grubun sadece 6'sında immünoblot ile reaksiyon saptanmıştır(126). Kobayashi, BP-180 NC16A'ya reaksiyon göstermeyen 21 BP serumunda immünoblot tetkiki yapmış ve BP180 NC16A'ya antikor saptayamamışlardır. Konvansiyonel immünoblotda'da bu olgulardan aktif dönemde alınmış 10 olgunun 3'ünde BP180 proteinine antikor saptamıştır(127). Yapılan bir araştırmada 263 BP'li hastanın %69'unda BP180 ve/veya BP230 antijenlerine antikor saptanmıştır. Antikor saptananların %51'inde BP230, %26'sında BP180 ve BP230, %23'ünde BP180 antijenlerine antikor saptanmıştır. Bu çalışmada İmmünoblot tetkikinin duyarlılığı tuzla ayrıştırılmış İİF'a göre düşük saptanmıştır (sırasıyla %69 ve %75). Yine de iki tetkik aynı anda yapıldığında duyarlılık %87'ye çıkmış ve tuzla ayrıştırılmış İİF incelemede birikim olmayan 65 hastanın 30'unda immünoblot ile antikor saptanmıştır. Tamamlayıcı ve duyarlılığı arttırmak için yardımcı olsa da immünoblot tekniğinin serumdaki antikorları saptama açısından duyarlılığı ELISA ve İİF incelemeye göre daha düşük olması, zor bir teknik olması, pahalı olması sebebiyle de araştırmalar ve ileri tanı için kullanılması önerilmektedir(130).

2.6.10 Spesifik antijenlerin elimine edildiği biyopsi örnekleri ile yapılan İİF inceleme

Genellikle araştırmalarda kullanılan bu test Tip 7 kollajenin veya laminin 5(332kDa)'ın elimine edildiği fareler ile yapılır. Otozomal resesif geçen distrofik epidermolizis ve junctional EB hastalarından alınan örnekler ile de yapılabilir. Serum antikor düzeyleri düşük olan hastalarda sadece IgG4 birikimi de patolojik preparatın tabanının boyanmasını azaltmak için ölçülebilir(106). Esas olarak Anti-p200 pemfigoidi, EEB ve MMP'inin laminin-5(332kDa) ayırt etmek için uygulanır. Anti p-200 pemfigoidinde iki örnekte de pozitif, EEB Laminin-5 elimine edilmiş farelerden alınan örneklerde pozitif, Anti-Laminin 5(332kDa) Pemfigoidin'de tip 7 kollajenin elimine edildiği farelerden alınan örneklerde pozitif olarak saptanır(131).

2.7 AYIRICI TANI

Büllöz pemfigoidin pre-büllöz ve büllöz evresi veya klinik varyantları pek çok hastalıkla karışabilir. Özellikle pre-büllöz evrede skabiyez, asteatotik ekzema gibi kaşıntılı, büllöz evredeyse diğer oto-immün büllü hastalıklar başta olmak üzere vezikülobüllöz hastalıklarla; diğer varyantlarsa eritema multifome, liken planus, prurigo nodularis, reaktif perforan kollajenöz, ektima ve eritrodermik formu diğer eritrodermi nedenleri karışabilir(132). Pre-büllöz evrede ve non-büllöz BP klinik formlarında; idiopatik pruritus, liken simpleks kronikus, asteatotik egzama, iritan kontakt dermatit, atopik dermatit, kronik aktinik dermatit, mikozis fungoides, pitiriyasis likenoides, ürtiker, spongiyotik ilaç reaksiyonu, ilaca bağlı pruritus, ürtikeryal ilaç reaksiyonu, dermatitis herpetiformis, Darier hastalığı gibi hastalıklar ayırıcı tanıya girer.

Büllöz evrede pemfigus vulgaris/folyaseus, paraneoplastik pemfigus, MMP enflamatuvar tipi, EEB'nin enflamatuvar tipi, lineer IgA dermatozu gibi oto-immün büllü hastalıklar, eritema multiforme major, Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekrolizis,, Rovell sendromu, büllöz sistemik lupus eritematozus, porfira kutanea tarda, büllöz amiloidoz, evre 3-4 akut graft versus host hastalığı, Hailey-Hailey hastalığı, Grover hastalığı, pemfigoid gestationes BP ile ayırıcı tanıya giren hastalıklardır(115).

2.8 TANI KRİTERLERİ

Büllöz Pemfigoid klinik, histopatolojik olarak pek çok hastalık ile karışabilmektedir. Her ne kadar DİF, tuzla ayrıştırılmış DİF, tuzla ayrıştırılmış İİF ve kanda dolaşan spesifik epitoplara karşı gelişmiş antikorların ELISA ile saptanması kesin tanıya yaklaşırsa da bu tetkikler tüm olgularda özgün şekilde pozitif olmayabilirler ve diğer subepidermal oto-immün büllü hastalıklarla benzer özellikler gösterebilirler. Bu nedenle BP subepidermal oto-immün büllü hastalıklardan MMP, EEB ve lineer IgA dermatozu ile karışabilmektedir.

BP'i özellikle subepidermal oto-immün hastalıklardan ayırmak için 4 maddeden oluşan tanı kriterleri oluşturulmuştur. Kronik, gergin, subepidermal ayrışma ve eozinofilik infiltrasyonla karakterize büllerle seyreden, DİF incelemede subepidermal lineer C3 ve IgG birikimi olan hastalar immüno blot ile BP180 ve BP230 pozitif saptandığında BP olarak değerlendirilmiştir. Sadece BP180 pozitif saptanan veya negatif gelen olgularda, EEB ve MMP'den ayırt etmek amacıyla, immünoelektron mikroskopide birikimin lamina lusida-densa bölgesinde birikmesi halinde tanı doğrulanmıştır.

Tanı kriterleri:

- >70 yaşından büyük olmak
- Baş-boyun tutulumunun olmaması
- Atrofik skar olmaması
- Mukoza tutulumunun olmaması

Bu kriterlerden en az $\frac{3}{4}$ nün bulunması BP'yi diğer subepidermal oto-immün büllü hastalıklardan %86 duyarlılık ve %90 özgünlükle ayırt edebildiği gösterilmiştir ve pozitif prediktif değeri %95 in üzerinde bulunmuştur(121,123). Fakat bu kriterler klasik BP bulgularını içermeyen kişilerde işe yaramayabilir. Bu olgularda DİF ve İİF incelemelerine odaklanan farklı bir tanı kriteri ileri sürülmüştür(49).

Atipik BP için tanı kriterleri:

- Major kriter
 - DİF'te lineer, devamlı C3 ve/veya IgG birikimi
 - Tuzla ayrıştırılmış İİF'de pozitiflik
 - Minor kriter
 - Kaşıntı
 - Histopatolojik:
 - Erken Faz: Subepidermal yarık, Eozinofilik Spongiyoz, üst dermiste Eozinofil infiltrasyonu
 - Oturmuş Faz: Akantoliz olmaması, süperfisiyel dermal Eozinofilik infiltrat
 - Polimorfik klinik özellikler= Normal görünümlü, eritematöz veya ürtikeryal plakların üzerinde yaygın, büyük, gergin, seröz, hemorajik büller. Eritemli veya ürtikeroyal plaklar. Polisiklik, figürat, anüler lezyonlar. Hiperkeratotik ekskoriye nodülleri. Düz, mor, kaşıntılı, poligonal papüller. Küçük veziküller, Eritroderma, vejetatif lezyonlar, krutlu pürülan lezyonlar.
- 2 Major kriter veya 1 major ile 2 minor kriter tanıyı koydurur(49).

2.9 KLİNİK ŞİDDETİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Büllöz Pemfigoid'in klinik şiddetinin değerlendirilmesi için yaygın olarak kabul görmüş kesin bir skorlama ve sınıflandırma ölçütü henüz yoktur. Farklı çalışmalarda birbirinden farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir(2). Bu skorlama sistemlerinde; günlük lezyon çıkış adeti, vücut yüzey alanı ve mukoza tutulumu bu değerlendirmelerde esas kriterler olmuştur. Buna göre bir veya birkaç alana lokalize az sayıda inflamatuvar lezyonlar lokalize, %10 dan az Vücut Yüzey Alanı (VYA) tutulumu hafif, %10-30 tutulum olursa orta; %30'dan fazla tutulum şiddetli; günde 10'dan fazla vezikülobüllöz lezyon oluşması şiddetli olarak değerlendirilmiştir(133,134). Daha sonraki yıllarda oto-immün büllü hastalıklar için oluşturulan oto-immün büllü deri hastalığı şiddet skoru "Auto-immune Bullous Skin Disorder Intensity-Score" (ABSIS) kullanılmış ve ardından BP'ye özgü BP hastalık alanı indeksi "Büllöz Pemfigoid Disease Area Index" (BPDAI) oluşturulmuştur. BPDAI klinik olarak kullanımı zor olup ancak araştırmalarda kullanılmaktadır(135-137).

BPDAI de büllerin, ekzematize ve ürtikeryal lezyonların sayısı ve boyutları her bir vücut bölgesine göre ayrı ayrı değerlendirilir. Yine aynı vücut bölgeleri için pigmentasyon veya skar olup olmadığı ile mukozalardaki lezyonlar yerleştikleri bölgelere göre ayrı ayrı puanlanır. Kaşıntı yine bu değerlendirmenin parçası olup Vizüel Analog değerlendirme ile puanlanır. Bu puanlama muayene günü, geçirilen haftanın ortalaması ve geçirilen ayın ortalaması şeklinde 10 üzerinden değerlendirilir. Dolayısıyla bu değerlendirmenin en yüksek aktivite skoru 360 (Bül: 120, enflamatuvar lezyon: 120, mukoza: 120), en yüksek skar skoru 12, en yüksek kaşıntı skoru 30'dur. Tüm bunların toplamı BPDAI'yi verir(136). Levy-Sitbon ve ark. (2014) şiddetli ve hafif olgular arasında BPDAI skorunda belirgin farklılık görmüşlerdir ve BPDAI skoru 56 olarak "cut-off" değer olarak alındığında şiddetli BP için duyarlılığının %88, özgünlüğünün %91 olduğunu göstermişlerdir(137). Bir başka çalışmada BPDAI, ABSIS ile güçlü şekilde korele ve Anti-BP180 NC16A titreleriyle orta derecede korele bulunmuştur(135). İki skorlama sisteminin güvenilirliğini karşılaştıran bir başka çalışmada hastalık şiddet ve yaygınlığını değerlendirmede BPDAI

ABSIS'e göre daha güvenilir bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi takibinde kullanıldığında BPDAl ABSIS'e göre daha duayrlı ve özgün bulunmuştur. Buna göre BPDAl aktivite skorunda 4 puan azalma "cut-off" değer olarak alındığında tedaviye yanıt vermeyi göstermede ölçütün duyarlılığı %82,4, özgünlüğü %91,7; 3 puan artmanın hastalığın kötüleştüğünü göstermesinde duyarlılığı % 76,5, özgünlüğü 85,4 bulunmuştur(138).

2.10 TEDAVİ

Büllöz pemfigoid'in tedavisi ile çok fazla araştırma yapılmış ve çok fazla tedavi alternatifi üretilmiştir. Pek çok kılavuz ve uzlaşma mevcut olup sık olarak güncellenmektedir. Tedavi de pek çok ilacın hastalığı kontrol altında tutabileceği gösterilmekle birlikte bu tedavilerin yan etkileri hastaların yaşam sürelerini ve kalitelerini, hastalığın kendisinden daha çok etkileyebilir. Hastalığın özellikle yaşlı hastalarda görülmesi, komorbiditelerin eşlik etmesi; bu yan etkilerin görülmesinin ve şiddetli seyretmesinin başlıca nedenleridir. BP hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada, sağ kalım oranlarının normal popülasyona göre belirgin azaldığı ve demans, ileri yaş (>75 yaş), genel durumdaki bozukluğun yaşamını tedavinin altıncı ayından önce yitirenlerde anlamlı şekilde daha sık olduğu bildirilmiştir. Yine en sık ölüm sebeplerini; sepsis, pnömoni, kardiyovasküler hastalıklar olarak bulmuşlardır. Bu sebeple tedavi seçerken hastalık şiddeti ve tedaviye yanıtı ile bu faktörlerin de göz önüne alınması gereklidir(134,139,140).

