

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BÜLLÖZ PEMFİGOİD TANILI HASTALARIN
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BESTE NİGAR GÖK YALÇIN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALİ KARAKUZU**

**İZMİR
MAYIS-2019**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince desteğini yakından hissettiğim, hem mesleki bilgi ve tecrübelerini hem de hayata dair deneyimlerini yorulmadan aktaran ve aynı zamanda tez yöneticisi olan ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgeyemeyen değerli hocam İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali KARAKUZU'ya,

Asitanlık eğitimimde büyük emek ve katkıları olan, her zaman bilgi ve mesleki deneyimleriyle beni yetiştiren ve kendimi çok şanslı hissetmemi sağlayan değerli hocalarım Klinik İdari Sorumlusu Sayın Doç. Dr. Fatma Şule AFŞAR'a, Sayın Doç. Dr. Kıymet Handan KELEKÇİ'ye, Sayın Uzm. Dr. Dudu İlgül BİLGİN'e ve Sayın Doç.Dr. Sıla ŞEREMET'e,

Kapılarını ne zaman çalsam yardımına koşan, klinik tecrübelerini paylaşarak asistan eğitimime katkıda bulunan Sayın Uzm. Dr. Güngör YILMAZ'a, Sayın Uzm. Dr. Nurhan AKTAŞ'a, Sayın Uzm. Dr. Serkan DEMİRKAN'a, Sayın Uzm. Dr. Türkan GÜRDAY'a ve Sayın Uzm. Dr. Meral BİLGE'ye,

Dört yıl boyunca çalışmaktan büyük keyif aldığım dostluğunu hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Ezgi URGANCI'ya, iyiki birlikte çalışıyoruz dediğim çok sevdiğim asistan arkadaşlarım Dr. Merve VELİOĞLU, Dr. Erkan DAVARCI, Dr. Mert BARAN, Dr. Fahri GÖKHAN ve Dr. Emine ARGÜZ'e,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine,

Bana öncelikle insani değerleri öğreten, hekim olma yolundaki basamakları çıkarken her türlü zorlukta benim yardımına koşan en büyük destekçilerim, iyikilerim sevgili annem Şefkat GÖK ve babam Mustafa GÖK'e,

Bu zorlu ve kıymetli yolda yanımda sürüklediğim, benim neşe kaynağım canım kardeşim Dokuzeylül Üniversitesi Tıp Fakültesi 3.Sınıf Öğrencisi Hüseyin GÖK'e,

Uzmanlığı kazanmamda belkide en büyük payı olan, en zor anlarımda desteğini hep hissettiğim yaşama sevincim, sevgili eşim Dr. Buğra YALÇIN ve ailesine,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

MAYIS 2019

Dr. Beste Nigar GÖK YALÇIN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİLLER	VI
TABLolar	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sınıflandırma	2
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etyoloji	4
2.3.1. Genetik faktörler.....	4
2.3.2. Tetikleyici faktörler.....	4
2.4. Patogenez	7
2.4.1. Bullöz pemfigoidde otoimmün mekanizmalar.....	8
2.4.2. Bül oluşumu.....	10
2.4.2.1. Kompleman aktivasyonu.....	10
2.4.2.2. Mast hücre degranülasyonu.....	10
2.4.2.3. Eozinofillerin, nötrofillerin ve proteolitik enzimlerin birikimi.....	10
2.4.2.4. Proteolitik olaylar.....	11
2.5. Klinik	12
2.5.1. Klasik bullöz pemfigoid.....	12
2.5.2. Non-bullöz pemfigoid.....	12
2.5.3. Atipik bullöz pemfigoid varyantları.....	13
2.6. Tanı	15
2.6.1. Sitoloji.....	17
2.6.2. Histopatoloji.....	17
2.6.3. DİF ve İİF.....	17

2.6.4. ELİSA.....	19
2.6.5. İmmünoblotting ve İmmünopresipitasyon.....	20
2.6.6. İmmünoelektron Mikroskopisi.....	20
2.6.7. İİF Mozaik Tabanlı BİYOÇİP.....	20
2.7. Ayırıcı Tanı.....	21
2.8. Prognoz ve Diğer Hastalıklarla İlişkisi.....	21
2.9. Büllöz Pemfigoid Tedavisi.....	22
2.9.1. Topikal kortikosteroid.....	23
2.9.2. Topikal takrolimus.....	25
2.9.3. Sistemik kortikosteroid.....	25
2.9.4. Azatiyopürin.....	26
2.9.5. Antiinflamatuvar Antibiyotikler ve Nikotinamid.....	27
2.9.6. Metotreksat.....	29
2.9.7. Mikofenolat Mofetil.....	29
2.9.8. Dapson.....	30
2.9.9. İntravenöz İmmunglobulin.....	30
2.9.10. Ritüksimab.....	31
2.9.11. Omalizumab.....	31
2.9.12. Diğer tedaviler.....	32
2.9.13. Gelecekteki ajanlar.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1. Hasta Seçimi.....	34
3.2. Çalışma Planı.....	34
3.3. İstatiksel Analiz.....	34
3.4. Etik Kurul İzni.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Demografik Özellikler.....	35
4.2. Oral mukoza tutulumu.....	37
4.3. Hastalık şiddeti.....	38
4.4. Pruritus.....	39
4.5. Malignite.....	39
4.6. Histopatoloji ve DİF bulguları.....	40

4.7. Komorbiditeler	41
4.8. Komorbidite gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı	43
4.9. Tedavi takibi	45
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	54
ÖZET	56
ABSTRACT	58
KAYNAKLAR	60



ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Subepidermal otoimmün büllöz hastalıklarının sınıflandırılması.....	3
Şekil 2. Hemidesmozom yapısı.....	8
Şekil 3. Büllöz pemfigoidde bül oluşumunun şematik hali.....	11
Şekil 4. Büllöz pemfigoid hastasının DİF incelemesinde lineer C3 birikimi	18
Şekil 5. Büllöz pemfigoid hastalarında topikal steroid kullanımı.....	24
Şekil 6. Büllöz pemfigoid hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı.....	36
Şekil 7. Büllöz pemfigoid olguların cinsiyetlerine göre yaş grupları dağılımı	37

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1. Büllöz pemfigoid hastalarının demografik özellikleri.....	35
Tablo 2. Büllöz pemfigoid hastalarının cinsiyetlerine göre yaş grupları dağılımı.....	36
Tablo3. Büllöz pemfigoid hastalarının oral mukoza tutulum oranları.....	37
Tablo 4. Büllöz pemfigoid hastalarının yaş gruplarına göre oral mukoza tutulum dağılımı.....	38
Tablo 5. Büllöz pemfigoid hastalarının hastalık şiddeti oranları.....	38
Tablo 6. Büllöz pemfigoid hastalarının yaş gruplarına göre hastalık şiddeti dağılımı.....	38
Tablo 7. Büllöz pemfigoid hastalarının pruritus varlığı oranları.....	39
Tablo 8. Büllöz pemfigoid hastalarının yaş gruplarına göre pruritus dağılımı.....	39
Tablo 9. Büllöz pemfigoid hastalarında görülen maligniteler.....	40
Tablo10. Büllöz pemfigoid hastalarının yaş gruplarına göre malignite dağılımı.....	40
Tablo 11. Büllöz pemfigoid hastalarının histopatoloji ve DİF sonuçları.....	41
Tablo 12. Büllöz pemfigoid hastalarının hastalık şiddetine göre DİF bulguları dağılımı.....	41
Tablo 13. Büllöz pemfigoid hastalarında görülen komorbiditeler.....	42
Tablo 14. Büllöz pemfigoid hastalarında yaş gruplarına göre olguların ek hastalıkları dağılımı.....	44
Tablo 15. Büllöz pemfigoid hastalarında hastalık şiddetine göre olguların ek hastalıkları dağılımı.....	44
Tablo 16. Büllöz pemfigoid hastalarında tedavi takibi sonuçları.....	45
Tablo 17. Büllöz pemfigoid hastalarla ilgili yapılan araştırmalarda saptanan insidans ve demografik bulgular.....	46

Tablo 18. BP hastalarla ilgili yapılan araştırmalarda saptanan mukozal tutulum prevalansı.....47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BMZ	Bazal membran zonu
BP	Büllöz pemfigoid
DIBP	Drug induced bullous pemphigoid
DM	Diyabetes Mellitus
Dsg	Desmoglein
DİF	Direkt immünofloresan
DPP4	Dipeptidil peptidaz-4
EEA	Edinsel epidermolizis bülloza
ELİSA	Enzim linked immunosorbent assay
EM	Eritema multiforme
H&E	Hematoksilen ve Eozin
HLA	Human lökosit antijenleri
HHV	Human herpes virüs
Ig	İmmünglobülin
İİF	İndirekt immünofloresan
İVİG	İntravenöz immünglobulin
LPP	Liken Planus Pemfigoides
MMP	Metalloproteinaz
MTX	Metotreksat
MMF	Mikofenolat Mofetil
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
NE	Nötrofil elastaz
NaCl	Sodyum klorür
OBH	Otoimmün büllöz hastalıklar
PKC	Protein kinaz C
PUVA	Psoralen ve Ultraviyole A
TNF-α	Tümör nekroz faktör- α

TPMT
UV

Tiyopürin metiltransferaz
Ultraviyole



BÜLLÖZ PEMFIGÖID

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Büllöz pemfigoid (BP) daha çok yaşlı popülasyonda görülen, klinik olarak eritematöz, ürtikeryal veya ekzematöz zeminde, geniş gergin, seröz veya hemorajik büllerle karakterize otoimmün büllöz bir hastalıktır (1). Avrupa ülkelerinde en sık görülen otoimmün büllü hastalık olup insidansı 2.5-70.1/milyon olarak değişmektedir (2-11). Önemli bir sağlık problemi haline gelen BP'in ülkemizde de sıklığı artmaktadır (12). Kadın/erkek oranının eşit olduğu çalışmalarda bulunmakla birlikte genellikle kadınlarda daha fazla görülmektedir (2,7,13). BP olgularında; nörolojik, psikiyatrik, otoimmün hastalıklar ve malignite ile ilişkisi tespit edilmiştir (14-16). Genellikle BP'i presipite eden faktörler bulunamamakla birlikte travma, yanıklar ve penisilin grubu antibiyotikler başta olmak üzere çeşitli ilaçlar BP gelişimine yol açabilir (17-20). Tedavide başta sistemik steroidler olmak üzere immünosupresif, antiinflamatuvar veya immünomodülatör ilaçlar ile dolaşımdaki patojenik antikorları ve inflamatuvar mediatörleri uzaklaştırmayı amaçlayan prosedürler kullanılır (21).

BP hastalarının klinik ve demografik özelliklerini inceleyen araştırmalar, hastalık etyopatogenezinin anlaşılmasına ve yönetimine katkı sağlamaktadır. Ülkemizde BP klinik ve demografik özelliklerini bildiren az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın amacı; kliniğimizde tanı koyduğumuz BP hastalarının demografik ve klinik özelliklerini araştırıp diğer çalışmalardan farklı sonuç olup olmadığını ortaya çıkarmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

BP en fazla görülen otoimmün subepidermal büllöz hastalıktır (22). Sıklıkla ileri yaş popülasyonu etkileyen, eritemli zemin üzerinde kaşıntılı, gergin büllerle karakterizedir (23). Bazal membran hemidesmozomal antijenleri olan BP180 ve BP230'a karşı gelişen otoantikörlerin hastalık oluşumunda temel rol oynadığı düşünülmektedir (24).

Pemfigoid terimi, bül anlamına gelen Yunanca 'pemphix' ve form anlamına gelen 'eiods' kelimelerinden köken almaktadır (18).

İlk kez 1953 yılında Lever klinik özellikleri ve histopatolojik olarak ayrışmanın anatomik lokalizasyonlarına göre pemfigus ve pemfigoidin farklı hastalıklar olduğunu tanımlamıştır (25). Pemfigustan farklı olarak Nikolsky fenomeni genellikle görülmez (1). Bül çatısından veya kenarındaki bül artığından çekildiğinde, deri boyunca sıyrılabilmesi veya yanındaki sağlam deriye parmakla burğu biçiminde bastırıldığında erozyon oluşması marjinal Nikolsky belirtisidir. Direkt Nikolsky belirtisi ise bül ve erozyondan uzak normal görünümlü deriye burğu biçiminde bastırıldığında erozyon oluşmazdır (26,27).