2.10.1 Lokalize BP

Lokalize BP'de ilk seçenek %0,05 klobetasol propionat merhem'dir. Lezyonel deriye sürülebildiği gibi, pek çok olgunun lezyonları yaygınlaşabileceği için boyundan aşağıya tüm vücuda da sürülebilir(133,139).

2.10.2 Hafif şiddetli BP

İlk tedavi seçeneği, günde bir kez, boyundan aşağıya her yere, 30 gram/gün, %0,05 klobetasol propionat merhem sürülmesidir(3,133,139).

2.10.3 Orta ve çok şiddetli BP

Bu grupta'da sistemik steroidler ön planda düşünülse de topikal steroid tedavisi denenmeli ve ilk seçenek olarak düşünülmelidir(133,139). Bu konuda ki en önemli çalışmalar Joly ve ark. tarafından 2002 ve 2009 yıllarında yapılmıştır(3). Joly yaptıkları çalışmada hastaları günlük lezyon çıkışına göre (11 adet /gün ve daha fazlası çok şiddetli) orta ve şiddetli olarak ayırmış ardından bu grupları kendi içinde randomize olarak ayırmış; orta şiddetli BP'de bir grup klobetasol propionat, bir grup 0,5 mg/kg oral Prednizolon, çok şiddetli grupta bir grup klobetasol propionat diğer grup 1 mg/kg oral Prednizolon kullanmıştır. Topikal tedavi alanlar günde 2 kez 40 gr. klobetasol propionat'ı tüm vücuda konsolidasyon fazı tamamlanana kadar sürmüşlerdir ve hastalar 1 yıl takip edilmiştir. Tedavinin 21. gününde orta şiddetli BP grubunda topikal kortikosteroid kullananların 77'sinin tümünde, oral kortikosteroid kullanan 76 hastanın 72'sinde remisyon sağlanmış. çok şiddetli BP'de de 21. günde topikal kortikosteroid kullanan 93 hastanın 92'sinde, sistemik steroid kullanan 95 olgunun 86'sında remisyon sağlanmıştır. Mortalite oranlarına baktığımızda orta ve çok şiddet ayrı ayrı topikal ve sistemik tedavi kıyaslandığında sırasıyla; Orta şiddetli: %30'a %30

ve çok şiddetli: %24'e %41 olarak bulunmuştur. Ciddi yan etkilere bakıldığında orta şiddetli olgularda %32 ye %38, çok şiddetteki olgularda %29 a %54 saptanmıştır. Aynı çalışmada relaps oranları iki grupta da topikal tedavi alanlarda biraz daha yüksek bulunmakla birlikte hastanede kalış süresi topikal tedavi alan hastalarda belirgin daha düşük saptanmıştır(134). Aynı grup günlük 2 kez 40 gr/gün topikal klobetasol propionat doz düşülerek 12 ay (standart rejim) ile 10-30 gr/gün, doz düşülerek 4 ay (hafif rejim; doz günlük lezyon çıkışı ve kütleye göre ayarlanarak) tedavilerini kıyaslamışlardır. Çok şiddetteki tüm olgularda standart rejim'de %100 yanıt alınmış ve hafif rejimde %98 (orta-çok= 68/69-88/90) yanıt alınmıştır. Ölüm oranlarına bakıldığında orta şiddetli olgularda %28 e %33; çok şiddetli olgularda %45 a %42 olarak saptanmıştır. Tüm bunlara ek olarak hafif rejimde daha ciddi yan etki olmuş ve kümülatif kortikosteroid dozu kullanılmıştır. Remisyon sağlama sürelerinde belirgin farklılık olmamıştır. Relaps oranları hafif rejim kullanalarda daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada standart rejimin hafif rejime göre hipotalamo-hipofizer-adrenal döngüyü daha sık baskıladığı görülmüştür(141).

Sistemik steroid dozları 0,75 mg/kg/gün ile 1,25 mg/kg/gün şeklinde karşılaştırılmış ve tedavinin 21. ve 51. günlerinde yaptığı analizde iki rejime yanıtta anlamlı bir fark görmemekle birlikte yüksek doz alan grupta 51. günde mortalite oranı biraz daha yüksek bulunmuştur. Prednizon+Azatiopürin ile Prednizon tedavileri kıyaslanmış ve 3. yılda azatiopürin alan grupta kümülatif kortikosteroid dozunun %45 daha az olduğunu gözlemlemişlerdir(142,143).

Retrospektif bir çalışmada; metilprednizolon, topikal steroid ve dapson kombinasyonu kullanan ve 1 yıl takip edilmiş 62 Büllöz Pemfigoid hastasını analiz edilmiştir. Bu çalışmada olguların 22±13 gün sonra kontrol altına alındığı; 3. ayda %71, 6. ayda %91 olgunun mini doza düştüğü görülmüş. 12. ayda %53 hasta tedavisiz tam remisyonunda izlenmiş. Sadece 3 olguda yan etki izlenmiştir(144).

2.11 PROGNOZ

Büllöz Pemfigoid 4-6 yıl içinde kendiliğinden tam remisyonla girebilen bir hastalıktır ve lokalize, hafif ve orta şiddetli olgularda nadiren yaşamı tehdit etmektedir(142). Bu sebeple tedavide kullanılan ajanların yan etkileri önemli sorunlara yol açabildiğinden tedavi seçiminde dikkatli olunmalıdır. Büllöz Pemfigoid'de yaş eşleştirmeli kontrol gruplarında daha yüksek mortalite oranları saptanmıştır(27,145). Oral ve topikal kortikosteroid tedavilerine rağmen 1. yılda mortalite oranı çalışmalarda %10-40 arası değişmektedir. Topikal kortikosteroidler'de yan etkisiz değildir. Hem lokal hem de yeteri kadar emilirse adrenal bez supresyonu, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sıvı retansiyonu gibi yan etkilere neden olabilir(142). Bir olgu serisinde sistemik steroid alan pemfigoid hastalarının %34'ünde enfeksiyonlar ve osteoporoz gelişmiş ve hastaların %20'si tedavinin birinci yılında hayatını kaybetmiştir. Buna yol açan nedenler başlıca maligniteler ve komorbiditelerdir(78).

Retrospektif çok merkezli, kesitsel bir çalışmada, en az 1 yıl takip edilen olgular değerlendirmiş ve 1 yıllık sağ kalım %62 bulunmuştur. Normal popülasyona kıyasla mortalite oranı 6 kat artmış olarak bulunmuş ve bu artış 90 yaş üzerindeki popülasyonda da bildirilmiştir. Kadınlarda mortalite oranı

erkeklere göre yüksek bulunmuştur (7,8x4,8)(30). Birleşik Krallık'tan bir retrospektif çalışmada BP'de yaşa göre standartize edilmiş mortalite oranı %576 saptanmış, hastaların %25'i tanıdan sonra birinci yılda, %48'i ikinci yılda yaşamını kaybetmiştir. BP bu serideki yaşamını kaybeden 48 hastadan sadece birinde ölümün ana sebebi olmuştur. Olgularda diğer hastalıklar öne çıkmakla birlikte özellikle solunum yolu hastalıkları 60 yaş üstü kontrol popülasyonuna göre daha sık saptanmıştır(145). Pulmoner emboli de yaş eşleştirmeli kontrollere göre daha yüksek görülür. Akut fazda ve şiddetli hastalarda daha sıktır(146). Sağ kalım oranlarının tedavinin altıncı ayında %94'ten %17 ye düştüğü gözlemlenmiş, ikinci yıl ve beşinci yılda da belirgin düşüş olduğunu göstermişlerdir. En sık ölüm sebeplerini sepsis, pnömoni ve karviyovasküler hastalıklar olarak görülmüştür(140).

Büllöz pemfigoidli 96 hastanın 51'inde (%53), tedavi kesildikten sonraki 1 yıl içinde en az 1 relaps görüldüğü gözlenmiştir. Relapsların çoğunun ilk 3 ay içinde olduğu, relaps eden ile etmeyen grup kıyaslandığında; pozitif DİF (%35'e karşı %16), ileri yaş (82'ye 77 yaş) ve Anti-BP180 ELISA (27U/L ve daha üzeri: %32'ye %4) relaps eden grupta belirgin yüksek saptanmıştır. Anti-BP180 ELISA'da 27 değeri baz alındığında relaps için pozitif prediktif değer %90,9, negatif prediktif değer %51,2 saptanmıştır(147).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 AMAÇ

Büllöz Pemfigoid’de lezyon gelişiminin klinik şiddet ve tedavi ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Bunun için bül sıvısı ve serumdaki değişiklikleri belirlemek amacıyla eozinofil katyonik protein (EKP), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), BP180-NC16A antikorlarının serum ve bül sıvısında ölçülerek karşılaştırılması, elde edilen ölçümlerin klinik şiddet ve tedavi etkinliği ile ilişkisi araştırılmaya çalışıldı.

3.2 HASTALAR

BP hastalarında tedavi öncesi ve sonrasındaki süreçte bül sıvısı ve serum içeriğini karşılaştırmak amacıyla prospektif özellikte bir araştırma planlandı. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kuruluna başvurularak çalışma izni alındı (EK-2). Ayrıca İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji kliniği ve İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğinden hasta kabulü için İl Sağlık Müdürlüğüne başvurularak çalışma izinleri sağlandı.

Çalışmaya her iki klinikten Mayıs 2018 ile Şubat 2019 tarihleri arasında hiç tedavi almamış yeni BP tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız “U.S. National Library of Medicine Clinical Trials.gov” veritabanına “Clinical Trials identifier number= NCT03856840” kaydedildi.

3.2.1 ÇALIŞMAYA KABUL EDİLME KRİTERLERİ

Hasta grubuna klinik, histopatolojik, DİF ve serumda ELISA ile klasik BP tanısı alan ve daha önce hiç tedavi almayan gönüllü ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalar dahil edildi. DİF incelemede birikim olmayanlar çalışmaya alınmadı.

3.2.2 DEMOGRAFİ VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, doğum yeri, yaşadığı yer, lezyonlarının süresi, elementer lezyonların tipi, boyutu, yaygınlığı, lokalizasyonu, lezyonların progresyonu, kendisinde veya ailesinde eşlik eden geçmiş dönemde geçirdiği hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, histopatolojik bulguları, direkt immünofloresan bulgularını kapsayan form hazırlandı. Hastaların hastalık şiddetini ölçmek amacıyla BPDAI skoru, vücut yüzey alanı, günlük lezyon çıkışı sayısı kullanıldı(148) (Tablo 3.1). Oluşturulan forma hastaların tedavi altında ortaya çıkan yeni lezyonları gün gün elementer lezyonların tipi, sayısı, boyutu, lokalizasyonu ve lezyonların progresyonu da kaydedildi. Ayrıca vezikülobüllöz lezyonların sayısı, boyutu, progresyonu, kalıcı veya geçici oldukları (bir haftada iyileşip iyileşmemesine göre), taban özellikleri, numune alınıp alınmadığı kaydedildi. Oluşan lezyonların simetrik olup olmadığı, skar bırakıp bırakmadığı yaygın olup olmadığı baskılama-konsolidasyon-remisyon fazlarının ne zaman meydana geldiği kaydedildi.

3.2.2.1 Hastaların Hafif-Orta-Şiddetli Olarak Klinik Şiddetlerinin Tanımlanması

Hastalarımız büllöz ve non-büllöz lezyonların yaygınlığı, yeni çıkan lezyonların günlük sayısı ve BPDAI skorlarına göre evrelendi(133,134,137).