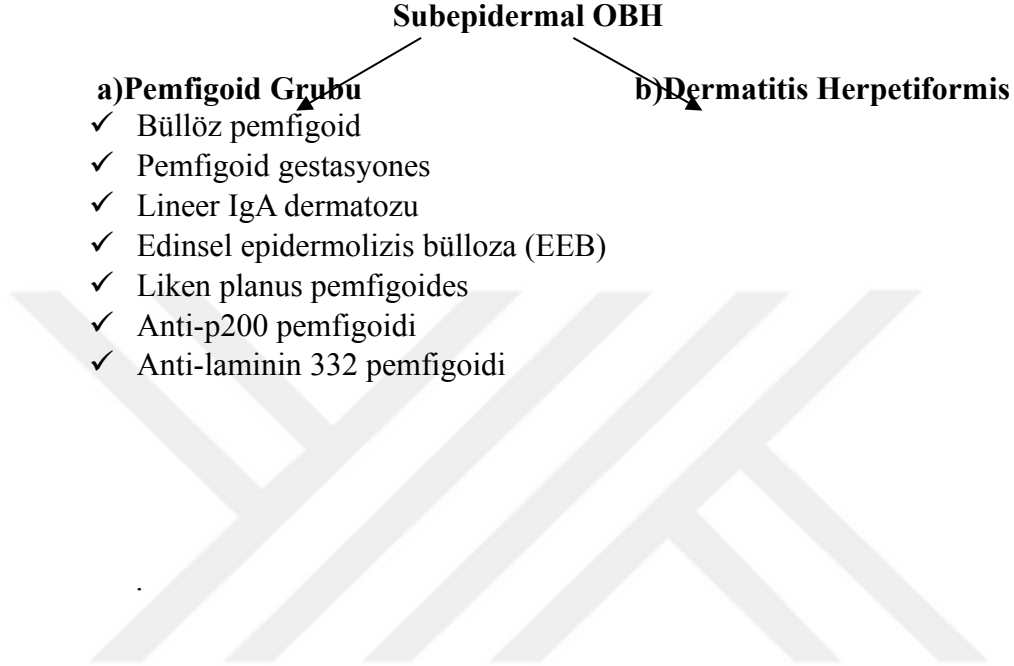
BP tedavisinde ideal tedavi protokolü konusunda tam bir konsensus oluşturulmaması, kullanılan ilaçların etkinliğini değerlendiren prospektif çalışmalarının yeterli olmamasına bağlanabilir. Hastalığın primer tedavisi topikal ve/veya sistemik kortikosteroidlerdir. Remisyon ve relapslarla seyreden hastalığın, kortikosteroidin potansiyel yan etkilerinden korunmak için ek immünespresif, antiinflamatuvar ajanlar ve konvansiyonel tedavilere yanıtız olgularda intravenöz immünglobulin ve biyolojik ajan tedavileri kullanılmaktadır (28-30).

2.1. Sınıflandırma

Otoimmün büllöz hastalıklar (OBH) ayrışmanın anatomik lokalizasyonuna göre intraepidermal (pemfigus) ve subepidermal (pemfigoid) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Başta BP olmak üzere pemfigoid grubu hastalıklar ve dermatitis herpetiformis subepidermal otoimmün büllöz hastalıklar grubundadır (31) (Şekil 1). Pemfigoid grubu hastalıkların ayırımı için H&E (Hematoksilen ve Eozin) ile boyalı

preparatların histopatolojik, direkt immünfloresan (DİF), indirekt immünfloresan (İİF) ve tuzda ayrıştırılmış deride İİF inceleme, hedef antijenleri belirlemek için ELİSA, immünobloting ve diğer laboratuvar tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır (32).

Şekil 1. Subepidermal OBH sınıflandırılması



2.2. Epidemiyoloji

BP ile ilgili Avrupa’da yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalara göre yıllık insidansın 2.5-70.1/milyon arasında değiştiği görülmektedir (2-11). Güncel olarak yayınlanan çalışmalarda BP insidansında artış gözlemlenmiştir. Bu artış yaşlı nüfus oranının giderek artması, günümüzde BP tanısı için kullanılan yöntemlerin daha gelişmiş olması ile açıklanabilir (33,34). BP tipik olarak 70 yaş ve üstü insanları etkiler (18). Hatta 90 yaşından büyük hastaların 60 yaşından küçük hastalara göre BP gelişme riski 297 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (35). İnfant ve çocuklarda ise BP daha nadir görülmektedir (18,36). Yapılan araştırmalar incelendiğinde BP’in kadınlardaki insidansın daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat Tunus’ta yapılan bir çalışmada kadın/erkek insidans oranınının 0.64 olarak tespit edilmiştir (7,9,35,37).

2.3. Etyoloji

2.3.1. Genetik faktörler

BP'in de içerisinde bulunduğu pemfigoid grubu hastalıklarda ortak şüpheli marker olarak HLA-DQB1*0301 tespit edilmiştir (38). Japon ırkında ise DRB1*04, DRB1*1101 ve DRB1*0302 ile birlikteliği bildirilmiştir (39).

2018 yılında Brezilya popülasyonunda yapılan bir çalışmada HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*05:05 alelleri ile BP arasındaki ilişki saptanmıştır (40).

2.3.2. Tetikleyici faktörler

BP'in indüklenebileceği mekanizmalar bilinmemektedir, ancak çoğu derinin bazal membran zonundaki (BMZ) yapıları lokal olarak etkiliyecek faktörlerle ilgilidir. BMZ bileşenlerinin gelişmiş antijenik özelliği, yapısal değişiklik veya yeni epitoplara ortaya çıkmasından kaynaklanabilir. Çoğu BP vakası görünüşte herhangi bir bariz presipite faktör olmadan ortaya çıkar. Travma, yanıklar, radyoterapi, ultraviyole ışınlar (UV) ve çok çeşitli ilaçlar dahil olmak üzere, BP hastalığını başlatıcı çok sayıda tetikleyici bulunmaktadır. Bununla birlikte, bazı durumlarda, titiz bir klinik geçmiş indükleyici ajanların varlığını tespit etmede yardımcı olabilir (17,18).

İlaçlar

Literatürler incelendiğinde ilaç alımı ile BP lezyonlarının gelişmesi arasındaki süre 10 gün -2 yıl arasında değişmektedir (41). İlacın neden olduğu BP (DIBP), sistemik alım veya bazı ilaçların lokal kullanımı ile indüklenen, idiyopatik gelişen BP'e benzer klinik, histolojik ve immünopatolojik özellikleri gösteren vakalarını belirlemek için kullanılan bir terimdir.

DIBP daha çok genç hastalarda görülmekte olup histopatolojik olarak da klasik BP varyantlarından da farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin; birkaç eozinofil ve nötrofil içeren perivasküler infiltrasyon, dermal damarlarda trombüs, hem dokuda hem de dolaşımda anti-BMZ IgG eksikliği görülebilmektedir (17,42).

İlaçlar muhtemelen, altta yatan genetik duyarlılığı olan hastalarda, immünite cevabını değiştirerek veya epidermal bazal membranın antijenik özelliklerini değiştirerek etki ederler (17,42).

İlaçlar, lamina lucida içindeki proteinlere bağlanıp antijenik özelliklerini değiştiren haptenler olarak hareket ederek anti-BMZ antikor üretimini uyarabilir

veya yapısal olarak modifiye edici moleküller ve gizli epitopları açığa çıkararak otoimmün bir tepkiye neden olabilirler (17,42).

Hem sistemik hem de topikal tedaviler BP'yi tetikleyebilir. İndükleyici ilaçlar, kimyasal yapılarına göre gruplandırılabilir. Sistemik ilaçların çoğu, prekürsör içinde veya katabolize bir metabolit içinde sülfhidril grupları (tiyoller: penisilamin, kaptopril, penisilin ve bunların türevleri, furosemid ve bazı sefalosporinler) içerir veya serbest bırakırlar (17,19,20). Tiyol grubunun ve fenol halkası içeren ve dünyada en yaygın kullanılan ilaçlardan biri olan aspirinin; hapten gibi davranabileceği ve BMZ proteinlerine otoantikor oluşumu ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür (17,43).

Prospektif bir vaka kontrol çalışmasında aldosteron antagonistleri ve nöroleptikler ile zayıf bir ilişki tespit edildi (44). Yakın zamanda spironolaktonun kronik kullanımı ve nöroleptikler arasında alifatik yan zincirlere sahip fenotiyazinlerin BP için bir risk faktörü olduğunu gösteren daha büyük bir çalışma ile de doğrulanmıştır (45).

TNF- α blokerleri TNF- α 'yı down regüle etmeleri sonucunda bazı hastalarda BP gelişimine yol açabilir (17,46).

Diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) inhibitörü olan vildagliptin kullanımından sonra BP gelişimi bildirilen vakalar mevcuttur. Daha çok yaşlı erkek bireyleri etkilmekte olup vildagliptinin kesilip topikal klobetazol propiyonat kullanımı ile dramatik olarak gerilediği bildirilmiştir (41,47,48).

Benzil benzoat gibi iritan etkisi ve 5-floroürasil gibi alerjik kontakt duyarlılık yapan topikal preparatların haricen kullanımı da deri üzerinde tahriş edici etkisi olması nedeniyle bazı hastalarda BP oluşumu için tetikleyici bir faktör olduğu öne sürülmüştür (17,49).

Aşılar

En sık influenza aşısı ile BP tetiklenmektedir. Aşı ile BP arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Aşıların kendilerinin, anti-BMZ antikor üretimini aktive etmesi muhtemel değildir, çünkü aşıların yapısı ile bazal membran proteinleri arasında benzerlik yoktur. Bununla birlikte, önemli bir soru, aşılama uygulaması bu

kadar yaygın olduğunda aşı ile tetiklenen BP raporlarının neden bu kadar nadir olduğudur. Aşılama, immünolojik yatkınlığı veya subklinik BP olan hastalarda otoimmün cevabın artmasına neden olabilir (17,50).

Radyoterapi

Radyoterapinin kendisi, antijenik özellikleri değiştirebilir, doğrudan otoantikor oluşumunu indükleyebilir. BP, radyoterapi sonrası erken veya geç dönemde ortaya çıkabilir ve sadece ışınlanan alanda kalmayıp epitoplarm yayılması ile jeneralize olabilir (51).

Ultraviyole

UV radyasyonu, BP'i indükleyebilen diğer önemli bir fiziksel faktördür. UV ışınlarına maruz kalma, BP otoantikorlarının üretimini indükleyebilir. UVA maruziyetinden sonra, B hücrelerinin poliklonal aktivasyonuna katkıda bulunabilecek serum IL-1 seviyeleri yükselir. BP'in birçok vakası, güneşe maruz kalma, PUVA tedavisi veya UVA ve UVB tedavisi gibi antipsoriatik tedavilerden sonra gerçekleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (17,52,53).

Enfeksiyonlar

En sık suçlanan virüsler; HHV ailesi ve hepatit B ve C 'dir. Virüsler, otoimmün hastalıkları, birkaç yolla tetikleyebilir. İlk olarak, enfekte olmuş hücelere verilen hasar nedeniyle, bir virüs genellikle gizlenmiş antijenleri ekleyebilir, ortaya çıkarabilir, değiştirebilir veya serbest bırakabilir ve dahası onları yabancı olarak tanıması için uyarabilir. İkinci olarak, yeni antijenler, hücre zarı fragmanlarının virüsün zarfı içerisine dahil edilmesinden kaynaklanabilir. Üçüncüsü, virüs, epitoplarmı konakçı ile paylaşabilir, böylece çapraz reaktif otoantikorların gelişmesine yol açabilir. Ek mekanizmalar da mümkündür. Örneğin virüsler, otoantikorlar üretmek ve T hücrelerini veya lenfokin salınımlarını etkilemek için poliklonal B hücrelerini aktive edebilir (17,54).

Helicobacter pylori ve *Toxoplasma gondii*'de BP patogeneğinde suçlanmıştır (55).

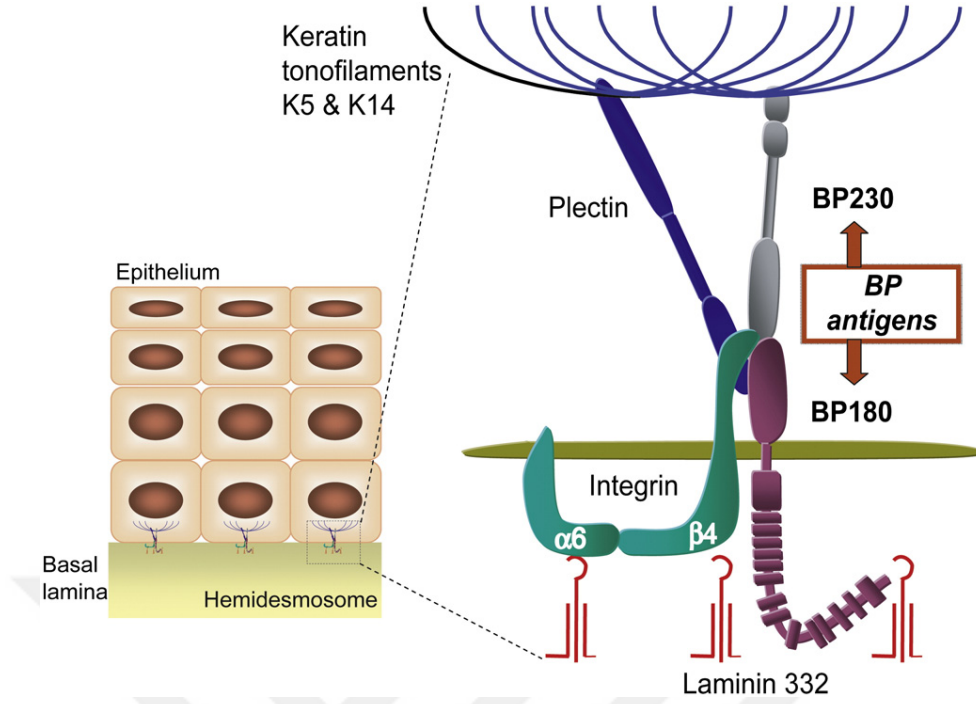
Diyet

BP'in diyetle tetiklenmesi konusunda net bir bağlantı yoktur. Fakat bununla ilgili birkaç çalışma mevcuttur; diyetle nikelin neden olduğu bir dishidroziiform pemfigoid vakası nikel içermeyen bir diyet ile tamamen düzeldiği tespit edilmiştir. BP hastalarının serumlarında antigliadin antikollarının varlığı, bazı BP hastalarının gluten duyarlılığına sahip olduğunu gösterebilir. Ancak, glutensiz bir diyetle BP'de iyileşme rapor edilmemiştir (56).