Tablo 3.1: BP olgularının klinik şiddetlerin değerlendirilmesi

Hafif	Vücut yüzey alanı tutulumu %10'nun altında olan olgular
Orta	Vücut yüzey alanı %10-30 olan olgular
Şiddetli	Vücut yüzey alanı %30'dan yüksek olan olgular ve/veya günlün yeni vezikül/bül çıkışı 10 ve üzeri olan olgular ve/veya BPDAI skoru 56 ve üzeri olgular

3.2.2.2 Hastaların Tedaviye Yanıt Durumunun Tanımlanması

Olgular tedavi başladıktan sonra en az 14 gün süre ile kalıcı lezyon (1 haftadan uzun sürede iyileşmeyen) çıkışı olmayan ve 14 günden sonra da eski lezyonların %80'inin iyileştiği olgular remisyonla girmiş ve tedaviye yanıt vermiş olgular olarak kabul edildi.

Tedavi başlangıcı ile yeni lezyon çıkışının devam etmesi, lezyonların iyileşmeden sebat etmesi, sayıca artışı ve klinik şiddeti artan ve bu nedenlerle tedavisi değiştirilen olgular tedaviye yanıtızsız olarak kabul edildi.

3.2.2.3 Klinik Relaps Durumunun Tanımlanması

Tedaviye yanıt veren olgular takiplerinde nüks eden ve etmeyen olarak ikiye ayrıldı. Nüks kriteri 1 ay içinde, 1 haftada geçmeyen 3 den fazla vezikülobüllöz lezyon, 1 adet 10 cm çaptan daha büyük ürtikeryal, ekzematöz lezyon oluşması, bir haftadan uzun süren günlük kaşıntının olması olarak belirlendi(136).

3.3 NUMUNE TOPLAMA YÖNTEMİ

Hastalara tanı konduktan sonra tedavi öncesinde ve sorasındaki ilk 14 günde kan serumu ve bül sıvısı örnekleri alındı.

Serum her bir hastadan tedavi öncesinde, tedavinin yedinci ile on dördüncü gününde alındı. Kontrole gelmeyen hastaların ancak var olan mevcut alınmış numuneleri ile analiz yapıldı. Kan örnekleri deri yüzeyi %70 Etil Alkol ile antisepsi sağlandıktan sonra 20G iğne ucu ile boş kan tüpüne alındı. Alınan örnekler hemen 4000 devirde 10 dakika sentrifüj edildikten sonra eppendorf tüplerine Pastör pipeti kullanılarak ayrıştırıldı. Tüpler 1 ay -20 santigrad derecede bekletildikten sonra çalışılana kadar -80 santigrad derecede saklandı.

Bül sıvısı; hastalardan tedavi öncesinde ve tedavi başlangıcından sonra çıkan 5 mm çapından büyük veziküller ve büllerden ilk 24 saat içinde 20 G'lik enjektör ucuyla bül sıvıları elde edildi. Büllerin lokalizasyonları, taban özellikleri, çapları, 1 haftada iyileşip iyileşmediği kaydedildi. Bül sıvıları boş tüpe alındıktan hemen sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj işlemine maruz bırakıldı. Üstte kalan kısım eppendorf tüplerine kondu. Tüpler 1 ay -20 santigrad derecede bekletildikten sonra çalışılana kadar -80 santigrad derecede saklandı. Çalışılmayacak kadar az miktarda olan bül sıvıları çalışmadan çıkarıldı.

3.4 KAN SERUMLARINDA VE BÜL SIVILARINDA BP180-NC16A ANTİKORLARININ, EOZİNOFİL KATYONİK PROTEİNİN, TNF- α DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hastalardan tedavi öncesi, tedavinin yedinci ve on dördüncü günlerdeki kan serum örneklerinde ELISA tekniği ile BP180-NC16A (Euroimmun) antikörlerinin, Eozinofil Katyonik Proteinin (Elabscience), TNF-alfanın (R&D systems) konsantrasyonları tanımlanan yöntemlere göre hastanemiz laboratuvarında sırasıyla RU/ml, pg/ml, pg/ml cinsinden ölçüldü.

Bül sıvılarından yeterli miktarda alınabilen olanları (250 mcl den fazla miktarda olanları) çalışılabilir. Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında yeni ortaya çıkan bül sıvılarının sayısı, lokalizasyonları, boyutları, taban özellikleri, gerginlikleri, rengi, kaç günde iyileştiği (geçici-kalıcı olup olmadığı) kaydedildi. Tedavilerin 4-14. günlerinde hastaların 0,5 cm'den büyük tüm vezikülleri ve bülleri drene edilip yukarıda tarif edildiği gibi sentrifüj yapıldı. Hastaların bül sıvıları tedavi öncesi, tedavinin 4-7. günleri, 7-14. günleri olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her gruptan yedinci ve on dördüncü güne en yakın olmak üzere bir gün seçildi ve o günün geçici (1 haftada iyileşe) bülleri çalışmaya dahil edilerek çalışıldı. Eğer bül sıvısı tüm molekülleri çalışmak için yeterli değilse sırasıyla TNF-alfa, EKP, Anti-BP180-NC16A antikoru öncelik sırasına göre çalışıldı. 7-14. günlerde bül çıkışı olmadıysa veya yeterli miktarda alınamadıysa 14. günden sonra çıkan bül sıvıları da alındı ve 14. güne en yakın olan günün bül sıvıları çalışmaya dahil edildi. Ek olarak kalıcı bül çıkışı olduysa ve numune alınabiliyorsa onlarda ayrıca çalışıldı. Ayrıca ilk 14 günde tedavi değişimi olduysa ve değişim öncesi yeterli miktarda alınabilen bül sıvısı varsa yine ayrıca belirtilen maddeler öncelik sırasına göre çalışıldı.

3.5 TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA BÜL SIVISI VE SERUM ANALİZİ

Öncelikle tüm olguların tedavi öncesinde alınan bül sıvılarındaki ve serumdaki TNF- α , EKP ve BP180-NC16A antikorlarının ortalamaları kıyaslanıp, korelasyon olup olmadığına bakıldı.

Hastalar Tablo 3.1'de tanımlandığı gibi hafif, orta, şiddetli olarak ayrıldıktan sonra her grupta bül sıvısı ve serum arasında TNF- α , EKP ve BP180-NC16A antikor değerlerinde korelasyon analizi yapıldı. Ardından bül sıvısında ve serumda her molekülün hastalık şiddeti ile korelasyonu Kruskal-Wallis testiyle analiz edildi. Bu ölçümde anlamlı farklılık saptanan parametreler Post-Hoc test olarak Tamhane'nin T2 testi uygulanarak farklı olanlar tespit edilip, hangisinin yüksek-düşük olduğu bulundu ve anlamlılığı tekrar analiz edildi.

Tedavinin ilk 14 günü boyunca takip edilen ve tedavi ile kalıcı lezyon çıkışı tam duran ve lezyonların %80'i iyileşip tam remisyona giren hastalar olarak tanımlandı.

Uygulanan tedaviye rağmen hastalık aktivasyonunun artması (hastalığın bir sonraki evreye geçmesi) veya yanıt alınamaması sonucu tedavi de değişikliğe gidilen hastalar (verilen tedaviye rağmen 1 hafta içinde lezyon çıkış sayısında ve yüzey alanında değişiklik olmayanlar) diğerlerinden ayrılarak yanıtız hasta grubu olarak tanımlandı.

Her grupta bül sıvısı ile serum arasında TNF- α , EKP ve BP180-NC16A antikorlar düzeyleri için korelasyon analizi yapıldı. Ardından tüm parametreler ve gruplar arasında bül sıvıları ve serum değerleri kıyaslandı ve istatistiksel anlamlılık olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Bir aydan daha uzun süreli takip edilen olgular yukarıda belirtildiği gibi relaps görülen ve görülmeyen olarak gruplara ayrıldı. Sonrasında her grupta bül sıvısı ve serum arasında TNF- α , EKP ve BP180-NC16A antikorlarının değerleri nde istatistiksel olarak korelasyon analizi yapıldı. Ardından bu gruplar arasında bül sıvıları ve serum değerleri Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi.

Tedavinin ilk 14 günü takip edilen olgularda; tedavi öncesinde alınan ile birinci haftada alınan, tedavi öncesi alınan ile ikinci hafta alınan, birinci hafta alınan ile ikinci hafta alınan bül sıvılarında ve serum örneklerinde ölçülen moleküller kendi aralarında ortalama değerleri kıyaslandı ve Wilcoxon analizi ile anlamlı farklılık olmadığı analiz edildi. Analize sadece karşılaştırılan numunelerin aynı olgudan alınanları dahil edildi.

Tedavinin ilk 14 günü takip edilen olgular öncelikle tedavi yanıtına göre gruplara ayrıldı. Her grupta; tedavi öncesinde alınan ile birinci haftada alınan, tedavi öncesi alınan ile ikinci hafta alınan, birinci hafta alınan ile ikinci hafta alınan bül sıvılarında ve serum örneklerinde ölçülen moleküller kendi aralarında ortalama değerlerini kıyaslandı ve Wilcoxon analizi ile anlamlı farklılık olmadığı analiz edildi. Analize sadece karşılaştırılan numunelerin aynı olgudan alınanları dahil edildi.

3.6 ARAŞTIRMADA KULLANILAN İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ

İstatistik analizlerin tümü SPSS 22.0 for Machintosh (IBM) programı ile yapılmıştır. İlgili sayısal ölçümlü deęiŐkenlerin normallik araştırması Kolmogorov Smirnov testi ile yapılmış, deęiŐkenlerin normal dağılıma uymadığı görüldüğünden fark testlerinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin farkları ise Wilcoxon testi ile analiz edilmiştir. Bazı sayısal parametrelerin kıyaslanmasında Spearman korelasyon analizi de uygulanmıŐtır. İstatistiksel testlerde anlamlılık değeri olarak ($\alpha < 0,05$) kabul edilmiştir.



BULGULAR

4.1 HASTA SAYISI VE GRUPLAR

Araştırmamız süresince 12.01.2018-17.05.2019 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan BP ön tanısıyla 27 olgu çalışmaya alındı. Bunlardan 21 olgu BP tanı kriterlerini karşılayarak çalışmaya dahil edildi. BP tanısı konamayan 3 olgu ve çalışmaya dahil olmaktan vazgeçen veya takibe gelmeyen veya tetkikleri eksik olan 3 olgu olmak üzere 6 olgu çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 21 olgunun 7 si erkek (%33) 14 ü kadındı (%67). Olguların yaş ortalaması 75,3 (29-93) olarak saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Olguların erkek-kadın sayıları, yüzdeleri, yaşların ve ortalama şikayet sürelerinin ortalamaları, en az-en çok ve medyan değerleri.

		Erkek %33(7)	Kadın %67(14)	Tüm olgular %100(21)
Hastaların yaşları	Ortalama	78(49-90)	73.8(29-93)	75.3(29-93)
	Medyan	83	77	78
Şikayetlerin ortalama süresi (gün)	Ortalama	41.7(10-88)	110.2(6-480)	87.4(6-480)
	Medyan	30	28	30

Büllöz Pemfigoid hastalarının şikayetlerinin süresi ortalama 87,4 (medyan: 30, min-maks:6-480) gündü (Tablo 4.1). Hastaların hepsinde kaşıntı vardı. Ürtikeryal plaklar %71,4 ekzematöz plaklar %61,9 oral mukoza tutulumu %23,8 oranında saptandı. Lezyonlar en sık alt ve üst ekstremiteler ve gluteal bölgeye lokalizeydi(Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Lezyonların lokalizasyonu

Şikayetler ve Lezyonlar	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi	Lezyon yerleşimi	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi
Kaşıntı	21	%100	Baş	8	38.1%
Ürtikeryal Plak	15	%71,4	Boyun	10	47.6%
Ekzematöz Plak	13	%61,9	Toraks	16	76.2%
Oral Mukoza	5	%23,8	Sağkol	19	90.5%
			Solkol	18	85.7%
			Eller	17	81.0%
			Batın	17	81.0%
			Genital	5	23.8%
			Sırt gluteal	17	81.0%
			Sağ bacak	18	85.7%
			Sol bacak	20	95.2%
			Ayaklar	16	76.2%

Hastaların Vücut Yüzey alanı tutulumu ortalama 18,3 (Medyan: 18, 1-40) saptandı. Olguların yedisi %10'dan az, sekizi %10-30 arası, altısında %30'dan fazla vücut yüzey alanı tutulumu vardı. Hastaların ortalama BPDAI skoru 43 olarak saptandı. 13 olguda BPDAI skoru 56 ve üzerinde, 8 olguda 56'nin altındaydı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: BP Hastalarının hastalılık şiddeti sayıları ve yüzdeleri ile şiddete göre vücut yüzey alanı tutulum yüzdesi (VYA), BPDAI ile BPDAI-SKAR skorları

		Hafif %28,6(6)	Orta %28,6(6)	Çok %42,9(9)	Tüm Olgular %100(21)
Vücut Yüzey Alanı	Ortalama	4.6(1-8)	16(12-22)	29(2-40)	18.3(1-40)
	Medyan	4.5	15	32	18
BPDAI	Ortalama	22.6(3-40)	41.5(33-55)	57.7(21-101)	43(3-101)
BPDAI-SKAR	Ortalama	0	2(0-7)	1.8(0-11)	1.3(0-11)

Çalışmaya dahil edilen olguların 16'sı (%76,2) topikal tedavi, 5'i (%23,8) sistemik tedavi aldı. Tedavi başladıktan sonraki ilk 15 gün sonunda hiçbir olguda yeni kalıcı lezyon çıkışı gözlenmedi. Bir erkek olgu sistemik hastalıklardan dolayı ex olduğu için tedavinin 3. gününden itibaren takibi yapılamadı (Tablo 4.4).