2.4. Patogenez

Jordon ve ark. 1967 yılında İİF inceleme ile kutanöz BMZ'a karşı oluşan dolaşımdaki otoantikoları göstermiştir (57). BP, hemidesmozomların bileşeni olan BP180 (BPAG2, kollajen XVII) ve BP230 (BPAG1)'a karşı gelişmiş otoantikolarla karakterizedir (58).

Hemidesmozom, epitelyal hücrelerin bazal membrana bağlanmasına aracılık eden özel bir transmembran kompleksidir. Deride, bu multiprotein yapısı, dermal-epidermal birleşme yerinin baş adezyon ünitesi olarak kabul edilebilir (59). Yapısal olarak hemidesmozomlar aşağıdaki molekülleri içerir: plektin, BP230, BP180, integrin $\alpha 6$ ve $\beta 4$. Epidermal BMZ'u, bazal epitelyum hücrelerinin altında yatan ince bir matris yaprağı olarak görülebilir. Özellikle laminin ve Tip IV kollajen ağları içeren lamina lucida ve lamina densa'dan oluşur. Yarım daire şeklindeki bağlayıcı fibrillerinin bileşimine giren Tip VII kollajen, bazal membranın lamina densasının altındaki papiller dermise adezyonunu sağlar (60). Hemidesmozom yapısı ayrıntılı olarak Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hemidesmozom yapısı (60).

2.4.1. BP'de Otoimmün Mekanizmalar

BP'in özelliği, kutanöz BMZ yapısal bileşenlerine yönelik otoantikörlerin varlığıdır. Bu anti-hemidesmosomal otoantikörler, komplemanla birlikte, bazal membran boyunca perilezyonel derinin dermal-epidermal birleşiminde birikir. İmmünblot ve immünpresipitasyon analizleri, bu otoantikörlerin ağırlıklı olarak hemidesmozomun iki bileşenini, BP180 ve BP230'u hedeflediğini göstermiştir. BP180 (BPAG2, kollajen XVII), globüler bir sitoplazmik domain ve 15 kollajenöz alandan ve büyük bir ekstraselüler bölgeden oluşan bir tip II transmembran proteindir. BP230 (BPAG1) ise, sitoplazmik bir proteindir. BP'li hastaların büyük çoğunluğunda, BP180 ektodomaininin membran-proksimal non-kollajenöz bölgesi 16A'da (NC16A) bulunan bir immünodominant bölgeye karşı IgG otoantikörlerin varlığı belirlenmiştir. Son çalışmalar da bu alana özel hafıza B hücrelerinin BP hastalarında varlığını tespit etmiştir (17,61,62). BP'li hastalarda NC16A bölgesini tanıyan otreaktif T hücreleri Th2' nin dominant olduğu mikst Th1/ Th2 sitokin paterni gösterirler. IFN- γ gibi Th1 sitokinlerinin IgG1 ve IgG2 sekresyonunu, IL-4,

IL-5 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerinin IgG4 ve IgE sekresyonunu indüklemesi ve BP'de IgG1, IgG4 ve IgE yapısında anti-BP180 ve anti-BP230 antikorlarının saptanması BP patogenezinde Th1 ve Th2 yanıtlarının birlikte rol oynadığını düşündürmüştür (Y). BP'nin şiddeti, birkaç BP180-NC16A fragmanına karşı IgG reaktivitesi ile anlamlı şekilde ilişkilidir (63).

Yapılan bazı çalışmalarda da BP etyopatogenezinde IgE'nin de yüksek oranda rol aldığı gösterilmiştir. Bir çalışmada NC16A epitopunu hedefleyen IgE antikorları %70 bulunurken bir çalışmada ise dermoepidermal bileşkede lineer birikimi %41 oranında saptanmıştır (64,65).

BP hastalarında IgA'nın patolojide rolünü anlamak için yapılan bir çalışmada, BP hastalarının serumlarının %5'inde IgA anti-BMZ antikorlarını IIF mikroskobu ile tespit edilmiş; immünoablota ile de neredeyse %90'ında IgA anti-BP180 antikorları saptanmıştır (66).

BP180'e karşı oluşan IgG1 ve IgG4 antikor düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterirken BP230'a karşı oluşan otoantikor düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemektedir. Hatta BP230 antikorlarının lokalize tip BP ile ilişki olabileceği öne sürülmüştür (61,62,67,68).

B hücreleri tarafından antikorların üretilmesi, B hücreleri ve CD4 + Th hücreleri arasındaki işbirliğini gerektirir. BP hastalarında BMZ'nun kendi antijenleri (BP180 ve BP230), antijen sunan hücreler tarafından yakalanır, işlenir, ana histouyumluluk kompleks sınıfına (MHC) II bağlanır ve hücre yüzeyinde gösterilir. T hücreleri tarafından epitoplara, çeşitli sitokinlerin salınımını tetikler ve sonuç olarak B hücreleri, otoantikorlar üretmek için uyarılır. HLA genleri, antijen sunum sürecindeki rollerinden dolayı muhtemelen en önemli genetik yatkınlık faktörüdür. Birçok çalışma HLA-DQB1 * 0301 ve farklı klinik pemfigoid varyantları arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Şimdiye kadar, birçok bilim adamının çabası, otoreaktif B hücresi aktivasyonunun nasıl ve nerede başladığını anlamak olmuştur (17).

BP'in karakteristik özelliklerinin gelişiminde rol oynayan hücrelerden biri de Th17'dir. IL-17 üretimi ile nötrofil ve eozinofillerin migrasyonunu sağlar. Proinflamatuvar hücrelerin sitokinlerin ve metalloproteinazların (MMP) üretimini ve Th2 aktivasyonunun indüklenmesini sağlar (17,61).

BP'de, otoimmünite aktivasyonu, hem T hem de B lenfositlerde self- tolerans kaybıyla oluşmaktadır (17). BP akut dönemlerinde Th1 hücreleri ön plandadır ve IgG1 üreterek kompleman fiksasyonunu sağlar. Kronik dönemde ise Th2 hücreleri daha aktiftir ve IgE ve IgG4 üretimi gerçekleşir. BP'de oluşan antikolar komplemanı klasik ve alternatif yoldan aktive etmektedir (69,70). Kompleman aktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve proteolitik enzimlerinin salınımı ile bül oluşmaktadır (61).

2.4.2. Bül Oluşumu

2.4.2.1. Kompleman Aktivasyonu

Otoantikoların hedeflerine bağlanması; kompleman aktivasyonuna neden olduğu kanıtlanmıştır. BP otoantikoları, komplemanları in vitro olarak sabitler ve C3, hemen hemen tüm BP vakalarında, derinin BMZ'si boyunca DİF inceleme ile tespit edilir. Hem klasik hem de alternatif kompleman yollarının (C1q, C4, C5, C5-9, faktör B, B1H globülin ve properdin dahil) bileşenleri ile birlikte otoantikolar BP'li lezyonlu deride tespit edilmiştir (17,58,71)

2.4.2.2. Mast Hücre Degranülasyonu

Patojenik otoantikolar tarafından indüklenen subepidermal bül, inflamatuvar kaskada önemli rol oynayan mast hücrelerine bağlıdır. Mast hücresi degranülasyonunun kompleman aktivasyonu ile ortaya çıkan C3a ve C5a tarafından indüklenebileceği iyi bilinmektedir, oysa C5 eksikliği mast hücre degranülasyonunu tamamen ortadan kaldırmaktadır (17,58). Öte yandan, mast hücre degranülasyonu IgE tarafından da indüklenebilir. BP180 IgE antikolarının, BP lezyon dokusunda IgE için yüksek afiniteli bir reseptör yoluyla eozinofillere ve mast hücrelerinde degranülasyona ve bunun sonucunda da birçok kimyasal mediatörün salınmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (17,72). BP'li hastaların hemen hepsinde yüksek düzeyde IgE mevcuttur. Mast hücrelerinden lökotrien, trombosit aktive edici faktör, TNF- α ve diğer sitokinler gibi çeşitli mediatörler degranüle olduktan sonra nötrofiller ve eozinofiller hedef dokuya toplanır (17).

2.4.2.3. Eozinofillerin, Nötrofillerin ve Proteolitik Enzimlerin Birikimi

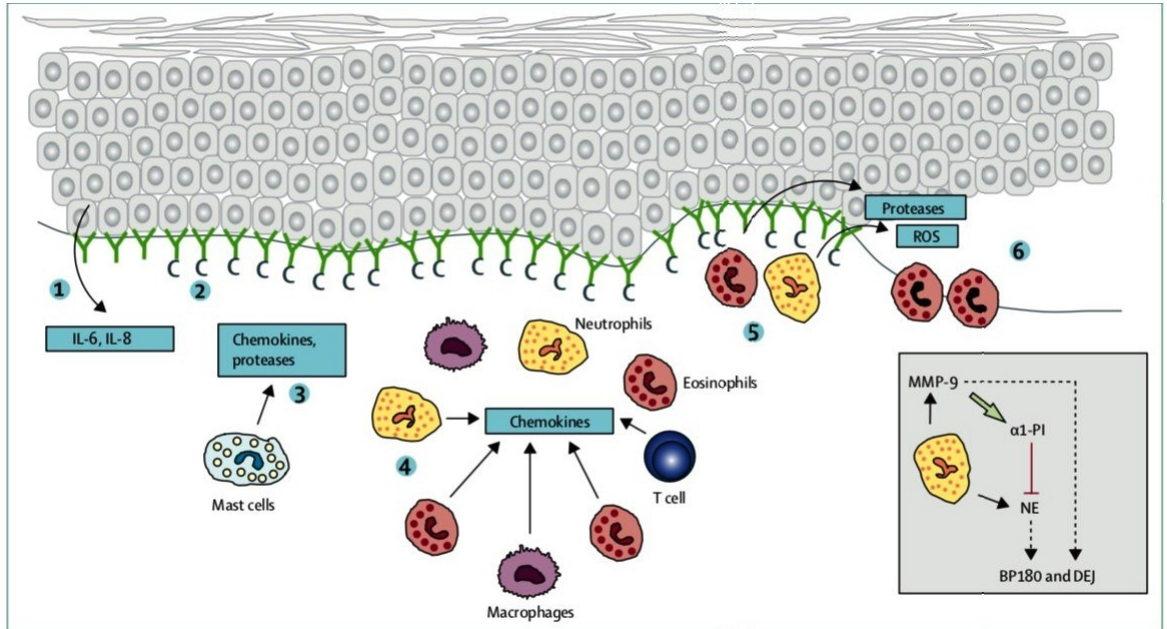
Bazal membranda toplanan nötrofiller salgıladıkları; nötrofil elastaz (NE), katepsin G, kollajenaz, plazminojen aktivatörleri, plazmin, MMP-2, MMP-9, MMP-

13 gibi proteolitik enzimler nedeniyle derma-epidermal kohezyonu bozarlar (17,58).

Eozinofillerin erken kutanöz infiltrasyonu, büllöz lezyonların gelişiminde çok önemli bir olay gibi görünmektedir. Eozinofiller üst dermal infiltratta ve bül kavitesinde bulunur. Eozinofiller MMP, elastaz ve jelatinaz üreterek doku hasarına katkıda bulunur (17,58).

2.4.2.4. Proteolitik Olaylar

Deneyisel BP'deki proteolitik olaylar sırasında MMP-9, NE ve plazminojen/plazmin sistemi arasında bir etkileşimin olduğu gösterilmiştir. Plazminojenden doku plazminojen aktivatörü oluşan plazmin, MMP-9'u aktive eder. Mast hücrelerinde üretilen MCP-4 (kimaz) bir serin proteaz olup bu molekülde MMP-9'u aktive eder. Aktive MMP-9 alfa1-proteinaz inhibitörünü inhibe eder. Bu olayların sonucunda NE'nin inhibisyonu engellenir (17,61). Bu bulgular, doğrudan inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan proteazların dermal-epidermal kavşaktaki hücre-matris adezyon kaybına neden olduğunu göstermektedir (17). BP'de bül oluşumunun özeti Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. BP'de bül oluşumunun şematik hali (70).

2.5. Klinik

BP daha çok ileri yaşlarda görülen, kaşıntı, gergin büller ve ürtikeryal plaklarla seyreden otoimmün büllöz hastalıktır. BP'li hastaların %80'i büllöz lezyonlarla seyrederek tipik görüntüsünü oluştururken %20'si ise non-büllöz lezyonlarla seyrederek, deneyimli dermatolog hekimlerin bile tanı koymasını güçleştirmektedir. Atipik BP varyantları ise birçok hastalığın özelliklerini de barındırması ile diğer gruplardan ayrılmaktadır (18).