Tablo: 4.4 Olgularda tedavi başladıktan sonraki günlere göre lezyon çıkışları

Tedavi Günleri	yeni-geçici lezyon	yeni-kalıcı lezyon	yeni lezyon yok
	Hasta sayısı	Hasta sayısı	Hasta sayısı
1. gün	11	4	6
2. gün	9	3	9
3. gün	10	2	8
4. gün	8	1	11
5. gün	9	1	10
6. gün	7	2	11
7. gün	3	2	15
8. gün	6	2	12
9. gün	3	2	15
10. gün	2	1	17
11. gün	3	1	16
12. gün	4	0	16
13. gün	2	1	17
14. gün	4	1	15

Olguların tümünde kaşıntı şikayeti vardı, başvurudaki vizüel analog skorlarının (VAS) ortalaması 8,3'tü (Medyan: 10; en az-en çok: 3-10). Başvuru öncesi günün, haftanın ve ayın VAS toplam değerlerinin ortalaması 24,8'di (Medyan: 30 en az-en çok: 9-30) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: BP hastalarının tedavi öncesi kaşıntı vizüel analog skorları. (hafta ve ay skorları olguların ilk başvurusundan önceki dönemdeki hafta ve aydaki ortalama değerleridir)

BPDAI KAŞINTI VAS SKORLARI	Hafif şiddet (6 olgu)	Orta şiddet (6 olgu)	Çok şiddet (9 olgu)	Tüm olgular (21 olgu)
ÖNCEKİ GÜN-Ortalama	7(3-10)	9.3(6-10)	8.5(6-10)	8.3(3-10)
ÖNCEKİ HAFTA- Ortalama	7(3-10)	9.3(6-10)	8.5(6-10)	8.3(3-10)
ÖNCEKİ AY- Ortalama	7(3-10)	9.3(6-10)	8.1(4-10)	8.1(3-10)
TOPLAM- Ortalama	21(9-30)	28(18-30)	25.2(18-30)	24.8(9-30)

Olguların 19 u (%95) tedavi ile tam remisyona girdi, 1 olgu tedaviye yanıt vermedi (Tablo 4.6). Bir olgu yoğun bakıma sevk edildiğinden takibi yapılamadı.

Tablo 4.6: BP Hastalarının remisyon sayıları ile yüzdeleri

	Tam remisyon %95(19)	Tedaviye yanıtız %5(1)
Topikal tedavi	%70(14)	%5(1)
Sistemik tedavi	%25(5)	0

Olguların on üçünde 1 aydan daha uzun süreli tedavi takibi yapıldı. Diğer olgular tedavi takibine gelmedi. Üçer olguda mini doz veya normal dozda tedavi altındayken nüks gözlemlendi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Relaps görülen 6 ve remisyonadaki 7 BP olgusunun minimal veya normal dozda takip edilen olgu sayısı ile ortalama toplam takip günleri, tedavi sonrası lezyonsuz takip günleri, Relaps görülen tedavi günleri. Günlerin parantez içinde medyan, en az-en çok değerleri verilmiştir.

	Relaps görülen olgular %46(6)	Remisyonunda olgular %54(7)	Tüm olgular %100(13)
Toplam Takip Süresi	214(180, 72-484)	192(173, 34-331)	202(173, 34-484)
Lezyonsuz Süre	157(162, 0-394)	178(180, 0-322)	169(180, 0-394)
Relaps Süresi Tedavi Başından itibaren	112(93, 42-201)		
Relaps Süresi Remisyonundan	97(77, 28-187)		
Normal dozda takip edilen olgu sayısı	%23(3)	%31(4)	%54(7)
Minimal dozda takip edilen sayısı	%23(3)	%23(3)	%46(6)

Ortalama Relaps süresi tedavi başından itibaren 112 (medyan: 93, 42-201), remisyonundan itibaren 97 (medyan: 77, 28-187) gün saptandı. Relaps görülen olgularda lezyonsuz takip süresi ortalama 157 (medyan:162, 0-394), toplam takip süresi 214 (medyan: 180, 72-484) gün olarak saptandı (Tablo 4.7).

4.2 TEDAVİ ÖNCESİ BÜL SIVISI VE SERUMDA SİTOKİN VE ANTİKOR DEĞERLERİ

4.2.1 BÜL SIVISINDA VE SERUMDA TNF- α DEĞERLERİ

TNF- α değerleri 20 olguda bül sıvısında, 17 olguda serumda değerlendirilebildi. 4 olgunun serumunu ve 1 olgunun yeterli miktarda bül sıvısını alamadık.

Bül sıvısında TNF- α seviyelerini seruma göre hem bül sıvısı hem de serum örneği alabildiğimiz 16 olguda karşılaştırdık ve Spearman Rho analizinde anlamlı korelasyon bulamadık ($r= 0,306$; $p= 0,544$).

Bül sıvısında ve serumda TNF- α değerlerinde hastalık şiddetleri arasında anlamlı farklılık bulamadık (sırasıyla $p= 0,707$, $p= 0,108$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hastalık şiddetleri arasında bül sıvısı ve serumda TNF- α değerleri

	Hafif Şiddetli olgular	Orta şiddetli olgular	Çok şiddetli olgular	
Bül sıvısı	82,70(6) (37,9-127,9)	72,46(5) (28,9-152,7)	89,56(9) (32,8-155,6)	$p=0,707$
Serum	38,31(6) (24,9-54,7)	27,96(6) (20,7-32)	36,92(5) (28,6-54)	$P=0,108$

* $p<0,05$ Kruskal-Wallis testi p değeri

4.2.2 BÜL SIVISI VE SERUMDA EKP DEĞERLERİ

Büllöz Pemfigoid olgularında EKP değerlerini bül sıvısında 14 olguda, serumda 16 olguda değerlendirebildik. 12 olguda hem bül sıvısı hem de serumda değerlendirdik ve iki değer arasında Spearman Rho analizinde güçlü ve anlamlı korelasyon bulduk ($r= 0,916$; $p= 0,01$).

Bül sıvısındaki ve serumdaki EKP değerlerinde hastalık şiddetleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,563$, $p=0,418$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hastalık şiddetleri arasında bül sıvısı ve serumda EKP değerleri

	Hafif Şiddetli olgular	Orta şiddetli olgular	Çok şiddetli olgular	
Bül sıvısı	640,86(5) (104,6-1641,7)	420,93(3) (18,5-1051,5)	774,1(6) (104-1871,2)	$p=0,563$
Serum	572,35(6) (23,1-1564,2)	354,28(5) (14,7-1478,1)	634,86(5) (0-1921,2)	$P=0,418$

* $p<0,05$ Kruskal-Wallis testi p değeri

4.2.3 BÜL SIVISINDA VE SERUMDA BP180-NC16A ANTİKORLARININ DEĞERLERİ

Büllöz Pemfigoid olgularında BP180-NC16A antikor değerleri bül sıvısında 17 olguda, serumda 15 olguda değerlendirilebildi. 15 olguda hem bül sıvısında hem de serumda karşılaştırma yapılabilirdi. Diğer olgular analize alınmadı. BP180-NC16A antikor seviyeleri arasında anlamlı ve güçlü korelasyon bulduk ($r= 0,964$; $p= 0,01$).

Serumda BP180-NC16A değerlerinde hafif ve çok şiddetli hastalar arasında anlamlı farklılık saptandı ve hastalık şiddeti arttıkça değerlerin arttığını bulduk ($p=0,028$; Tamhane'nin T2 testi ile yapılan Post-hoc analizde serumda çok-hafif evre farklılığı anlamlılığı $p= 0,08$ saptandı) (Tablo 4.10). Bül sıvısındaki antikor değerlerinde hastalık şiddetleri arasında anlamlı farklılık saptamadık ($p=0,079$).

Tablo 4.10: Hastalık şiddetleri arasında bül sıvısı ve serumda BP180-NC16A değerleri

	Hafif Şiddetli olgular	Orta şiddetli olgular	Çok şiddetli olgular	
Bül sıvısı	119,54(5) (4,7-271,1)	205,16(5) (40,7-426)	312,24(7) (115-441)	$p=0,079$
Serum	134,86(5) (7,9-308,8)	252,80(6) (69,6-430,5)	401,38(5) (303,8-470,3)	$P=0,028^*$
Serum (Hafif-Çok) Post-Hoc analiz	134,86(5) (7,9-308,8)		401,38(5) (303,8-470,3)	$P=0,08$

* $p<0,05$ Kruskal-Wallis testi ve Tamhane'nin T2 testi (post-hoc) p değeri

4.2.4 TEDAVİ YANITINA GÖRE BÜL SIVISINDA VE SERUMDA TNF- α , EKP, BP180-NC16A ANTİKORLARININ DEĞERLERİ

Tam remisyona giren olguların 18'inde bül sıvısında, 16'sında serumda TNF- α değerlerini ölçülebildi. 15 olguda iki örnekte ölçüm yapılabildi. Bül sıvısı ve serum değerleri arasında anlamlı korelasyon görülmedi ($r= 0,289$; $p= 0,296$). Aynı grupta 13 olguda bül sıvısında, 15 olguda serumda EKP seviyeleri ölçülebildi, 11 olguda ise iki örnekte de ölçüm yapılabildi aralarında anlamlı ve güçlü korelasyon saptandı ($r= 0,909$; $p= <0,01$). BP180-NC16A antikoru olguların 16'sında bül sıvısında, 15'inde serumda ölçülebildi. 16 kişide 2 örnek de ölçülebildi, aralarında güçlü ve anlamlı korelasyon bulundu ($r= 0,938$; $p= <0,01$).

Tam remisyon ve tedaviye yanıt vermeyen olgu grupları arasında tedaviye yanıtı 1 olgu olduğu için kıyaslama ve analiz yapılamadı. (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Tam Remisyon, tedaviye yanıtı 1 olgu grupları arasında bül sıvılarındaki ve serumlarındaki TNF- α , EKP, BP180-NC16A değerleri.

		Tam Remisyon	Tedaviye Yanıtı 1
TNF- α	Bül sıvısı	82,52(18) (28,90-155,60)	59,10
	Serum	34,65(16) (20,70-54,70)	27,80
EKP	Bül sıvısı	620,01(13) (18,50-1871,20)	1051,50
	Serum	460,11(15) (0-1921,20)	1478,10
BP180 NC16A	Bül sıvısı	228,80(16) (4,70-441,0)	148,40
	Serum	266,77(15) (7,90-470,30)	196,40

4.2.5 RELAPS GRUBUNDA BÜL SIVISINDA VE SERUMDA TNF- α , EKP, BP180-NC16A ANTİKOR DEĞERLERİ

Relaps görülen olguların 5'inde bül sıvısında ve serumda TNF- α değerleri ölçülebildi, 4 olguda iki örnekte de inceleme ve analiz yapılabildi. Diğer olgular ve yoğun bakıma sevk edildiği için takibi yapılamayan olgu analize alınmadı. Aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r= 0,400$; $p= 0,600$). EKP değerlerini üç olguda bül sıvısında, 5 olguda serumda ölçülebildik. 3 olguda 2 örnekte de ölçüm ve analiz yapılabildik, aralarında anlamlı ve yüksek korelasyon saptadık ($r= 1$; $p= 0,01$). BP180-NC16A antikoru olguların 4 olguda bül sıvısında, 5 olguda serumda ölçülebildik. 4 olguda iki örnekte de ölçüm ve analiz yapılabildik. Aralarında anlamlı ve güçlü korelasyon gördük ($r= 1$ $p= <0,01$).