2.5.1. Klasik BP

Gövde, alt abdomen ve proksimal ekstremitelerde daha yaygın olmak üzere, normal ya da eritemli zeminde 1-3 cm boyutlarında gergin büllerle ve şiddetli pruritus ile karakterizedir (18). Yüz ve boyun genellikle etkilenmez. Oral mukoza ise nadir tutulmakta olup %10-30 olarak saptanmıştır. Göz, burun, farenks, özofagus ve anogenital bölgelerin mukozası daha nadir etkilenir. Genital mukoza tutulumu daha çok pediatrik popülasyonda görülmekte olup sikatris bırakmadan iyileşir (1, 73).

Büller bazen annüler veya figüre şekil oluşturabilen ürtikeryal, infiltrate plaklar ve egzamatöz lezyonlarla birlikte gelişebilir. Nikolsky fenomeni negatiftir. Büller postinflamatuvar hipo-hiperpigmentasyon şeklinde iyileşebilir, daha nadirinde milia oluşabilir (18).

2.5.2. Non-büllöz Pemfigoid

Klasik jeneralize büllü erüpsiyonu olan yaşlı hastalar için tanı zor değildir. Genellikle BP hastaları başlangıçta eritem, papüller, ürtiker benzeri plaklar, papüloveziküller, nodüller ve eritema multiforme (EM) benzeri lezyonlar gibi büllöz olmayan bir prodromal evre gösterirler (74).

Tipik bülün ortaya çıkmasından önceki dönem birkaç ay veya yıl sürer ve hastalara prodromal büllöz pemfigoid (PBP) teşhisi konur. Prodromal evrede, hastalık sıklıkla egzama, aşırı duyarlılık, EM, prurigo, pruritus veya ürtiker ile yanlış teşhis edilir. Bu durum; hastanın zamanında tedavi almasını engeller ve böylelikle de artan maliyet ve iyileşme süresi ile sonuçlanır. Bu süreç sonunda hastaların %80'inde büllöz evre görülebileceği gibi, %20'sinde ise tipik olmayan deri lezyonları hastalığın tek bulgusu olarak kalabilir (18,74). Bu nedenle, uzun süren, şiddetli

pruritusu olan, egzamatöz, ürtikeryal lezyonları olan yaşlı hastalarda, daha yaygın etiyojileri dışladıktan sonra, ayırıcı tanıda BP dikkate alınmalıdır (1).

2.5.3. Atipik BP Varyantları

BP polimorfik bir hastalık olduğundan tanısı çok zor olabilir. Tipik büllöz lezyonların aksine dishidroiform, veziküler, vejetatif veya nodüler lezyonlar gibi farklı lezyonlarla karşımıza çıkabilir. Hatta bu lezyonların çeşitli özelliklerin karışımı ile bile mevcut olabilir ve baskın lezyon tipleri hastalık boyunca da değişebilir (1).

Annüler Eritem Benzeri BP

BP, polisiklik ve annüler bulguları ile figüre eritem, annüler eritem veya eritema giratum repens benzeri lezyonlarla ortaya çıkabilir. Bu tip lezyonları olan hastalarda altta yatan maligniteler bildirilmiştir (1). BP ve eritem giratum repens benzeri figüre eritemi olan bir hastada altta yatan bronş karsinomu olduğu tespit edilmiş (75) ve yine başka bir çalışmada ise; rektal adenokarsinomun metastatik yayılımı sırasında gelişen bir BP vakasında figüre eritem izlenmiştir (76). Bu nedenle, böyle bir olasılığın ekarte edilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerektiğine dikkat edilmelidir (1).

Eritema Multiforme Benzeri BP

Kliniğinde, hem yaygın büllöz lezyonlar hem de hedef benzeri lezyonlar görülür. Şimdiye kadar, sadece altı vaka raporu EM-benzeri BP'yi tanımlamaktadır (77). Bu altı vaka raporundan, ilaca bağlı dört EM-benzeri BP görülmüştür. Şüpheli ilaçlar penisilin, furosemid, amlodipin olup dördüncü hastada çoklu ilaç (sitalopram, tiyridazin ve flupentiksol) kullanımı saptanmıştır (78-80). Sadece Hayakawa ve ark. EM benzeri BP'nin idiyopatik bir formunu rapor etmiştir (81). Alian ve ark. ise Orf hastalığının tetiklediğini bildirmiştir (82).

Prurigo Nodularis Benzeri (Pemfigoid Nodularis) BP

Hem prurigo nodularis hem de BP'in büllöz lezyonlarını da içeren karma klinik özelliklerini göstermektedir. Çoğunlukla yaşlı kadınlarda görülmektedir (83).

Ekstremitelerdeki hiperkeratotik, ekskoriye ve kaşıntılı nodüller hastalığın ilk belirtisi olabilir. Bül çıkışı haftalarca veya aylarca görülmeyebilir. Hatta bazen büller hastalığın tüm seyri boyunca gözlenemez. Bu da teşhisi büyük ölçüde zorlaştırmasına

neden olabilmektedir. Bir çalışmada; tipik prurigo nodularis olan ve büllöz lezyonları olmayan beş hastanın dolaşımında, immünoelektron mikroskopisi ve Western immünoablota yöntemi ile BP180 ve BP230' karşı oluşan antikorlar tespit edilmiştir. Anti-BZM antikorlarının, erüpsiyon gelişimindeki rolü veya erüpsiyonun otoantikorların gelişimindeki ve kalıcılığındaki rolü açık değildir. Bu vakalar, bu antikorların varlığının bül gelişmesi için yeterli olmadığını göstermektedir (84).

Bu formun tedavisi zordur, çünkü genellikle topikal steroidlerle konvansiyonel tedaviye yanıtıdır. Genellikle tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan sistemik steroidler ve farklı immünsüpresif ajanlar gerektirir. Lezyonlar yıllarca sürer ve kolayca nüksedebilir (1).

Liken Planus Pemfigoides (LPP)

Öncesinde var olan likenoid papüllerin üzerinde veya normal deride ortaya çıkan büllöz lezyonlarla karakterizedir. Daha çok akral bölgeye dağılım göstermekle birlikte çocuklarda, avuç içi ve ayak tabanların tutulumu daha sık görülmüştür (85).

Klinik ve histopatolojik olarak hem liken planusun hem de BP özelliklerini taşımaktadır. Kadınlarda ve beşinci dekatta daha çok görülmektedir. LPP genellikle idiyopatikdir. Fakat bazı vakalar çeşitli ilaçlarla ilişkili (anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, fototerapi) olarak bildirilmiştir (1,85). Ayrıca internal malignite (kolon adenokarsinomu) ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (86). LPP vakalarının çoğu sistemik kortikosteroidlerle başarıyla tedavi edilir ve genellikle, prognoz iyidir (85).

Dizhidroziform Pemfigoid

BP gibi büyük, gergin, seröz veya hemorajik büllerin aksine bu formda klinik olarak dermatitis herpetiformise benzeyen simetrik dağılım gösteren, multiple veziküller görülür (87). Literatürde çok az vakada el içi ve ayak tabanına sınırlı kalmıştır (1). Daha çok yaşlı hastalarda görülmektedir (87).

Pemfigoid Vejetans

Pemfigoid vejetans kasık, aksilla, uyluk, el, göz kapakları ve perioral bölgelerde bulunan vejetatif ve pürülan lezyonlar ile karakterize, nadir görülen,

intertrijinöz bir BP çeşididir (88). Klinik görünüm pemfigus vejetansa benzerken, immünopatolojik özellikler BP ile uyumludur (89).

Lokalize BP

BP lezyonları, vulvar, skrotal, umbilical, pretibial bölgelerde lokalize olarak görülebilen fiziksel etkenlerle ya da ilaçlarla tetiklenebilen nadir görülen bir formudur (1,30,90,91). Lokalize BP varyantları bildirilen literatür sayısı yaklaşık 100 vaka ile sınırlıdır (92).

Lezyonların belirli bölgelerdeki spesifik lokalizasyonunun nedeni çoğunlukla bilinmemektedir. Bu durum, yalnızca belirli bir vücut bölgesi üzerinde etki yapan özel tetikleyici faktörlerle veya sınırlı lezyonlar üreten daha düşük bir hastalık aktivitesi ile açıklanabilir (1). Fiziksel etkenlerin neden olduğu BP formlarında, Koebner etkisi ile lezyonların yeri arasında bir korelasyon vardır. Radyoterapi başta olmak üzere UV, termal veya elektrik yanığı, cerrahi işlemler, transplantasyon gibi diğer fiziksel etkenler bu atipik BP'i indükleyebilir. Lezyonlar hasarlı bölgelerde ortaya çıkar ve lokalize kalabilir veya sonunda farklı vücut bölgelerine yayılabilir. Kesin patogenetik mekanizmalar belirsiz olmakla birlikte muhtemelen derinin doğrudan mekanik hasarı sonucunda normalde immün sistemine gizlenmiş BMZ antijenlerinin açığa çıkmasına neden olmakta ve böylece otoimmün mekanizmayı tetiklediği düşünülmektedir (1,92).

Eritrodermik BP

Bazı durumlarda BP'nin kliniği eritrodermaya neden olacak kadar şiddetlidir. Eritrodermanın başlangıcından önce veya sonra bül oluşumu izlenir. Eritrodermanın diğer yaygın nedenleri arasında, özellikle hastalar belirli bir kategoriye uymuyorsa, BP de göz önünde bulundurulmalıdır (1).

2.6. Tanı

BP tanısı klinik olarak şüphe edilen hastalarda histopatolojik ve immünopatolojik bulgularının değerlendirilmesi ile konur. Özellikle yaşlı hastalarda sebat eden jeneralize kaşıntısı ve inflamatuvar lezyonları varsa bül olsun olmasın BP'den şüphelenilmelidir (30).

Vaillant ve ark. 1998 yılında BP için tanı ölçütü sunmuştur. Subepidermal büllöz hastalığı olan hastaların DİF incelemesinde BMZ'da IgG ve/veya C3 depositleri saptanması ve aşağıda verilen dört klinik özellikten üç tanesinin olması BP tanısının %90 sensitivite, %83 spesifite ile konabileceğini ileri sürmüşlerdir (93).

Klinik Ölçütler:

-70 yaş ve üzerinde olmak

-Atrofik sikatris olmaması

-Mukozal tutulum olmaması

-Baş-boyun tutulumunun olmaması

Atipik BP ve non-büllöz BP formlarında bu tanı ölçütünün kullanımı tartışmalıdır. Büll görülmeyen olgularda BP'den şüphelenilmesi halinde tipik DİF bulguları ve ELİSA ile anti BMZ antikörlerinin saptanması tanı için gereklidir (94).

Atipik BP olgularında Cozzani ve ark. tarafından 2015 yılında şu tanı ölçütü ileri sürülmüştür (1).

Major Kriterler:

a) Perilezyoner alandan yapılan DİF incelemede IgG, C3 veya her ikisinin de lineer depositlerinin saptanması

b) ELİSA ile BP180 ve/veya BP230' karşı otoantikörlerinin saptanması veya İİF ile tuzda ayrıştırma testinde IgG ve C3'ün epidermal kısımda depositlerinin saptanması

Minör Kriterler:

a) Pruritus

b) Histopatolojik bulgular

Erken fazda: subepidermal yarıklar, eozinofilik spongiozis ve/veya dermal-epidermal bağlantıyı kaplayan üst dermis içindeki eozinofillerin infiltrasyon tespit edilebilmesi

Geç fazda: subepidermal bül, akantoliz görülmemesi, superfisyal dermal alanda eozinofil infiltrasyonu görülmesi.

c) Polimorfik klinik özellikler:

Kaşıntılı eritematöz lezyonlar üzerinde hemorajik ya da seröz içerikli büyük gergin büller, ürtiker veya ürtikeryal pruritik plaklar; polisiklik, annüler, figüre lezyonlar; hiperkeratotik ekskoriye nodüller; planar, mor, poligonal, pruritik papüller, küçük veziküller, eritrodema, vejetatif, kurutlu pürülan lezyonlar görülmesi

BP tanısı için **2 major** ya da **1 majör 2 minör kriter** gerektiğini bildirmişlerdir (1).

2.6.1. Sitoloji

Sitoloji daha çok pemfigus ve pemfigoid grubu hastalıkların ayırımında kullanılmakta olup, ucuz, hızlı ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. BP Tzanck sitolojisinde inflamatuvar hücreler saptanır. Akantolitik hücreler görülmez. Sitolojik bulgusu diğer subepidermal büllü hastalıklarda olduğu gibi tanısız değildir (95,96).

2.6.2. Histopatoloji

Büllöz hastalıkların tanısında bülün ayrılma yerinin iyi değerlendirilebilmesi için biyopsi hem bül, hem de sağlam dokuyu içeren taze bir lezyondan alınmalıdır. Biyopsi punch ve insizyonel olarak alınabilir. Punch biyopsi ile alıncaksa deride en az 4mm'lik, mukozada ise en az 3mm'lik punch tercih edilmelidir (32).