Relaps görülmeyen olguların 7'sinde bül sıvısında, 6'sında serumda TNF- α değerleri ölçülebildi. 6 olguda iki örnekte inceleme ve analiz yapılabildi. Aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r= -0,200$; $p= 0,704$). EKP 4 olguda bül sıvısında, 5 olguda serumda ölçülebildi. 3 olguda 2 örnekte de ölçüm ve analiz yapılabildi. Aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,500$; $p= 0,667$). BP180-NC16A değerleri 7 olguda bül sıvısında, 6 olguda

serumda ölçülebildi. 6 olguda iki örnekte ölçüm ve analiz yapılabilir, aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,771$; $p=0,072$).

Relaps görülen ve görülmeyen olguların arasında; Serum ve bül sıvısı TNF- α , EKP, BP180-NC16A değerlerinde anlamlı farklılık bulamadık (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Relaps görülen ve görülmeyen olgu grupları arasında bül sıvılarındaki ve serumlarındaki TNF- α , EKP, BP180-NC16A değerleri ve analizi.

		Relaps görülen olgular	Relaps görülmeyen olgular	
TNF- α	Bül sıvısı	95,40(5) (32,80-155,60)	69,94(7) (28,90-152,70)	p=0,126
	Serum	35,76(5) (29,20-54,70)	30,60(6) (24,90-42,20)	p=0,530
EKP	Bül sıvısı	935,66(3) (18,50-1871,20)	619,42(4) (104-1641,70)	p=0,1
	Serum	647,36(5) (0-1921,20)	389,80(5) (14,70-1564,20)	p=0,857
BP180 NC16A	Bül sıvısı	203,55(4) (40,70-420,90)	209,30(7) (4,70-441)	p=0,429
	Serum	273,10(5) (69,60-470,30)	189(6) (7,90-470)	p=1

* $p<0,05$ Kruskal-Wallis testi p değeri

4.3 TEDAVİ ÖNCESİNDE VE SIRASINDA OLUŞAN BÜL SIVISINDA VE SERUMDA SİTOKİN VE ANTİKOR DEĞERLERİ

Çalışmada elde edilen numunelerin sadece aynı olgudan toplananları analize dahil edildi. Diğer olgular bül çıkışı olmaması, yeterli miktarda bül sıvısı alınmaması ve ilgili numunelerinin laboratuvar işlemlerinde sonuç alınmaması nedeniyle analize dahil edilmedi. Sonuçlar tablo 4.13, 4.14, 4.15'de gösterilmiştir.

4.3.1 TEDAVİ ÖNCESİ VE ALTINDA OLUŞAN BÜL SIVILARINDA VE SERUMDA TNF- α DEĞERLERİ

Tedavi Öncesi ve Birinci Hafta Değerleri

Olgularda tedavi öncesinde ve birinci haftada 5 olgudan bül sıvısı örneği toplandı, ortalama değerde azalma gözlemlemekle birlikte anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,500$). On bir olguda serumda değerlendirme yapılabilir ve benzer değerler bulundu.

Tam remisyona girenlerin 4 ünde bül sıvılarında değerlendirme yapabildik, aralarında anlamlı farklılık bulamadık ($p=0,715$). Serumda 10 olguda inceleme yapılabilir, benzer değerler saptandı ve aralarında anlamlı farklılık görülmedi.

Tedavi Öncesi ve İkinci Hafta Değerleri

Olgularda tedavi öncesi ve ikinci haftada 5 olguda bül sıvısı örneği toplandı, aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,686$). 7 olguda serumda ölçüm yapılabilir ve benzer değerler bulundu.

Tam remisyona girenlerden 5 olguda bül sıvısı örneği toplandı, ortalama değerde artma görülmekle birlikte aralarında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,686$). Serumda ölçüm yapılabilen 7 olguda benzer değerler bulundu, sonuç anlamlı değildi.

Birinci Hafta ve İkinci Hafta Değerleri

Olgularda birinci ve ikinci haftada 2 olguda bül sıvısı örneği topladık, olgu sayısı az olduğundan analiz yapılamadı. 7 olguda serumda ölçüm yapılabildi ve benzer değerler bulundu.

Tam remisyona giren olgulardan 1 olguda bül sıvısında ölçüm yapılabildi, olgu azlığından dolayı değerlendirme yapılamadı, serumda 7 olguda ölçüm yapılabildi benzer değerler saptandı.

4.3.2 TEDAVİ ÖNCESİ VE ALTINDA OLUŞAN BÜL SIVILARINDA VE SERUMDA EKP DEĞERLERİ

Tedavi Öncesi ve Birinci Hafta Değerleri

Olgularda tedavi öncesi ile birinci haftada EKP değerlerini 3 olguda bül sıvısında ölçülebildi, ortalama değerde azalma görülmekle birlikte anlamlı fark saptanmadı. 10 olguda serumda ölçülebildi, birinci haftada ortalama değerde artış görülmekle birlikte, anlamlı fark saptanmadı.

Tam remisyona giren olgulardan 3 ünde bül sıvısında ölçüm yapılabildi ortalama değerde azalma görmekle birlikte, anlamlı fark bulunamadı ($p=0,285$). 9 olguda serumda ölçüm yapılabildi ortalama değerde artış görülmekle birlikte anlamlı fark bulunamadı.

Tedavi Öncesi ve İkinci Hafta Değerleri

Olgularda 3 olguda tedavi öncesi ve ikinci haftada bül sıvısında EKP değerleri ölçülebildi, ortalama değerde azalma görülmekle birlikte, anlamlı farklılık bulunamadı. 5 olguda serumda ölçülebildi ortalama değerde artma görmekle birlikte, anlamlı farklılık saptanmadı.

Tam remisyona giren olgulardan 3 olguda bül sıvısında EKP değerleri ölçülebildi ortalama değerde azalma görüldü, olgu sayısının azlığından dolayı analiz yapılamadı. Serumda 5 olguda ölçülebildi, ortalama değerde artış görüldü, bunun dışında anlamlı farklılık saptanmadı.

Birinci Hafta ve İkinci Hafta Değerleri

Olgularda ve tam remiyon gurubunda 1 olguda birinci hafta ve ikinci hafta bül sıvısında EKP ölçüldü, değerlendirme yapılamadı. 5 olguda serumda ölçüldü ve benzer sonuçlar bulundu.

4.3.3 TEDAVİ ÖNCESİ VE ALTINDA OLUŞAN BÜL SIVILARINDA VE SERUMDA BP180-NC16A DEĞERLERİ

Tedavi Öncesi ve Birinci Hafta Değerleri

Beş olguda tedavi öncesi ve birinci haftada bül sıvısında BP180-NC16A antikor değerleri ölçülebildi, benzer değerler bulundu. Serumda 11 olguda ölçüm yapılabilirdi, ortalama değerde artış görülmekle birlikte, anlamlı farklılık bulunulamadı.

Tam remisyondaki olgulardan 4 olguda bül sıvısında ölçüm yapılabilirdi, ortalama değerde artma görülmekle birlikte anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,273$). Serumda 10 olguda ölçüm yapılabilirdi, ortalama değerde artış görülmekle birlikte, anlamlı farklılık bulunulamadı.

Tedavi Öncesi ve İkinci Hafta Değerleri

Olgularda ve tam remisyona giren olgularda 3 olguda tedavi öncesi ve ikinci hafta alınan bül sıvısında ölçüm yapılabilirdi. Olgularda ve tam remisyona girenlerde 7 olguda serumda BP180-NC16A antikorları ölçülebildi. Ölçüm ve analizlerde ortalama değerde artış görülmekle birlikte anlamlı farklılık saptanmadı.

Birinci hafta ve ikinci hafta değerleri

Sadece bir olguda bül sıvısında BP180-NC16A değerleri birinci hafta ve ikinci haftada incelenebildi. Olgu sayısı az olduğundan değerlendirme ve analiz yapılamadı. Serumda 7 olguda ölçülebildi ortalama değerde azalma görülmekle birlikte anlamlı farklılık yoktu.

Tam remisyona giren olgulardan 6 olguda serumda ölçüm yapılabilirdi, ortalama değerde azalma görmekle birlikte anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.13: Tüm olguların ve remisyon yanıtına göre olguların tedavi öncesi ile birinci hafta değerleri ve analiz sonucu. Analize tedavi öncesi ve birinci hafta değerleri ölçülebilen olgular dahil edilmiştir.

	Tedavi öncesi Bül sıvısı	Birinci hafta Bül sıvısı	P değeri	Tedavi öncesi Serum	Birinci hafta Serum	P değeri
TNF- α	86,90 (40,10-152,70)	68,74 (29,50-114,20)	p=0,500	32,46 (20,70-54,00)	30,49 (22,20-43,40)	p=0,424
EKP	308,26 (192,80-515,30)	256,76 (150,80-416,30)	p=0,285	479,85 (20,90-1564,20)	526,24 (25,90-1420,70)	p=0,646
BP180 NC16A	257,20 (4,70-426)	257,24 (2,10-488,70)	p=0,893	259,91 (7,90-4709)	295,25 (11,10-575,40)	p=0,110
TAM REMİSYONA GİREN OLGULAR						
TNF- α	93,85 (40,10-152,70)	78,55 (51,40-114,20)	p=0,715	32,93 (20,70-54)	30,29 (22,20-43,40)	p=0,241
EKP	308,26 (192,80-515,30)	256,76 (150,80-416,30)	p=0,285	368,93 (20,90-1564,20)	472,53 (25,90-1420,70)	p=0,314
BP180- NC16A	284,40 (4,70-426)	321,02 (6,70-488,70)	p=0,273	266,27 (7,90-470)	300,56 (11,10-575,40)	p=0,203

*p<0,05 Wilcoxon testi p değeri

Tablo 4.14: Tüm olguların ve remisyon yanıtına göre olguların tedavi öncesi ile ikinci hafta değerleri ve analiz sonucu. Analize tedavi öncesi ve ikinci hafta değerleri ölçülebilen olgular dahil edilmiştir.

	Tedavi öncesi Bül sıvısı	İkinci hafta Bül sıvısı	P değeri	Tedavi öncesi Serum	İkinci hafta Serum	P değeri
TNF- α	65,56 (37,90-112,70)	90,44 (31,70-173,80)	p=0,686	33,32 (20,70-54,00)	31,64 (25,50-46,20)	p=0,612
EKP	662,40 (192,80-1555,70)	140,36 (13,60-356,20)	p=0,285	99,74 (20,90-201,40)	154,50 (24,40-308,00)	p=0,225
BP180 NC16A	271,33 (115-426)	385,20 (235,70-534,10)	p=1	259,67 (7,90-470)	288,87 (9,50-599,30)	p=0,310
TAM REMİSYONA GİREN OLGULAR						
TNF- α	65,56 (37,90-112,70)	90,44 (31,70-173,80)	p=0,686	33,32 (20,70-54)	31,64 (25,50-46,20)	P=0,612
EKP	662,40 (192,80-1555,70)	140,36 (13,60-356,20)	p=0,285	99,74 (20,90-201,40)	154,50 (24,40-308)	p=0,225
BP180- NC16A	271,33 (115-426)	385,20 (235,70-534,10)	p=1	259,67 (7,90-470)	288,87 (9,50-559,30)	p=0,310

*p<0,05 Wilcoxon testi p değeri

Tablo 4.15: Tüm olguların ve remisyon yanıtına göre olguların birinci hafta ile ikinci hafta değerleri ve analiz sonucu. Analize birinci hafta ve ikinci hafta değerleri ölçülebilen olgular dahil edilmiştir.