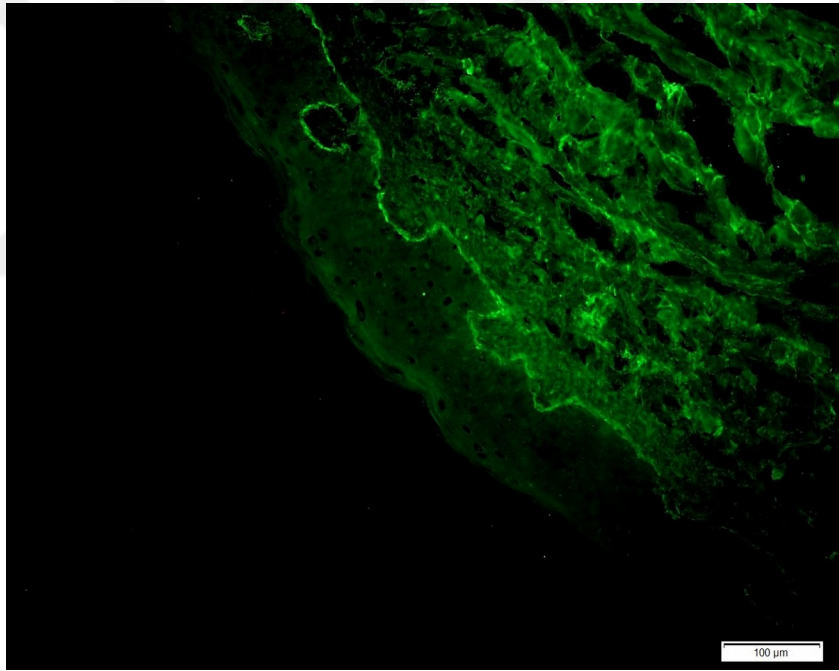
Alınan biyopsi materyali H&E ile boyanır ve ışık mikroskopisi altında incelenir. Taze bülde alınan biyopsi materyali incelendiğinde, tipik olarak eozinofiller bakımından zengin, nötrofil ve lenfositlerin de bulunduğu yüzeysel dermal inflamatuvar infiltrat ile subepidermal bül oluşumu gözlenir (32,97).

Non-büllöz veya atipik BP'de ise, subepidermal yarıklar ve eozinofilik spongiosis bulunabilir. Işık mikroskopisi bu formların tanısında yardımcı olmamaktadır ve immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (97).

2.6.3. DİF ve İİF

Fluorescein ile işaretli anti-human antikorları kullanılarak biyopsi materyalinde İF teknik ile immünoreaktanların varlığını ve yerini saptamada kullanılan bir yöntemlerdir. OBH tanısında DİF ve İİF kullanılmakta olup DİF

derideki depolanmış antikorları, İİF ise serumda dolaşan antikorları göstermektedir (98). BP tanısının kesinleştirilmesi için DİF ile mutlaka bakılmalıdır. Perilezyonel deriden elde edilen biyopsi materyalinin DİF incelenmesi hala tanıda altın standarttır. Biyopsi, 3-4 mm'lik bir punch ile bülün 1-2 cm etrafındaki sağlam deriden alınır. Biyopsi formalinde saklanmamalıdır. Sıvı azot içinde donmuş olmalı veya Michel çözeltilisine sabitlenmiş olmalıdır. BMZ boyunca lineer IgG ve / veya C3 birikimi görülür. IgM, IgE ve fibrinojen de değişken sıklıkta tespit edilebilir. C3 birikimi daha çok şiddetli durumlarda görülmektedir (97,99). Kliniğimizde başvuran BP hastalarımızdan bir tanesinin DİF incelemesinde C3 birikimi Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. BP hastasının DİF incelemesinde lineer C3 birikimi

Diğer pemfigoid formlarında olduğu gibi EEB'da da bazal membran boyunca IgG'nin lineer birikimini görülür. EEB patogeneğinde, epidermal BMZ'daki ankorng fibrillerinin bir parçası olan tip VII kollajene karşı gelişen otoantikorlar sorumludur (100). Tip VII kollajen 'u' harfi şeklinde yerleşir. BP180 antijeni ise bazal keratonisit tabanında 'n' harfi şeklinde yerleşir. Bu iki farklı testere görünüm paterni sonucunda

BP ve EEB ile ayırım sağlanır. DİF inceleme sonrası BP hastalarında ‘n’ şeklinde EEB hastalarında ise ‘u’ şeklinde görünüm oluşur (99).

İİF, OBH’da yer alan antijenlere karşı dolaşımdaki antikorların varlığını test eder. Bunun için bu antikorları tespit etmek için yeterli substrat gereklidir. Çok kullanılan substratlar, maymun özofagusu ve tuzla ayrıştırılmış insan derisidir. Hasta serumu bu substratlara yerleştirilir ve ikinci bir adım olan anti-human Ig ve tamamlayıcı fluorescein izotiyosiyanat konjuge antikorlar uygulanır ve pozitif veya negatif sonuç elde edilir (99). BP hastalarında İİF ile bazal membrana karşı gelişen başta IgG olmak üzere dolaşımdaki otoantikorlar tespit edilebilir. Daha az sıklıkla da ise IgA ve IgE saptanır (98).

Tuzda ayrıştırma testi ise daha çok BP ve EEB ayırımında kullanılan bir İİF yöntemidir. 1M NaCl içerisine +4 °C’de 48-72 saat bekletilen substrat lamina lusida boyunca ayrılır. En çok tercih edilen ve sensitivitesi yüksek olan substrat tuzda ayrıştırılmış insan derisidir. Daha sonra uygulanan immünofloresan işlemi sonucunda antijenlerin depolanma lokalizasyonuna göre ayırım yapılır. Lineer depolanma ayrışmanın epidermal (%80 olguda) veya hem epidermal hem de dermal (%20 olguda) tarafında saptanırsa BP’i, dermal tarafta olması ise EEB düşündürür (101).

2.6.4. ELİSA

Dolaşımdaki otoantikorların spesifik olarak hangi antijenik yapılara karşı geliştiğini belirlemede kullanılan nicel bir yöntemdir. Bu nedenle, ELİSA hem tanı hem de bazı OBH’daki hastalık aktivitesini izlemek için faydalıdır (102).

BP180’in rekombinant NC16A’sını kullanan ELİSA sisteminin oldukça hassas ve spesifik olduğu ve değerlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. BP180 NC16A ELİSA’nın sensitivitesi BP hastalarında %84 ile %89 arasında değişmektedir. BP230’a karşı otoantikorlar ayrıca BP hastaların yaklaşık %60-70’inde ELİSA ile tespit edilebilir fakat hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişki çelişkili bulunmuştur (102-105).

Polimorfik pruritik deri hastalıkları olan yaşlı hastaların önemli bir bölümünün, BP230 ve BP180’e karşı IgG otoantikorlarına sahip olduğu dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, BP tanısı, DİF ile dokuya bağlı otoantikorlar tanımlanmadan, sadece BP230 ve/veya BP180’e karşı IgG’nin saptanmasına dayanarak yapılamaz (106).

2.6.5. İmmünoblotting ve İmmünopresipitasyon

Bu teknikler, hedef antijenin moleküler ağırlığı hakkında bilgi sağlar. Antijenler moleküler ağırlıklarına göre sodyum dodesil sülfat (SDS) -poliakrilamid jel elektroforezi ile ayrılır ve jel daha sonra nitroselüloz kağıda aktarılır. Test edilecek serum daha sonra nitroselüloz kağıda eklenir ve belirli bir moleküler ağırlıkta bir bandın geliştirilmesi, bir kontrol ile eşleştirilerek kolayca çıkarılabilen hedef antijeni saptar (102).

BP180 ve BP230 antijenlerine karşı değişken derecede reaksiyon gözlenebilir. İmmünoblot paternleri BP'de klinik bulgular ile zayıf korelasyon gösterdiği saptanmıştır (107).

2.6.6. İmmünoelektron Mikroskopisi

İmmünoelektron mikroskopisi, OBH'lardaki antijenlerin ultrastrüktürel yerleşimini göstermektedir. Yöntem, antikorların görselleştirilmesinin, elektron yoğun altın etiketli antikor problemlerinin kullanılmasını içermesi dışında DİF ve İİF'ye benzemektedir (102).

BP hastalarında BP230 hemidesmozomal plak, BP180 ise lamina lucida düzeyinde altına bağlandığı saptanmıştır (101).

2.6.7. İİF Mozaik Tabanlı BİYOÇİP

Teknik olarak, bu değiştirilmiş bir İİF olup, burada OBH şüphesi olan hastalardan gelen serum özel slaytlara eklenir ve floresan mikroskopisi altında incelenir. Kullanıma hazır bu slaytlar ticari olarak temin edilebilir ve altı farklı substrat (maymun özofagusu, primat tuzlu deri, rekombinant BP180 NC16A, zara bağlı Dsg 1 ektodomain, Dsg 3 ektodomain ve BP230'un C-terminal globüler alanı) içerir (34,102).

BİYOÇİP mozaigi, OBH'ların teşhisini daha da kolaylaştıracak basit, standartlaştırılmış ve kolayca temin edilebilen yeni bir araçtır. Bu yöntemin BP için yüksek sensitif ve spesifik olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (34,101,102).

2.7. Ayrıcı Tanı

BP, polimorfik bir hastalık olduğundan büyük taklitçi olarak değerlendirilir.

Non-büllöz prodromal aşamada veya atipik varyantlarında, lokalize veya jeneralize ilaç reaksiyonları, allerjik dermatit, prurigo, ürtiker, ürtikeryal vaskülit, artropod reaksiyonları, skabiyez, ektima, ve hatta pityriasis likenoides gibi çeşitli dermatozlara benzerlik gösterebilir (97).

Ayrıntılı hasta öyküsü, klinik değerlendirme, histopatolojik özellikler ve özellikle DİF çalışmaları bu hastalıkları BP'den ayırmak için esastır. Son yıllarda spesifik ve hassas ELİSA sistemlerinin gelişimi, şimdi çoğu hastada BP'in serolojik tanısına izin vermektedir (97).

2.8. Prognoz ve Diğer Hastalıklarla İlişkisi

BP mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan, eksaserebasyon ve remisyonlara seyredabilen kronik bir hastalıktır. (14,108).

İleri yaş ve genel durum bozukluğunun prognozu anlamlı şekilde etkilediği gösterilmiştir (109). Yaşlı ve genel durum bozukluğu olan bir grup hastada Karnofsky skorlaması ile prognoz araştırılmış ve 83 yaşından büyük ve Karnofsky skoru 40 ve altında olan hastalarda diğer gruba göre mortalite riskinde dokuz kattan fazla artış tespit edilmiştir. Karnofsky skorlaması, hastanın başkalarının yardımı olmadan belirli günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini tahmin eden bir puanlama sistemidir. Bu ölçek, skor 10 (yaşam kaybına yakın) ve skor 100 (herhangi bir kısıtlaması yok) arasında hesaplanmaktadır (110).

Bernard ve ark. yaptığı bir prospektif bir çalışmada tedavisi kesilen BP hastaların ELİSA ile anti-BP180 değerine bakılmış ve bu otoantikörlerinin 'cut-off' değerinin üç katı olan hastalarda relaps riskinin yüksek bulunduğunu saptamışlardır (109). BP tanısı aldıktan bir yıl sonraki mortalite oranı %6 ile %41 arasında değişmektedir. BP hastalarının mortalitesinin, yaş ve cinsiyet ile uyumlu kontrollerden 2-7 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (108).

BP hastaları, en belirgin olarak nörolojik bozukluklar olmak üzere aynı zamanda da, otoimmün, enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikteliği saptanmıştır (14). Çeşitli çalışmalar BP ile nörolojik hastalıklar, özellikle demans, stroke, Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve epilepsi arasında güçlü bir ilişki olduğunu doğrulamıştır. BP, hemidesmozomal BP otoantijenleri BPAG1 ve BPAG2'ye karşı oluşan otoantikörlerin gelişimi ile ilişkilidir. BPAG1'in iki izoformu vardır: BPAG1-e esas olarak deride ekprese, BPAG1-a merkezi sinir sisteminde

eksprese edilir. Bu izoformlar arasında immünolojik bir çapraz reaksiyonun patojenik sebep olabileceği ileri sürülmektedir (14,111). Nörolojik hastalığı olan BP'li bazı hastaların değişen genel durumları nedeniyle de kötü prognozundan sorumlu olabilir. Demansı olan veya stroke geçiren BP hastaları için kabaca iki kat daha yüksek mortalite riski olduğu saptanmıştır (14).

Nörodejeneratif bozuklukları olan hastaların, BP otoantikörlerinin periferik oluşumunu ve geçişini kolaylaştırabilen kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin arttırdığını ve bunun sonucunda da deri hasarının arttığı ve BP kliniği oluştuğu düşünülmektedir (14).

Taburculukta yüksek dozda oral glukokortikosteroid dozu, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve başvuru sırasındaki düşük serum albümin seviyesi BP'de yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (112).

2.9. Tedavi

BP genellikle aylarca yıllarca sürebilen klinik seyirli bir hastalık olduğundan mevcut birçok tedavi toksisiteye neden olabilir ve BP hastalarında kötü tolere edilebilir (21). Tedavide birincil hedefler; hem deri erüpsiyonu hem de kaşıntıyı kontrol etmenin yanı sıra tedavinin ciddi yan etkilerini en aza indirmektir (113).

BP, yönetimin amaçları şunlardır:

- a)** deri erüpsiyonunu tedavi etmek, kaşıntıyı azaltmak ve nüks riskini önlemek / azaltmak;
- b)** hastaların yaşam kalitesini yükseltmek;
- c)** yaşlılarda, yeni kullanılan ilaçlarla ilgili yan etkileri sınırlamak

Polimorbid yaşlı bir hastada başlangıç yönetimi (yani tanı ve tedavinin başlaması) genellikle bir dermatoloji bölümünde yatışı gerektirir. Hastaneye yatış belirli sağlık sistemlerinden dolayı bazı ülkelerde zorunlu değildir. Lokalize BP formlarında, hastanın özerklik derecesine bağlı olarak tanı ve klinik izlem muayeneleri yatılı veya ayaktan yapılabilir (113).

Tedavide genel olarak antiinflamatuvar ilaçlar, immünosupresif veya immüno-modülatör ilaçlar ve dolaşımdaki patojenik antikörleri ve inflamatuvar mediatörleri

uzaklaştırmayı amaçlayan prosedürler kullanılır. Tedavi seçimi, hastanın durumuna, özellikle BP'in şiddetine ve ek komorbidite varlığına bağlıdır (21).

2015 yılında BP hastalarının yönetimi ile ilgili oluşturulan Alman kılavuza göre; vücut yüzey alanının %10'dan daha az deri tutulumu olması hafif, %10-30 arası olması orta, %30'un üzerinde olması şiddetli BP olarak kabul edilmektedir (114). Bir çalışmada ise günde 10 ve üzerinde bül çıkışının olması şiddetli BP olarak tanımlanmaktadır (115).

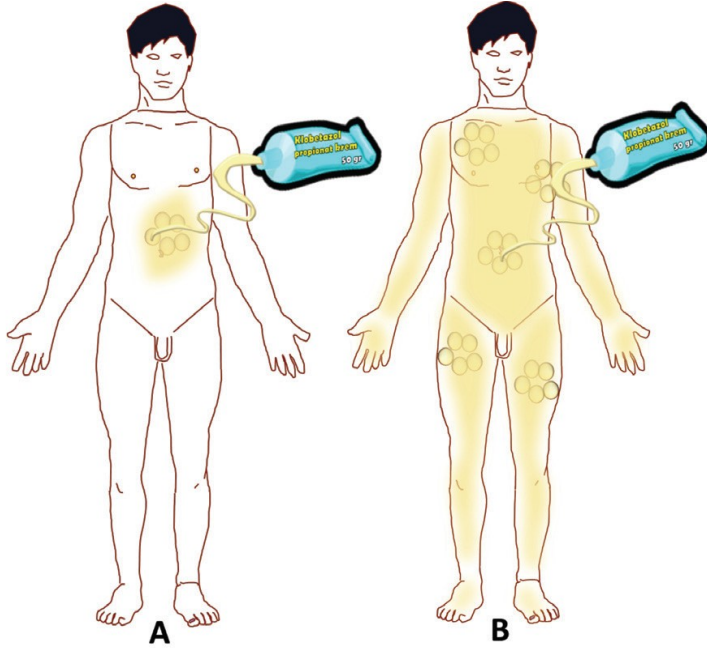
2.9.1. Topikal Kortikosteroid

Kortikosteroidlerin sitozolik glukokortikosteroid reseptöre bağlanarak etki gösterdiğine inanılmaktadır. Aktive glukokortikosteroid reseptörleri daha sonra nükleer faktör kappa- β transkripsiyon elemanlarını içeren bir dizi nükleer transkripsiyon faktörünü modüle eder. Kortikosteroidlerden çok çeşitli olumlu ve potansiyel olarak olumsuz biyolojik yanıt tanımlanmıştır; dentritik hücresi farklılaşması ve fonksiyonu, lenfosit apoptozu, toll-like reseptör regülasyonu, sitokin inhibisyonu, kollajenaz ve elastaz ekspresyonu üzerinde doğrudan etkileri bulunmaktadır. Bunun sonucunda ise anti-proliferatif, anti-inflamatuar, immunsupresif ve vazokonstriktif etkileri ortaya çıkar. Stoughton-Cornell sınıflamasına göre vazokonstriksiyon yapma derecelerine göre ayrılırlar (116).

BP'in lokal tedavisinde klobetazol propionat gibi süperpotent kortikosteroidler tercih edilmektedir (117). Topikal kortikosteroidler, kutanöz atrofi, telenjektazi, stria, steroid rozasea, perioral dermatit, hipotalamik-hipopitüer-adrenal aks supresyonu, cilt enfeksiyonları da dahil olmak üzere potansiyel olarak istenmeyen birçok etki ile ilişkilidir (116).

2015 yılında yayımlanan Avrupa Büllöz Pemfigoid Tanı ve Tedavi rehberine göre;

Günde 30-40 gram klobetazol propionat %0.05 krem/merhem eğer sınırlı hastalık durumunda ise sadece lezyonlarının üzerine (Şekil 5A), jeneralize hastalık durumunda ise hem normal deriyi, hem de bülleri ve erozyonları içerecek şekilde uygulanmalıdır. Yüzün korunmasına dikkat edilmelidir (Şekil 5B). Başlangıç tedavisinin dozu, hastalık kontrolünden 15 gün sonra azaltılmaya başlanmalıdır. Önerilen tedavi şematik biçimde Şekil 5'de gösterilmiştir (113,117).



Şekil 5. BP hastalarında topikal steroid kullanımı (117).

Rehbere göre hastalık kontrolünün tanımı, yeni lezyon çıkışının veya kaşıntı yakınmasının durduğu ve lezyonların iyileşmeye başladığı zaman olarak kabul edilmektedir. Doz azaltımı şeması aşağıdaki gibi önerilmektedir;

- ilk ay günlük tedavi
- ikinci ay gūnaşırı tedavi
- ūçüncü ay haftada iki tedavi
- dördüncü ayda haftada bir tedavi

Günde 40 gramın altında %0.05 klobetazol propionat kullanan ve hastalığın 1-3 hafta içerisinde kontrol altına alınamadığı hastalarda, artan dozlarda (günde 40 grama kadar) topikal steroid tedavisi önerilmektedir (113).

İdame tedavisini ise; sekiz ay boyunca tercihen daha önce etkilenmiş alanlara veya bu alanların çevresine uygulanması önerilmiş ve ardından tedaviyi kesmek gerektiğini randomize kontrolü çalışmalarla kanıtlanmıştır (115,118).

2.9.2. Topikal Takrolimus

Takrolimus, kalsinörinin etkisini bloke ederek T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Aynı zamanda IL-2, IL-3, IL-4, granüosit koloni uyarıcı faktör ve TNF- α 'nın

salınımını inhibe eden immünomodülatör ve immünsupresif bir ajandır (119).

Son zamanlarda, topikal takrolimus % 0.1'lik formu birkaç jeneralize ve lokalize BP vakasının tedavisinde de kullanılmıştır ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Genital ve intertriginöz bölgelerde atrofiye neden olmadığı için kortikosteroidlerin yerine alternatif olarak kullanılabilir (120-122).

2.9.3. Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroid tedavisinin, 1950'lerde yapılan klinik çalışmalarda BP'de etkili olduğu ve tedavinin temeli olduğu anlaşıldı (123). BP tedavisinde tüm dünyada ortak bir konsensusa varılamamış olmasına rağmen özellikle şiddetli olgularda, sistemik kortikosteroidler en etkili seçenek oldukları kabul edilmektedir. Sistemik steroidlerin etkisi hızlıdır, antiinflamasyon etkileri ve büllerin baskılanması tipik olarak 1-4 hafta içinde gerçekleşir. En sık kullanılan ilaçlar, biyoeşdeğer olduğu varsayılan prednizone ve prednizolondur (21). Sistemik kortikosteroidler farklı şiddetteki olgularda farklı pozolojilerle uygulanmaktadır;

İngiliz Dermatoloji Derneği'nin kılavuzunda önerilen pozoloji;

Hafif olgular için 0.3 mg/kg/gün, orta şiddetteki olgular için 0.5 mg/kg gün ve çok şiddetli olgular için 0.75-1.0 mg/kg gün'dür (21). 4 hafta içerisinde yeni inflamatuvar veya büllöz lezyonlar çıkmamışsa ya da birkaç adet çıkmışsa, tedavi başarılı olarak kabul edilebilir ve steroid dozu kademeli olarak azaltılmalıdır. Günlük prednizolon dozunun iki haftada bir, prednizolon dozu 15 mg/gün'e ulaşana dek yaklaşık olarak günlük alınan dozun üçte biri veya dörtte biri kadar düşülmelidir. Daha sonra ise prednizolon dozu 10 mg/gün'e ulaşana kadar 2-5 mg'lık düşüşlerle azaltılması önerilmektedir. Doz daha sonra her ay 1 mg azaltılabilir. Olguların yaklaşık % 50'sinde nüks, doz azaltma döneminde bir noktada gerçekleşecektir; bu, önceki dozun o hasta için minimum etkili doz olabileceğini gösterir.

Avrupa Büllöz Pemfigoid Tanı ve Tedavi rehberine göre pozoloji; Hafif olgular için 0.5mg/kg/gün, şiddetteki olgular için 1.0 mg/kg/gün dozda önerilmiştir (113). Aslında tüm vücuda topikal olarak uygulanan klobetazol propionat %0.05 ile sistemik steroidi karşılaştırılan çalışmalarda sistemik steroid alan hastalarda mortalite oranlarının ve yan etkilerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu yüzden başlangıç tedavisinde bu dozlar yerine şiddetli hastalıkta kanıt bulunmamasına rağmen prednizonun 0.5-0.75 mg/kg/gün dozları önerilir (123-126). Tedavi dozları, ilk olarak

hastalık kontrolünden 15 gün sonra azaltılmalıdır. 0.5 mg/kg/gün prednizon dozu ile 1-3 hafta içerisinde kontrol altına alınamayan hastalarda, prednizon dozunun 0.75 mg/kg/ gün olarak artırılmasını önerilmektedir. Minimal tedavi altında, 3-6 ay süre ile tam remisyonun olduğu hastalarda tedavi kesilebilir. Bu tedavi rejiminin geçerliliği kanıtlanmamıştır, fakat tedavinin 6 aydan sonra tamamen kesildiği hastalarda relaps gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle ileri sürülmüştür. Böylelikle pekiştirme fazı ve idame tedavisi dahil olmak üzere toplam tedavi süresi genellikle 9-12 aydır (113).

BP'de sistemik steroid tedavisinin süresi birkaç ay veya daha uzun sürebilir. Bir proton pompası inhibitörü ile gastrik koruma verilmelidir. Kemik yoğunluğu kaybını en aza indirmek için riskli hastalar tespit edilmeli ve önlem alınmalıdır. Menopoz sonrası kadınlarda ve 50 yaşın üzerindeki erkeklerde ve en az 3 ay boyunca günde 5-7 mg veya daha fazla prednizon alması beklenen fraktür riski olan herhangi bir hastaya tedavi verilmelidir. Kalsiyum ve D vitamini takviyesi ve bir bifosfonat genellikle önerilmektedir. OBH hastalığı olan hastalarda sistemik steroid tedavisinin başlangıcından itibaren verilirse kemik yoğunluğunun korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir (21,127,128).

Oral kortikosteroidlerin kontredike olduğu ya da yüksek doz kullanmadığımız durumlarda (diyabet, şiddetli osteoporoz, belirgin kardiyovasküler problemler gibi) kortikosteroid ihtiyacını azaltmak için adjuvan tedaviye başvurulmalıdır (113).

2.9.4. Azatiyopürin

Azatiyopürin bir pürin antagonistidir. Azatiyopürin'in 6-tiyoguanin aktif metabolitleri, endojen pürinlerin fonksiyonunu bozar. DNA, RNA ve bazı koenzimlerin yapıtaşlarıyla bu etkileşimin sonucunda, DNA, RNA ve proteinlerin sentezini bozduğu düşünülmektedir. Nükleik asitlerin bozulması sonucunda sitotoksik ve immünoşüpresif etkisi orta çıkar. Azatiyopürin, pürin sentezi ve metabolizması ile etkileşime girerek bu kadar temel bir seviyede bozulma oluşturduğundan, klinik etkilerin görülmesi genellikle 1-2 ayı bulmaktadır (129).

Sistemik steroidlerden sonra, azatiyopürin hala BP'de yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Çoğunlukla steroid koruyucu etkisi nedeniyle sistemik steroidlere yardımcı olmaktadır. 2-5 mg kg / gün dozlarında kullanılır (129).

Azatiyopürinin BP'de prednizolona ek olarak etkinliği bazı çalışmalarda

çelişkili olarak bulunmuştur. Altı ay süren bir randomize-kontrollü çalışmada, yalnızca steroidlerle tedavi edilen hastalarda, prednizolon ve azatiyopürin ile kombinasyon tedavisi alanlara kıyasla remisyon oranlarında bir fark bulunmamış. Hatta azatiyopürin alan hastalarda daha fazla yan etki bildirilmiştir (130). Bir başka çalışmada ise BP teşhisi konan bir hastaya monoterapi olarak azatiyopürin 50mg/gün başlanmış. 4.5 ay kullanan hastada etkili olduğunu görülmüş ve hiçbir yan etki saptanmamıştır (131).