	Birinci hafta Bül sıvısı	İkinci hafta Bül sıvısı	P değeri	Birinci hafta Serum	İkinci hafta Serum	P değeri
TNF- α	88,20 (62,20-114,20)	89,60 (81,40-97,80)	x	30,17 (22,20-43,40)	31,64 (25,50-46,20)	p=0,398
EKP	203,20	13,60	x	148,40(25,90-310,70)	154,50 (24,40-308,00)	p=0,500
BP180 NC16A	408,10	385,80	x	301,25 (11,10-575,40)	288,87 (9,50-599,30)	p=0,866
TAM REMİSYONA GİREN OLGULAR						
TNF- α	88,20 (62,20-114,20)	89,60 (81,40-97,80)	x	30,17 (22,20-43,40)	31,64 (25,50-46,20)	p=0,398
EKP	203,20	13,60	x	148,40 (25,90-310,70)	154,50(24,40-308)	p=0,500
BP180-NC16A	408,10	385,80	x	301,25 (11,10-575,40)	288,87 (9,50-559,30)	p=0,866

*p<0,05 Wilcoxon testi p değeri

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda BP olgularının tedavi öncesi ve sonrası döneminde ortaya çıkan bül sıvılarında ve bu dönemlerde alınan serum örneklerinde TNF- α , EKP ve BP180 antikorları araştırıldı. Ölçülen değerlerin klinik şiddet yanında, tedavi etkinliği, relaps, remisyon gibi parametrelerle ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

TNF- α enflamatuvar süreçte esas olarak monosit ve makrofajlardan, daha az olarak doğal öldürücü hücreler, T lenfositler, B lenfositlerden salgılanmaktadır. T lenfositlerden IL-2 salgılanmasını arttırarak hücre sel immün yanıtı uyarabilir, ayrıca pek çok sitokin salgılanmasını uyararak enflamatuvar yanıtı başlatıp modüle edebilir. Bu süreçte endotel aktivasyonu ve geçirgenlik artışını arttırabilir pek çok kemokini salgılayabilir(149). TNF- α pek çok çalışmada bül sıvısında hasta serumuna göre belirgin yüksek bulunmuş, ayrıca IL-1 β , IL-8, IFN- γ düzeyleri ile korele saptanmıştır(64,68,70). BP dokularında, bül sıvılarında, hasta serumuna ve sağlıklı popülasyonda oluşturulan emme bül sıvısı ve serumuna göre yüksek seviyelerde saptandığı bildirilmiştir(149).

Çalışmamızda BP olgularında TNF- α bül sıvısında yüksek, serumda daha düşük saptanmıştır. Hastalık klinik şiddeti ile bül sıvısında veya serumdaki TNF- α seviyelerindeki değişiklikler anlamlı bulunmadı. Bül sıvısında serumda göre yüksek saptanan TNF- α değerleri ile klinik şiddet arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir. TNF- α seviyelerinin serumda düşük, bül sıvılarında daha yüksek saptanması, bu sitokinin BP'de özellikle dokuda daha aktif olduğunu ve hastalık patogeneğinde ve bül gelişimde önemli olduğunu gösterebilir.

TNF- α seviyelerini hastalık şiddeti ve aktivitesi ile korele saptayan çalışmalarda hastalık şiddet ve aktivitesi genellikle günlük lezyon çıkışına göre yapılmıştır(68,149). Bizim çalışmamızda daha kapsamlı VYA ve BPDAl skoru hastalık şiddetini ortaya koymak için kullanılmıştır.

Tedavi öncesi bül sıvısı ve serum TNF- α düzeyleri ile relaps arasında ilişki saptayamadık. Sonuçlarımız tedavi öncesi TNF- α düzeylerinin prognozu kestirmede kullanılamayacağını düşündürmektedir.

EKP, bül sıvısında seruma göre yüksek saptandığı değişik çalışmalarda bildirilmiştir(11,12,61). Aktif eozinofil granüllerinden sekrete edilen EKP enflamatuvar yolakların aktive edilmesinde önemli bir sitokindir olup faktör 1, faktör 2, D-dimer gibi koagülasyonda rol oynayan serum proteinleri ile korelasyonu gösterilmiştir(13,60).

Çalışmamızda bül sıvısı ve serum EKP değerleri arasında korelasyon gözlenirken, EKP düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında bir anlamlı bir ilişki saptayamadık. Remisyona giren ve girmeyen veya relaps görülen ve görülmeyen olgular arasında bül sıvısı ile serumda EKP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. Bu durum tedavi öncesi EKP düzeylerinin tedaviye yanıtı gösteremeyeceğini düşündürmüştür.

Serum BP180-NC16A antikoru seviyelerinin ELISA tekniği ile ölçümü BP'nin tanısında kullanılan duyarlılık ve özgünlüğü çok yüksek bir testtir(68,127). BP180-NC16A antikoru serumda BP olgularının %90'ında reaktif olduğu tanıda kullanılabilen bir antikordur(150). BP'de saptanan antikolar hemidesmozomal bağları doğrudan zayıflatarak ve kompleman ilişkili veya ilişkisiz birçok mekanizmayı da harekete geçirerek bül oluşumunu sağlarlar(54). Bül sıvısında BP olgularının %61'inde BP180 antikoru saptanmış ve serum seviyeleri ile de korele olduğu saptanmıştır(66). Çalışmamızda önceki çalışmalara benzer serum ile bül sıvısının BP180-NC16A IgG antikor değerleriyle anlamlı şekilde korelasyon göstermiştir.

BP180 IgG antikorunun ELISA ile ölçülen serumdaki değerlerinin hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir(126,127). Benzer şekilde IgE antikorlarının da serum ve bül sıvısında ölçümleriyle hastalık şiddeti arasında bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir(75). Çalışmamızda hem bül sıvısı hem de serumda klinik hastalık şiddeti arttıkça BP180 antikoru değerlerinin de arttığı görüldü ve özellikle

hafif ve çok şiddetli olgular arasında bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Çalışmamızda tedavi başladıktan sonraki ilk 14 günde tek tük ortaya çıkan ve hızla iyileşen büllelerin sınırları ve serum örneklerinde antikor ve sitokin değerleri ölçülmüştür. Özellikle BP180 antikorlarının başarılı tedavi ile azaldığı, hastalık aktivitesi ile korele olduğu, TNF- α ve EKP seviyelerinin de başarılı tedavi ile azaldığı bilinmektedir(11,12,61). Çalışmamızda ise tedavinin birinci ve ikinci haftasında, tam remisyona giren olgularda ve tedaviye yanıt vermeyen olgularda serum TNF- α , EKP ve BP180 antikor değerlerinde azalma görülmedi. Bunun nedeni literatürdeki ölçümlerin tedavinin 1-2 ay sonrasında alınan örneklerden yapılması olabilir. Bulgularımız erken dönemde antikor değerlerinin tedavi takibinde faydalı olamayabileceğini düşündürmektedir

Tam remisyona giren olgularda EKP'nin ortalama değerinde bül sıvısında azalma serumda hafif artma gözlemlenmekle birlikte anlamlı bir değişiklik bulamadık. Önceki çalışmalarda EKP serum değerlerinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu görülmüş ve 60. günde 12,8 ng/ml "cut-off" değerinin altına düşmesinin remisyona için pozitif prediktif değerinin %81,1 olduğu saptanmıştır(12).

Sonuç olarak çalışmamızda klinik olarak çok şiddetli olgularda hafif şiddetli olanlara göre serumda BP180-NC16A antikorunun yüksek olduğu saptandı. Serum antikor seviyelerinin hastalık şiddetini yansıtabileceği ileri sürülebilir. Ancak remisyona veya relaps ile bül sıvısı ve serum TNF- α , EKP ve BP180-NC16A antikor seviyeleri ile anlamlı bir ilişki ortaya konulamaması bu parametrelerin tedavi etkinliği öngörmek için kullanılamayacağını göstermiştir. Çalışmamız BP'de tedavi altında ortaya çıkan bül sınırlarını inceleyen ilk çalışma olmanın yanı sıra tedavinin başladıktan ilk 14 gün içinde serum örneklerini inceleyen az sayıda çalışmadan biri olma özelliğine sahiptir. Olgu sayısının az olması ve BP'nin doğal seyrinde her hastada uygun zamanlarda yeterli büyüklükte bül çıkışının olmaması, bül sıvısı alınabilecek kontrol grubunun olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Kaynaklar

1. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:513-528.
2. Bagci IS, Horvath ON, Ruzicka T, Sardy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2017;16:445-455.
3. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013;381:320-32.
4. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 2011;29:427-38, viii-ix.
5. Dainichi T, Chow Z, Kabashima K. IgG4, complement, and the mechanisms of blister formation in pemphigus and bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2017;88:265-270.
6. Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, Bonanni E ve ark. Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophils, and local and systemic implications. *Br J Dermatol* 2009;160:266-72.
7. Lessey E, Li N, Diaz L, Liu Z. Complement and cutaneous autoimmune blistering diseases. *Immunol Res* 2008;41:223-32.
8. Engineer L, Bhol K, Kumari S, Razzaque Ahmed A. Bullous pemphigoid: interaction of interleukin 5, anti-basement membrane zone antibodies and eosinophils. A preliminary observation. *Cytokine* 2001;13:32-38.
9. Provost TT, Tomasi TB, Jr. Immunopathology of bullous pemphigoid. Basement membrane deposition of IgE, alternate pathway components and fibrin. *Clin Exp Immunol* 1974;18:193-200.

10. Schmidt E, Zillikens D. Diagnosis and treatment of patients with autoimmune bullous disorders in Germany. *Dermatol Clin* 2011;29:663-71.
11. D'Auria L, Pietravallo M, Mastroianni A, Ferraro C ve ark. IL-5 levels in the serum and blister fluid of patients with bullous pemphigoid: correlations with eosinophil cationic protein, RANTES, IgE and disease severity. *Arch Dermatol Res* 1998;290:25-7.
12. Giusti D, Gatouillat G, Le Jan S, Plee J ve ark. Eosinophil Cationic Protein (ECP), a predictive marker of bullous pemphigoid severity and outcome. *Sci Rep* 2017;7:4833.
13. Tedeschi A, Marzano AV, Lorini M, Balice Y ve ark. Eosinophil cationic protein levels parallel coagulation activation in the blister fluid of patients with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:813-7.
14. Marzano AV, Tedeschi A, Berti E, Fanoni D ve ark. Activation of coagulation in bullous pemphigoid and other eosinophil-related inflammatory skin diseases. *Clin Exp Immunol* 2011;165:44-50.
15. Dierksmeier U, Frosch PJ, Czarnetzki BM. Eosinophil chemotactic factor (ECF) in blister fluid of dermatological diseases. *Br J Dermatol* 1980;102:43-8.
16. Ameglio F, D'Auria L, Cordiali-Fei P, Mussi A ve ark. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris: correlated behaviour of serum VEGF, sE-selectin and TNF-alpha levels. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997;11:148-53.
17. Ludwig RJ, Schmidt E. Cytokines in autoimmune bullous skin diseases. Epiphenomena or contribution to pathogenesis? *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144:339-49.
18. Sun CC, Wu J, Wong TT, Wang LF ve ark. High levels of interleukin-8, soluble CD4 and soluble CD8 in bullous pemphigoid blister fluid. The relationship between local cytokine production and lesional T-cell activities. *Br J Dermatol* 2000;143:1235-40.
19. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G ve ark. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *Jama* 1967;200:751-756.
20. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C ve ark. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995;131:48-52.
21. Marazza G, Pham HC, Scharer L, Pedrazzetti PP ve ark. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:861-8.
22. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:434-40.
23. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S ve ark. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-8.
24. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 2015;307:291-8.

25. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:220.
26. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D ve ark. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:266-8.
27. Langan S, Smeeth L, Hubbard R, Fleming K ve ark. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *Bmj* 2008;337:a180.
28. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT ve ark. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol* 2010;49:768-74.
29. Thorslund K, Seifert O, Nilzen K, Gronhagen C. Incidence of bullous pemphigoid in Sweden 2005-2012: a nationwide population-based cohort study of 3761 patients. *Arch Dermatol Res* 2017;309:721-727.
30. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P ve ark. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132:1998-2004.
31. Jonkman M. Epidermolysis Bullosa Acquisita. In: Jonkman M, ed. *Autoimmune Bullous Diseases*. Springer, 2016:145-150.
32. Yamashita H, Ansai S, Ueno T, Osada S ve ark. Bullous pemphigoid with IgG autoantibodies to BP180 C-terminal domain and desmocollin 3 associated with transverse colon cancer. *Eur J Dermatol* 2015;25:515-6.
33. Mariotti F, Grosso F, Terracina M, Ruffelli M ve ark. Development of a novel ELISA system for detection of anti-BP180 IgG and characterization of autoantibody profile in bullous pemphigoid patients. *Br J Dermatol* 2004;151:1004-10.
34. Hofmann S, Thoma-Uszynski S, Hunziker T, Bernard P ve ark. Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH₂- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. *J Invest Dermatol* 2002;119:1065-73.
35. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, Jaintha S ve ark. Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000;115:842-8.
36. Eady RA. Discovery of Basement Membrane Zone Ultrastructural Entities by Electron Microscopy. *J Invest Dermatol* 2008;128 Suppl 2:E1-2.
37. Moriuchi R, Nishie W, Ujiie H, Natsuga K ve ark. In vivo analysis of IgE autoantibodies in bullous pemphigoid: a study of 100 cases. *J Dermatol Sci* 2015;78:21-5.
38. Nishie W, Sawamura D, Goto M, Ito K ve ark. Humanization of autoantigen. *Nat Med* 2007;13:378-83.
39. Hofmann SC, Tamm K, Hertl M, Borradori L. Diagnostic value of an enzyme-linked immunosorbent assay using BP180 recombinant proteins in elderly patients with pruritic skin disorders. *Br J Dermatol* 2003;149:910-2.

40. Iwata Y, Komura K, Koderu M, Usuda T ve ark. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008;144:41-8.
41. Guo L, Degenstein L, Dowling J, Yu QC ve ark. Gene targeting of BPAG1: abnormalities in mechanical strength and cell migration in stratified epithelia and neurologic degeneration. *Cell* 1995;81:233-43.
42. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S ve ark. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:391-399.
43. Sun Y, Liu H, Wang Z, Fu X ve ark. The HLA-DQB1*03:01 Is Associated with Bullous Pemphigoid in the Han Chinese Population. *J Invest Dermatol* 2018;138:1874-1877.
44. Chagury AA, Sennes LU, Gil JM, Kalil J ve ark. HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 and DQA1*05:05 Alleles Associated to Bullous Pemphigoid in Brazilian Population. *Ann Dermatol* 2018;30:8-12.
45. Fang H, Shen S, Zheng X, Dang E ve ark. Association of HLA class I and class II alleles with bullous pemphigoid in Chinese Hans. *J Dermatol Sci* 2018;89:258-262.
46. James W, Berger T, Elston D. *Andrews' Diseases Of The Skin: Clinical Dermatology*. Elsevier, 2016.
47. Meijer JM, Diercks GF, de Lang EW, Pas HH ve ark. Assessment of diagnostic strategy for early recognition of bullous and nonbullous variants of pemphigoid. *JAMA dermatology* 2019;155:158-165.
48. Amber KT, Zikry J, Hertl M. A multi-hit hypothesis of bullous pemphigoid and associated neurological disease: Is HLA-DQB1*03:01, a potential link between immune privileged antigen exposure and epitope spreading? *HLA* 2017;89:127-134.
49. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F ve ark. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev* 2015;14:438-45.
50. Iwata H, Kamio N, Aoyama Y, Yamamoto Y ve ark. IgG from patients with bullous pemphigoid depletes cultured keratinocytes of the 180-kDa bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen) and weakens cell attachment. *J Invest Dermatol* 2009;129:919-26.
51. Liu Z, Giudice GJ, Swartz SJ, Fairley JA ve ark. The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 1995;95:1539-44.
52. Nelson KC, Zhao M, Schroeder PR, Li N ve ark. Role of different pathways of the complement cascade in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 2006;116:2892-900.
53. Zuo Y, Evangelista F, Culton D, Guilabert A ve ark. IgG4 autoantibodies are inhibitory in the autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Autoimmun* 2016;73:111-9.
54. Iwata H, Ujiie H. Complement-independent blistering mechanisms in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 2017;26:1235-1239.

55. Romeijn TR, Jonkman MF, Knoppers C, Pas HH ve ark. Complement in bullous pemphigoid: results from a large observational study. *Br J Dermatol* 2017;176:517-519.
56. Hussein MR, Ali FM, Omar AE. Immunohistological analysis of immune cells in blistering skin lesions. *J Clin Pathol* 2007;60:62-71.
57. Lin L, Betsuyaku T, Heimbach L, Li N ve ark. Neutrophil elastase cleaves the murine hemidesmosomal protein BP180/type XVII collagen and generates degradation products that modulate experimental bullous pemphigoid. *Matrix Biol* 2012;31:38-44.
58. Teraki Y, Hotta T, Shiohara T. Skin-homing interleukin-4 and -13-producing cells contribute to bullous pemphigoid: remission of disease is associated with increased frequency of interleukin-10-producing cells. *J Invest Dermatol* 2001;117:1097-102.
59. D'Auria L, Cordiali Fei P, Ameglio F. Cytokines and bullous pemphigoid. *Eur Cytokine Netw* 1999;10:123-34.
60. Tsuda S, Miyasato M, Iryo K, Nakama T ve ark. Eosinophil phenotypes in bullous pemphigoid. *J Dermatol* 1992;19:270-9.
61. Czech W, Schaller J, Schopf E, Kapp A. Granulocyte activation in bullous diseases: release of granular proteins in bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:210-5.
62. Zentner A, Rendl J, Grelle I, Dummer R ve ark. Elevated levels of soluble tumour necrosis factor receptor I in blister fluids of bullous pemphigoid and suction blisters. *Arch Dermatol Res* 1994;286:355-7.
63. Caproni M, Palleschi GM, Falcos D, D'Agata A ve ark. Serum eosinophil cationic protein (ECP) in bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 1995;34:177-80.
64. Tamaki K, So K, Furuya T, Furue M. Cytokine profile of patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1994;130:128-9.
65. De Pita O, Frezzolini A, Cianchini G, Ruffelli M ve ark. T-helper 2 involvement in the pathogenesis of bullous pemphigoid: role of soluble CD30 (sCD30). *Arch Dermatol Res* 1997;289:667-70.
66. Patsatsi A, Vyzantiadis TA, Devliotou-Panagiotidou D, Chrysomallis F ve ark. Detection of anti-BP180/NC16a and anti-BP230 autoantibodies in blister fluid of patients with bullous pemphigoid: the first survey in Greece. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:183-5.
67. Hsu C-K, Huang H-Y, Chen W-R, Nishie W ve ark. Based ELISA for the Detection of Autoimmune Antibodies in Body Fluid □ The Case of Bullous Pemphigoid. *Analytical chemistry* 2014;86:4605-4610.
68. Ameglio F, D'Auria L, Bonifati C, Ferraro C ve ark. Cytokine pattern in blister fluid and serum of patients with bullous pemphigoid: relationships with disease intensity. *Br J Dermatol* 1998;138:611-4.
69. Giacalone B, D'Auria L, Bonifati C, Ferraro C ve ark. Decreased interleukin-7 and transforming growth factor-beta1 levels in blister fluids as compared to the respective serum levels in patients with bullous pemphigoid. *Opposite*

- behavior of TNF-alpha, interleukin-4 and interleukin-10. *Exp Dermatol* 1998;7:157-61.
70. Rhodes LE, Hashim IA, McLaughlin PJ, Friedmann PS. Blister fluid cytokines in cutaneous inflammatory bullous disorders. *Acta Derm Venereol* 1999;79:288-90.
 71. D'Auria L, Pietravallo M, Cordiali-Fei P, Ameglio F. Increased tryptase and myeloperoxidase levels in blister fluids of patients with bullous pemphigoid: correlations with cytokines, adhesion molecules and anti-basement membrane zone antibodies. *Exp Dermatol* 2000;9:131-7.
 72. Frezzolini A, Cianchini G, Ruffelli M, Cadoni S ve ark. Interleukin-16 expression and release in bullous pemphigoid. *Clin Exp Immunol* 2004;137:595-600.
 73. Bieber K, Ernst AL, Tukaj S, Holtsche MM ve ark. Analysis of serum markers of cellular immune activation in patients with bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 2017;26:1248-1252.
 74. Sernicola A, Russo I, Saponeri A, Alaibac M. Biochip detection of BP180 autoantibodies in blister fluid for the serodiagnosis of bullous pemphigoid: A pilot study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14514.
 75. Bing L, Xiping Z, Li L, Jun P ve ark. Levels of anti-BP180 NC16A IgE do not correlate with severity of disease in the early stages of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 2015;307:849-54.
 76. Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:989-995 e2.
 77. Pankakoski A, Sintonen H, Ranki A, Kluger N. Comorbidities of bullous pemphigoid in a Finnish cohort. *Eur J Dermatol* 2018;28:157-161.
 78. Serwin AB, Bokinić E, Piascik M, Masny D ve ark. Epidemiological and clinical analysis of pemphigoid patients in northeastern Poland in 2000-2005. *Med Sci Monit* 2007;13:CR360-4.
 79. Strohal R, Rappersberger K, Pehamberger H, Wolff K. Nonbullous pemphigoid: prodrome of bullous pemphigoid or a distinct pemphigoid variant? *J Am Acad Dermatol* 1993;29:293-9.
 80. Hirano S, Mason A, Harvey V, Hood A. Erythema multiforme-like bullous pemphigoid associated with furosemide. *J Clin Exp Dermatol Res* 2011;2:2.
 81. Hayakawa K, Shiohara T. Atypical bullous disease showing features of both erythema multiforme and bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2002;82:196-9.
 82. Allan SJ, Tidman MJ. Pemphigoid excoriee: a further variant of bullous pemphigoid? *Br J Dermatol* 1999;141:585-6.
 83. Vornicescu C, Senila SC, Cosgarea R, Candrea E ve ark. Pemphigoid nodularis - rare presentation of bullous pemphigoid: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2019;17:1132-1138.
 84. Powell AM, Albert S, Gratian MJ, Bittencourt R ve ark. Pemphigoid nodularis (non-bullous): a clinicopathological study of five cases. *Br J Dermatol* 2002;147:343-9.

85. Kim J, Chavel S, Girardi M, McNiff JM. Pemphigoid vegetans: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2008;35:1144-47.
86. Khatib Y, Makhija M, Patel RD, Karad G. Pemphigoid Vegetans in Childhood: A Case Report and Short Review of Literature. *Indian J Dermatol* 2015;60:422.
87. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, Stasio L ve ark. Lichen planus pemphigoides, a possible example of epitope spreading. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:837-43.
88. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I ve ark. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol* 2013;52:406-12.
89. Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. Immunofluorescence of Autoimmune Bullous Diseases. *Surg Pathol Clin* 2017;10:505-512.
90. Cohen DM, Ben-Amitai D, Feinmesser M, Zvulunov A. Childhood lichen planus pemphigoides: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2009;26:569-74.
91. Loyal J, Rashtak S. Vulvar lichen planus pemphigoides. *Int J Womens Dermatol* 2017;3:225-227.
92. Amato L, Gallerani I, Mei S, Pestelli E ve ark. Erythrodermic bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 2001;40:343-6.
93. Varpuluoma O, Forsti AK, Jokelainen J, Turpeinen M ve ark. Oral diabetes medications other than dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are not associated with bullous pemphigoid: A Finnish nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:1034-1038 e5.
94. Harada M, Yoneda A, Haruyama S, Yabuki K ve ark. Bullous Pemphigoid Associated with the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin in a Patient with Liver Cirrhosis Complicated with Rapidly Progressive Hepatocellular Carcinoma. *Intern Med* 2017;56:2471-2474.
95. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J ve ark. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:1081-1088.
96. Jour G, Glitza IC, Ellis RM, Torres-Cabala CA ve ark. Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: a report on bullous skin eruptions. *J Cutan Pathol* 2016;43:688-96.
97. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, Feinmesser M ve ark. Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:41-8.
98. Reis-Filho EG, Silva Tde A, Aguirre LH, Reis CM. Bullous pemphigoid in a 3-month-old infant: case report and literature review of this dermatosis in childhood. *An Bras Dermatol* 2013;88:961-5.
99. de la Fuente S, Hernandez-Martin A, de Lucas R, Gonzalez-Ensenat MA ve ark. Postvaccination bullous pemphigoid in infancy: report of three new cases and literature review. *Pediatr Dermatol* 2013;30:741-4.