En sık görülen yan etkisi bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal sisteme ait semptomlardır. Doz kısıtlamasına neden olan yan etkisi ise hemotopoetik toksisitedir. Myelosupresyon nadir fakat ciddi yan etkisi olup genellikle tiyopürin metiltransferaz (TPMT) aktivitesi ile ilişkilidir. Fakat normal bir TPMT düzeyi de, miyelotoksisiteyi tamamen engellemez ve kan sayımı ile düzenli izlenmesi gerektiği bilinmelidir (129-132)

2.9.5. Antiinflamatuvar Antibiyotikler ve Nikotinamid

Antiinflamatuvar etkileri olan antibiyotikler BP tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. BP patogeneğinde yer alan iki spesifik inflamatuvar mekanizma vardır: MMP aktivitesi ve mast hücre aktivasyonu. MMP'lerin, MMP-2, MMP-9 ve MMP-13 dahil olmak üzere, BP hastalarının lezyonlu derisinde arttığı gösterilmiştir (133). Bir çalışmada MMP-9 eksik olan farelerin deneysel olarak geliştirilen BP'e dirençli olduğu saptanmıştır. Hatta bu durum, farelerin MMP-9 içeren nötrofillerle yeniden oluşturulmasıyla ispatlanmıştır (134). MMP-9, BPAG2 (tip XVII kollajen) üzerinde proteolitik aktiviteye sahiptir. NE, BP'deki bazal membran yıkımında da rol alan bir serin proteaz enzimidir. Bununla birlikte, bir ana elastaz inhibitörü olan α -1 proteinaz inhibitörü, MMP'ler tarafından parçalanır ve inaktive edilir (5V). Golub ve ark. α -1-proteinaz inhibitörünü MMP bozulmasından koruyarak tetrasiklinlerin NE'ı dolaylı olarak engellediğini bildirmiştir (135).

BP hastalarında IgG ile birlikte, IgE'nin de lezyonlarında biriktiğini bilinmektedir. IgE, eozinofilleri ve nötrofilleri çeken proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakan mast hücrelerini aktive eder. Tetrasiklinlerin lökosit kemotaksisini ve aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Protein kinaz C (PKC) mast hücrelerinde aktive edici bir yoldur. Yüksek konsantrasyonlardaki tetrasiklinlerinin PKC'yi de inhibe ettiğini gösterilmiştir (133,136,137).

Nikotinamid (niasinamid), B3 vitamininin suda çözünür, amid izotipidir; niasin (nikotinik asit) karşılık gelen asit izotipidir. Niasinamidin antiinflamatuvar etkisini; serum fosfodiesteraz inhibisyonu, siklik adenosin monofosfat artışı, histamin salınımı inhibisyonu ve mast hücre stabilizasyonu, IL-1b, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF β -2 ve makrofaj kemotaktik protein baskılaması sonucu gösterdiği ileri sürülmektedir (138,139). Nikotinamid günlük 500 ila 2500 mg arasında kullanılır, genellikle günlük 500 mg ile başlanır ve daha sonra mide yan etkilerini en aza indirmek için kademeli olarak günde 1500 ila 2500 mg'a çıkarılır (21).

Almanya'da yapılan bir araştırmada, dermatologların yaklaşık %10'unun BP için birinci basamak tedavi olarak bir antibiyotik ve nikotinamid kombinasyonu kullandığını (140); İngiltere'deki bir ankette ise katılanların %80'inin BP yönetiminin bir parçası olarak antibiyotik kullandığını belirtmişlerdir. İngiltere'deki araştırma sonucunda doksisisiklin (%40), minosiklin (%31) ve lysisiklin (%19) oranlarında kullanıldığı saptanmıştır (134,141).

BP tedavisinde tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin tek başına ya da nikotinamid ile kombine olarak kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. 500-2000 mg/gün tetrasiklin, 200-300 mg/gün doksisisiklin ve 100-200 mg/gün minosiklin doz şemasında kullanılmaktadır (21). 106 BP hastanın katıldığı bir çalışmada, 59 BP hastasına 1.5gr/gün tetrasiklin, 1.2gr/gün nikotinamid ve lezyonlara klobetazol propionat krem başlanmış, 47 hastaya ise prednizon 0.5 mg/kg/gün dozunda tedaviye başlanmıştır. Üç yıllık takip sonucunda tetrasiklin, nikotinamid, klobetazol propionat kombinasyonu alan hasta grubunun prednizon alan hasta grubu arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunamamış hatta yan etkilerin daha az görüldüğü tespit edilmiştir(142).

2017 yılında yapılan 253 BP hastasını kapsayan başka bir çalışmada ise 132 BP olgusuna 200 mg/gün doksisisiklin, 121 olguya ise 0.5 mg/kg/gün oral prednizolon başlanmış ve 52 hafta takip edilmiş. Doksisisiklin tedavisinin kortikosteroid tedavisi kadar etkili olduğunu hatta daha az yan etki görüldüğü saptanmıştır (143).

Tetrasiklinlerin; hipersensitivite, şiddetli hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu durumlarda, gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir. En çok bildirilen yan etki gastrointestinal rahatsızlık, ardından pigmentasyon ve *Candida* enfeksiyonu, baş dönmesi, pigmentasyondur. Fototoksik reaksiyonlar %5 oranında

görülmektedir. Minosiklinin daha kötü bir yan etki profiline sahiptir ve bu nedenle ilk antibiyotik tercihi değildir (21,124).

2.9.6. Metotreksat

Metotreksat (MTX), 1953'ten beri malign neoplazmların tedavisinde ve 1958'den beri psoriasis hastalığının tedavisinde klinik kullanımda olan antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkileri olan bir folik asit analogudur (144,145). MTX, dehidrofolat redüktaz enzimi ile folik asidin azalmasını önler, bu da DNA, RNA ve proteinlerin sentezini bozan nükleotit öncüllerinin tükenmesine yol açmaktadır (146).

Potent topikal steroidlere yanıt vermeyen, BP olan 11 hastaya MTX, 5mg/hafta başlatılmış ve 2.5 mg/hafta olacak şekilde artırılmıştır. Maksimum 12.5 mg/hafta ile devam edilmiştir. Tüm hastaların hastalık aktivitesinde bir azalma tespit edilmiştir (147). 138 BP'li hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada, yalnızca prednizondakilere kıyasla remisyonun tamamlanmasındaki sürenin azaldığını gösterilmiştir (145).

Düşük doz MTX'in yan etkileri genellikle hafiftir. En sık görülen yan etkiler bulantı, anoreksi, kusma, ishal, yorgunluk ve halsizliktir. Miyelosupresyon, hastaların %2-11'inde görülür ve potansiyel olarak fetal seyreder ve en sık lökopeni olarak görülür. Agranülositoz, trombositopeni ve pansitopeni de bildirilmiştir (148).

2.9.7. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF), guanin monofosfatın sentez hızını kontrol eden inosin monofosfat dehidrojenazı inhibe ederek pürin sentezini bozar ve proliferatif T ve B hücrelerinin fonksiyonunu değiştirir (146).

Bazı hastalarda potansiyel steroid koruyucu etki için tipik olarak sistemik kortikosteroidlere eklenmesine rağmen, seçilmiş hastalarda, monoterapi olarak MMF kullanılarak hastalığın başarıyla kontrol edildiği gösterilmiştir (146,149,150).

Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, 73 BP hastasına oral metilprednizon 0.5 mg/kg/gün tedavisine ek olarak adjuvan tedavi planlanmış. 35 hastaya günde iki kez MMF 1 gr ve 38 hastaya ise azatiyopürin 2 mg/kg/gün mevcut tedavisine eklenmiş. Bu ilaçların remisyon süresi, kümülatif sistemik steroid dozu açısından benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır. Her iki ilacın etkinliği benzer

olmasına rağmen, azatiyopürin olduğu grup, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve glutamiltransferaz için anlamlı derecede yüksek toksisite derecelerine sahip bulunmuştur (151).

MMF'nin yan etkileri sistemik enfeksiyon riski, sitopeni ve daha sık olarak mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı ve anal hassasiyet gibi gastrointestinal semptomlardır (146).

2.9.8. Dapson

Dapson hem antiinflamatuvar hem de antimikrobiyal özellikler sergileyen bir sülfon türevidir (152). BP kullanılabilirliği ilk kez 1983 yılında Piamphongsant tarafından saptanmıştır (153).

Bir meta-analiz çalışmasında, toplam 170 BP hastası incelenmiş olup dapson, tek başına veya kortikosteroidler ve/veya diğer immünoşüpresif tedavi ile kombinasyon halinde kullanılmıştır. Toplamda, hastaların %81'i dapsonda 50 ila 300 mg/gün arasında değişen dozlarda klinik iyileşme göstermiştir. Dapson, steroidler veya diğer immünoşüpresif ilaçlar ile kombinasyon halinde monoterapiden daha faydalı olduğu saptanmıştır (146,154).

Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda dapson, hemolize neden olur. Dapson alan tüm hastaların, ilk aylarda kan sayımı ve karaciğer fonksiyonunun çok sık takip edilmesi gerekmektedir (21).

2.9.9. İntravenöz İmmünglobulin

İntravenöz immünoşüpresif (IVIG), binlerce sağlıklı kan donöründen alınan serum IgG'nin havuzlanmış fraksiyonunu içerir. IVIG, esas olarak IgG1 ve IgG2'den oluşur. IgG baskın fraksiyon olmasına rağmen, IVIG ayrıca IgA veya IgM gibi diğer Ig izotiplerini de içerir. IVIG, FcRn'yi doyururken patojenik IgG klirensini artırarak ve ayrıca patojenik IgG'yi anti-idiotipik antikorlar ile nötrleştirerek patojenik antikor seviyelerini düşürmenin yanı sıra, IL-6 ve IL-10 üretimini doğrudan modüle ederek BP'nin hayvan modellerinde hastalık şiddetini azaltır (155).

Prednizolon 0.4 mg/kg/gün uygulanan semptomatik iyileşme göstermeyen BP hastalarda randomize çiftkör IVIG kullanımı ile ilgili bir çalışma yapılmış olup 29 hasta IVIG grubuna 27 hasta ise plasebo grubuna alınmıştır. IVIG grubuna art arda beş gün boyunca 400 mg/kg/gün human IgG'si intravenöz damla infüzyonu, plasebo

grubuna ise art arda beş gün boyunca intravenöz damla fizyolojik salin infüzyonu uygulanmış. IVIG alan grupta yeni bül çıkışı, steoid dozunun artırma ihtiyacı ve tedavi süresi diğer grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmüş olup anti-BP180 antikoru titresindeki değişimin gruplar arası karşılaştırmasında, anlamlı bir fark olmadığı araştırmada tespit edilmiştir (156).

IVIG'nin potansiyel yan etkilerinden bahsedecek olursak; anafilaksi, enfeksiyon, tromboz ve böbrek yetmezliğidir (146).

2.9.10. Ritüksimab

B hücreleri üzerinde eksprese edilen bir transmembran proteini olan CD20'yi hedefleyen monoklonal bir antikordur (157). BP genellikle pemfigustan daha benign bir seyir gösterdiğinden, ritüksimabın BP tedavisinde kullanımı ile az çalışma mevcuttur. Fakat birkaç çalışma tedaviye dirençli, çok sık rekürens gösteren ve kortikosteroid dozu düşürülemeyen hastalarda kullanmış ve başarılı sonuçlar elde etmiştir. Geriatrik BP popülasyonunda başta sepsis olmak üzere ciddi enfeksiyon ve mortalite oranları pemfigus hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (158,159).

2018 yılında yapılan bir çalışmada sekiz tanesi BP olmak üzere toplamda 28 pemfigoid grubu hastaya ritüksimab tedavisi verilmiş. Tedavi protokolü; 0. ve 14. günde 500/1000 mg, 6. ay, 12. ay ve 18. ayda 500 mg ritüksimab infüzyonu olacak şekilde başlanmış. 0. ve 14. günlerinde 1000 mg başlanan ritüksimab'ın 500 mg başlanan hastalara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bir BP hastası bakteriyel sepsis nedeniyle eks olduğu bildirilmiştir (157). Bir başka çalışmada ise 37 yaşında ilk basamak tedavilere cevap vermeyen dirençli BP olgusuna ritüksimab tedavisi verilmiş ve başarılı sonuç elde edildiği bildirilmiştir (160).

2.9.11. Omalizumab

Omalizumab, serbest IgE'nin Fc bölgesine bağlanan ve mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli reseptörüne (FcγR1) bağlanmasını önleyen humanize, rekombinant, IgG, anti-IgE monoklonal antikordur (161).

BP hastalarının %70'inde BP180'e karşı IgE otoantikörlerinin mevcut olduğu gösterilmiştir (162). BP hastalarının bazılarında klinikte sadece kaşıntı veya kaşıntı ile ürtikeryal plak görülebilmektedir. Bu hastaların dolaşımında sıklıkla yüksek

düzeyde IgE ve eozinofil görülür (163).