100. Welfringer-Morin A, Bekel L, Bellon N, Gantzer A ve ark. Long-term evolving profile of childhood autoimmune blistering diseases: Retrospective study on 38 children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:1158-1163.
101. Salman A, Tekin B, Yucelten D. Autoimmune Bullous Disease in Childhood. *Indian J Dermatol* 2017;62:440.
102. Erbagci Z. Childhood bullous pemphigoid following hepatitis B immunization. *J Dermatol* 2002;29:781-5.
103. Fukuda S, Tsuruta D, Uchiyama M, Mitsuhashi Y ve ark. Brunsting-Perry type pemphigoid with IgG autoantibodies to laminin-332, BP230 and desmoplakins I/II. *Br J Dermatol* 2011;165:433-5.
104. Garcia-Martin P, Fraga J, Hashimoto T, Garcia-Diez A. Brunsting-Perry-type cicatricial pemphigoid with IgG autoantibodies to LAD-1. *Br J Dermatol* 2014;170:743-5.
105. Cohen S, Strowd LC, Pichardo RO. Pemphigoid gestationis: a case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat* 2018;29:815-818.
106. Meijer J, Terra J. Cutaneous Pemphigoid. In: Jonkman M, ed. *Autoimmune Bullous Diseases*. Springer, 2016:119-133.
107. Chan LS, Fine JD, Briggaman RA, Woodley DT ve ark. Identification and partial characterization of a novel 105-kDalton lower lamina lucida autoantigen associated with a novel immune-mediated subepidermal blistering disease. *J Invest Dermatol* 1993;101:262-7.
108. Sim B, Fook-Chong S, Phoon YW, Koh HY ve ark. Multimorbidity in bullous pemphigoid: a case-control analysis of bullous pemphigoid patients with age- and gender-matched controls. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1709-1714.
109. Chen J, Li L, Chen J, Zeng Y ve ark. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology* 2011;57:211-6.
110. Kokkonen N, Herukka SK, Huilaja L, Kokki M ve ark. Increased Levels of the Bullous Pemphigoid BP180 Autoantibody Are Associated with More Severe Dementia in Alzheimer's Disease. *J Invest Dermatol* 2017;137:71-76.
111. Ho YH, Hu HY, Chang YT, Li CP ve ark. Psoriasis is associated with increased risk of bullous pemphigoid: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Dermatol* 2019;46:604-609.
112. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA ve ark. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:691-699.
113. Lucariello RJ, Villablanca SE, Mascaro JM, Jr., Reichel M. Association between bullous pemphigoid and malignancy: A meta-analysis. *Australas J Dermatol* 2018;59:253-260.
114. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D ve ark. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol* 2015;135:1445-1447.
115. Bernard P, Borradori L. Pemphigoid Group. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, eds. *Dermatology*. 3 ed.: Elsevier, 2012:475-490.

116. Diercks G, Jonkman M. How to Take a Biopsy. In: Jonkman M, ed. *Autoimmune Bullous Diseases*. Springer, 2016:33-37.
117. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MC. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 2004;151:112-8.
118. Marazza G, Pham HC, Scharer L, Pedrazzetti PP ve ark. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:861-8.
119. Meijer JM, Atefi I, Diercks GFH, Vorobyev A ve ark. Serration pattern analysis for differentiating epidermolysis bullosa acquisita from other pemphigoid diseases. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:754-759 e6.
120. Vodegel RM, de Jong MC, Meijer HJ, Weytingh MB ve ark. Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline. *BMC Dermatol* 2004;4:10.
121. Joly P, Courville P, Lok C, Bernard P ve ark. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology* 2004;208:16-20.
122. Bowszyc-Dmochowska M, Hashimoto T, Dmochowski M, Nishikawa T. Evaluation of an avidin-biotin-peroxidase method with a monoclonal antibody to type IV collagen in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Dermatol* 1997;24:217-22.
123. Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C ve ark. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol* 1998;134:1075-80.
124. Giudice GJ, Wilske KC, Anhalt GJ, Fairley JA ve ark. Development of an ELISA to detect anti-BP180 autoantibodies in bullous pemphigoid and herpes gestationis. *J Invest Dermatol* 1994;102:878-81.
125. Zillikens D, Mascaro JM, Rose PA, Liu Z ve ark. A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;109:679-83.
126. Haase C, Budinger L, Borradori L, Yee C ve ark. Detection of IgG autoantibodies in the sera of patients with bullous and gestational pemphigoid: ELISA studies utilizing a baculovirus-encoded form of bullous pemphigoid antigen 2. *J Invest Dermatol* 1998;110:282-6.
127. Kobayashi M, Amagai M, Kuroda-Kinoshita K, Hashimoto T ve ark. BP180 ELISA using bacterial recombinant NC16a protein as a diagnostic and monitoring tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2002;30:224-32.
128. Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M ve ark. Autoantibody Profile Differentiates between Inflammatory and Noninflammatory Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2016;136:2201-2210.
129. Iwata H, Kamaguchi M, Ujiie H, Nishimura M ve ark. Macropinocytosis of type XVII collagen induced by bullous pemphigoid IgG is regulated via protein kinase C. *Lab Invest* 2016;96:1301-1310.

130. Ghohestani R, Kanitakis J, Nicolas JF, Cozzani E ve ark. Comparative sensitivity of indirect immunofluorescence to immunoblot assay for the detection of circulating antibodies to bullous pemphigoid antigens 1 and 2. *Br J Dermatol* 1996;135:74-9.
131. Meijer JM, Diercks GF, Schmidt E, Pas HH ve ark. Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2016;152:897-904.
132. Bhawan J, Milstone E, Malhotra R, Rosenfeld T ve ark. Scabies presenting as bullous pemphigoid-like eruption. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:179-81.
133. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N ve ark. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:833-44.
134. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C ve ark. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-7.
135. Daneshpazhooh M, Ghiasi M, Lajevardi V, Nasiri N ve ark. BPDAI and ABSIS correlate with serum anti-BP180 NC16A IgG but not with anti-BP230 IgG in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 2018;310:255-259.
136. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L ve ark. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:479-85.
137. Levy-Sitbon C, Barbe C, Plee J, Goeldel AL ve ark. Assessment of bullous pemphigoid disease area index during treatment: a prospective study of 30 patients. *Dermatology* 2014;229:116-22.
138. Wijayanti A, Zhao CY, Boettiger D, Chiang YZ ve ark. The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAI and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use? *Acta Derm Venereol* 2017;97:24-31.
139. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G ve ark. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015;172:867-77.
140. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S ve ark. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998;134:465-9.
141. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E ve ark. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009;129:1681-7.
142. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF ve ark. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002292.
143. Burton J, Harman R, Peachey R, Warin R. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978;2:1190-1191.
144. Schmidt E, Kraensel R, Goebeler M, Sinkgraven R ve ark. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases. *Cutis* 2005;76:205.

145. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R ve ark. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol* 2005;153:424-7.
146. Cugno M, Marzano AV, Bucciarelli P, Balice Y ve ark. Increased risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid. The INVENTEP (INcidence of VENous ThromboEmbolism in bullous Pemphigoid) study. *Thromb Haemost* 2016;115:193-9.
147. Bernard P, Reguiat Z, Tancrede-Bohin E, Cordel N ve ark. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 2009;145:537-42.
148. Chee SN, Murrell DF. The use of intravenous immunoglobulin in autoimmune bullous diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:323-30, viii.
149. Kowalski EH, Kneibner D, Kridin K, Amber KT. Serum and blister fluid levels of cytokines and chemokines in pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2019;18:526-534.
150. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V ve ark. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 2008;128:415-26.

EKLER**EK-1: BPDAI skarlama sisteminin formları**

B.P.D.A.I./DERİ İÇİN	AKTİVİTE		AKTİVİTE		HASAR	
ANATOMİK LOKASYON	EROZYON/VEZİKÜL/BÜL		ÜRTİKER/ERİTEM/DİĞER		PİGMENTASYON/DİĞER	
	0	YOK	0	YOK	0	YOK
	1	1-3 LEZYON VE HİÇBİRİSİ >1 CM	1	1-3 LEZYON VE HİÇBİRİSİ >6 CM	1	VAR
	2	1-3 LEZYON; EN AZ BİRİ >1 CM	2	1-3 LEZYON; EN AZ BİRİ >6 CM		
	3	>3 LEZYON VE HİÇBİRİSİ >2 CM	3	>3 LEZYON; EN AZ BİRİ >10 CM		
	5	>3 LEZYON, EN AZ BİRİ >2 CM	5	>3 LEZYON, EN AZ BİRİ >25 CM		
	10	>3 LEZYON, EN AZ BİRİ >5 CM VEYA TÜM ALAN	10	>3 LEZYON, EN AZ BİRİ >50 CM VEYA TÜM ALAN		
BAŞ						
BOYUN						
TORAKS						
SAĞ KOL						
SOL KOL						
ELLER						
BATIN						
GENİTAL						
SIRT/GLUTEAL BÖLGE						
SAĞ BACAĞ						
SOL BACAĞ						
AYAKLAR						
TOPLAM DERİ SKORU	/120		/120		/12	

B.P.D.A.I./MUKOZA İÇİN	AKTİVİTE		
ANATOMİK LOKASYON	EROZYON/VEZİKÜL/BÜL		
	0	YOK	
	1	1 LEZYON	
	2	2-3 LEZYON	
	5	>3 LEZYON YADA >2 CM 2 LEZYON	
	10	TÜM ALAN	
GÖZ			
BURUN			
YANAK			
SERT DAMAK			
YUMUŞAK DAMAK			
ÜST GİNGİVA			
ALT GİNGİVA			
DİL			
AĞIZ TABANI			
LABİAL MUKOZA			
POSTERİOR FARİNGS			
ANOGENİTAL			
TOPLAM MUKOZA SKORU		/120	
TOPLAM AKTİVİTE SKORU	/360	TOPLAM SKAR SKORU	/12

EK-2: Etik kurul onay belgeleri

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 12.12.2017		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Büllöz Pemfigoid Hastalarında Tedavi Öncesi ve Tedavi Sırasında Yeni Oluşan Bül Sıvısı İçeriğinde Sitokinlerin Değerlendirilmesi ve Tedavi Yanıtı İle Korelasyonu		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr Mehmet Salih Gürel		
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıkları		
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ	Türk Dermatoloji Derneği		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Version Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
GUVENLİLİK BİLDİRİMİ.ERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017/0414	Tarih: 12.12.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.12.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Büllöz Pemfigoid Hastalarında Tedavi Öncesi ve Tedavi Sırasında Yeni Oluşan Bül Sıvısı İçeriğinde Sitokinlerin Değerlendirilmesi ve Tedavi Yanıtı İle Korelasyonu
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.05.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Büllöz Pemfigoid Hastalarında Tedavi Öncesi ve Tedavi Sırasında Yeni Oluşan Bil Sıvısı İçeriğinde ve Serumda Sitokinlerin Değerlendirilmesi ve Tedavi Yanıtı İle Korelasyonu	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Türk Dermatoloji Derneği			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLİCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Retrospektif	<input type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0181	Tarih: 17.05.2018			
	Yukarıdaki bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyesi tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.05.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Büllöz Pemfigoid Hastalarında Tedavi Öncesi ve Tedavi Sırasında Yeni Oluşan Bül Sıvısı İçeriğinde ve Serumda Sitokinlerin Değerlendirilmesi ve Tedavi Yanıtı İle Korelasyonu
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		

*: Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