Omalizumabın etki mekanizması, BP tedavisinde tam olarak anlaşılmamıştır. Omalizumabın IgE'nin reseptörüne bağlanmasını önlediği ve dolayısıyla BP lezyonlarında artan mast hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Ayrıca omalizumab, IgE reseptörlerini ve dolaşımdaki eozinofilleri de düzenler. Başka bir görüş ise, omalizumabın eozinofil apoptozu ve proinflamatuvar sitokinlerin down-regülasyonunu indükleyebildiğidir (164). Bu veriler ışığında omalizumabın hastalığın ürtikeryal evresini bloke edebileceği düşünülmüştür (162).

BP'li hastaların omalizumab ile tedavi olduğuna dair vaka serileri giderek artmaktadır. Genellikle dirençli ve IgE'si yüksek vakalar seçilmiş ve birbirinden farklı doz ve sıklıklarda ilaç uygulamaları kullanılmıştır (163-165). Bir çalışmada, iki BP hastasına üç haftada bir 300 mg omalizumab başlanmış. Her iki hastada da deri lezyonlarında belirgin düzelme, kaşıntının ise tamamen geçtiği tespit edilmiştir (166). İlk basamak tedavilere yanıt vermeyen BP'li beş aylık bebek hastaya iki haftada bir 100 mg omalizumab olacak şekilde başlanmış. Her 4 haftada bir 100 mg olacak şekilde yedi ay devam edilmiş ve lezyonlarının gerilediği tespit edilmiştir (167).

Omalizumab tedavisinin yan etkileri baş ağrısı, enfeksiyonlar, karın ağrısı ve trombositopenidir. Omalizumabın neden olduğu trombositopeni hakkındaki veriler çelişkili olsa da tedavi sırasında tam kan sayımlarının düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir (164,168).

Özetle, omalizumab, standart tedaviye yanıt vermeyen veya kontrendikasyonları olmayan BP hastalarında nispeten güvenli bir terapötik seçenek olabilir. Etki başlangıcı hızlıdır ve çoğu hastada bülü baskılamak için 300 mg/ay yeterli olabilmektedir (164).

2.9.12. Diğer Tedaviler

Siklosporin, siklofosfamid, klorambusil, plazmaferez BP tedavisinde adı geçen ilaçlar olup geniş seri kontrollü çalışmalar mevcut değildir (21).

2.9.13. Gelecekteki Ajanlar

Pemfigoid grubunda kullanılması planlanan fakat faz çalışmaları devam eden human monoklonal antikorları şöyle sıralayabiliriz (169);

Bertilumab: hedef antijeni: eotaxin-1 Faz 2 çalışması tamamlandı

Mepolizumab hedef antijeni:IL5 Faz 2 çalışması tamamlandı

Ixekizumab hedef antijeni:IL17 Faz 2 çalışmasında

Sutlimimab hedef antijeni: C1s Faz 1 çalışmasında

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ocak2008 - Aralık2018 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş üstü klinik, histopatolojik ve/veya immünopatolojik olarak büllöz pemfigoid tanısı alan 207 hasta alındı. Klinik ve histopatolojik olarak güçlü şekilde BP düşündüren fakat immünfloresanda tutulum gözlenmeyen hastalar da yalancı negatif olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışma Planı

Çalışmaya alınan BP'li hastalarının demografik (hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, malignite öyküsü) klinik özellikleri (hastalığın başvuru anındaki hastalık şiddeti, oral mukoza tutulumunun olup olmadığı, eşlik eden bulgu olarak pruritus varlığı, eşlik eden komorbiditeler varlığı, tedavi takibi bilgileri (remisyona girenler, tedavisi devam edenler, takipten çıkanlar, eks olanlar)), BP tanısını destekleyen histopatoloji ve DİF bulguları kaydedildi.

Hastalığın şiddeti, 2015 yılında BP hastalarının yönetimi ile ilgili oluşturulan Alman kılavuzuna göre dağılım alanları dikkate alınarak skorlandı; vücut yüzey alanının %10'dan daha az deri tutulumu olması hafif, %10-30 arası olması orta, %30'un üzerinde olması şiddetli BP olarak kabul edildi.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Version 24 paket programında yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test, kadın ve erkek olguların yaşlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik Kurul İzni

“Büllöz pemfigoidli hastaların klinokopatolojik ve demografik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu'nun 06.02.2019 tarih ve 67 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

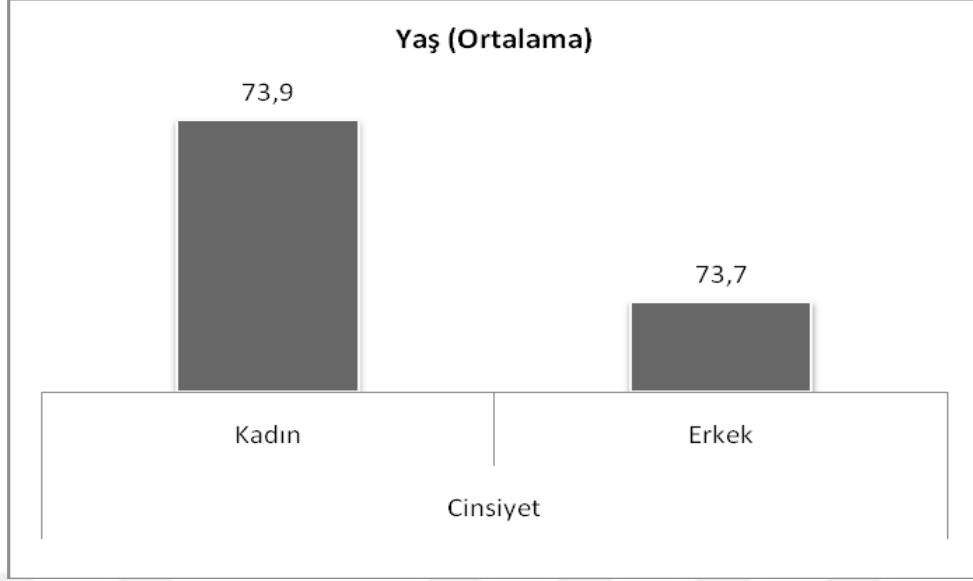
Çalışma süresi içerisinde dermatoloji polikliniğine başvuran toplam 207 BP'li hastasının 129'u (%62.3) kadın, 78'si (%37.7) erkekti (Kadın/erkek oranı=1.6:1). BP hastalarının başvuru sırasında yaş aralığı 24-94 arasında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalaması ise 73.83 ± 13.1 olarak bulundu. Erkek hastaların ortalama yaşı 73.73 ± 12.53 ve kadın hastaların ise 73.89 ± 13.48 olarak hesaplandı (Tablo 1) (Şekil 6.). İncelemeye alınan erkek ve kadın olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). 207 hastanın 28'i (%13.5) 60 yaş altı, 35'i (%16.9) 60-69 yaş arası, 65'i (%31.4) 70-79 yaş arası, 79'u (%38.2) 80 yaş ve üzerindediydi. Olguların cinsiyetlerine göre yaş grupları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2) (Şekil 7).

Tablo 1. BP hastalarının demografik özellikleri.

Cinsiyet	n	%	Yaş		Z	p
			Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Kadın	129	62.30	73.89 ± 13.48	77 (24-94)	-0.545	0.586
Erkek	78	37.70	73.73 ± 12.53	76 (36-94)		
Total	207	100.00	73.83 ± 13.1	76 (24-94)		

Mann Whitney U analizi

Şekil 6. BP hastalarının cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı.

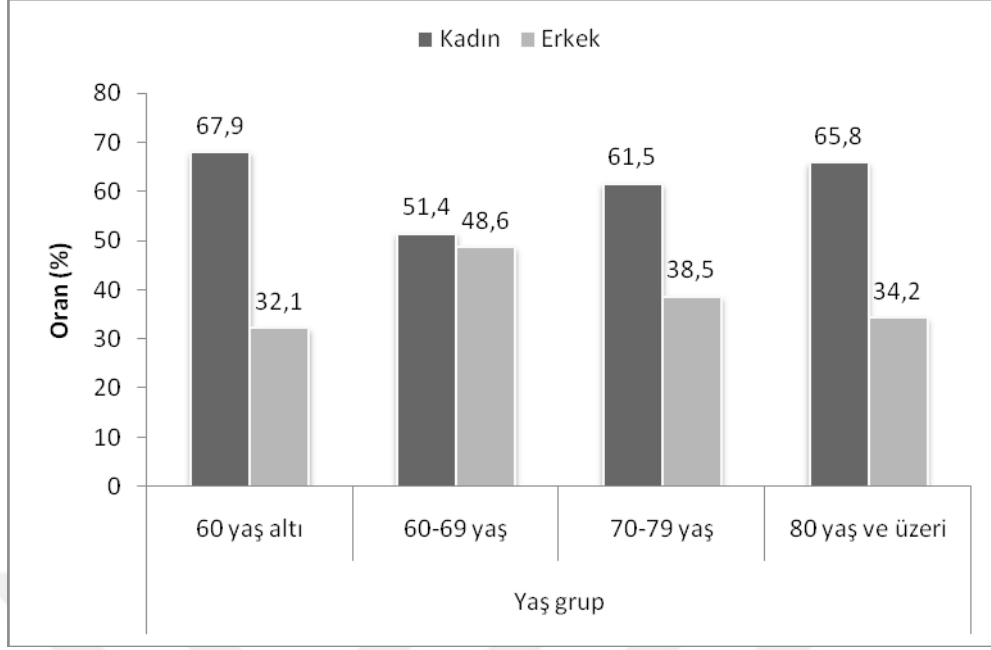


Tablo 2. BP hastalarının cinsiyetlerine göre yaş grupları dağılımı.

	Cinsiyet				Total		X ²	p
	Kadın		Erkek		n	%		
Yaş grup	n	%	n	%			n	%
60 yaş altı	19	67.9	9	32.1	28	13.5	2.563	0.464
60-69 yaş	18	51.4	17	48.6	35	16.9		
70-79 yaş	40	61.5	25	38.5	65	31.4		
80 yaş ve üzeri	52	65.8	27	34.2	79	38.2		
Total	129	62.3	78	37.7	207	100		

Pearson Chi-Square

Şekil 7. BP olguların cinsiyetlerine göre yaş grupları dağılımı.



4.2. Oral Mukoza Tutulumu

Çalışmamızda yer alan BP hastaların, yedisinde (%3.4) oral mukoza tutulumu saptanırken 200 hastada (%96.4) ise saptanmamıştır (Tablo 3.). Yaş gruplarına göre, oral mukoza dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.).

Tablo 3. BP hastalarının oral mukoza tutulum oranları.

		n	%
Oral mukoza	Var	7	3.4
	Yok	200	96.6

Tablo 4. BP hastalarının yaş gruplarına göre oral mukoza tutulum dağılımı

		Yaş grup								X ²	p
		60 yaş altı		60-69 yaş		70-79 yaş		80 yaş ve üzeri			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Oral mukoza	Var	1	3.6	1	2.9	3	4.6	2	2.5	0.844	0.944
	Yok	27	96.4	34	97.1	62	95.4	77	97.5		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

4.3. Hastalık Şiddeti

BP hastamızın muayene bulgularına göre 55 (%26.6) hastada hafif, 59 (% 28.5) hastada orta, 93 (% 44.9) hastada ise hastalık şiddetli olarak tespit edildi (Tablo 5.). Yaş gruplarına göre hastalık şiddeti dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.).

Tablo 5. BP hastalarının hastalık şiddeti oranları.

		n	%
Hastalık şiddeti	Hafif	55	26.6
	Orta	59	28.5
	Şiddetli	93	44.9

Tablo 6. BP hastaların yaş gruplarına göre hastalık şiddeti dağılımı.

		Yaş grup								X ²	p
		60 yaş altı		60-69 yaş		70-79 yaş		80 yaş ve üzeri			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Hastalık şiddeti	Hafif	9	32.1	11	31.4	16	24.6	19	24.1	4.627	0.592
	Orta	9	32.1	10	28.6	14	21.5	26	32.9		
	Şiddetli	10	35.7	14	40.0	35	53.8	34	43.0		

4.4. Pruritus

207 BP hastasında eşlik eden pruritus varlığına bakıldı. BP hastaların 203'ünde (% 98.1) pruritus mevcut iken, dördünde (% 1.9) ise pruritus yoktu (Tablo 7). Yaş gruplarına göre pruritus dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 8.).

Tablo 7. BP hastalarının pruritus varlığı oranları.

		n	%
Pruritus	Var	203	98.1
	Yok	4	1.9

Tablo 8. BP hastaların yaş gruplarına göre pruritus dağılımı.

		Yaş grup								X ²	p
		60 yaş altı		60-69 yaş		70-79 yaş		80 yaş ve üzeri			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Pruritus	Var	28	100.0	34	97.1	63	96.9	78	98.7	1.403	0.813
	Yok	-	-	1	2.9	2	3.1	1	1.3		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

4.5. Malignite

BP'li dokuz (%4.3) hastada eşlik eden malignite mevcuttu. Bazı hastalarda malignite, BP ile eşzamanlı tanı alırken bazı hastalarda kür sağlandıktan sonra BP ortaya çıktığı görüldü. Fakat tutulan kayıt yetersizliği nedeniyle zamanlama açısından ayrıntılı veri toplanamadı. Dokuz hastanın birinde (%0.5) akciğer kanseri, birinde (%0.5) beyin tümörü, birinde (%0.5) endometrium kanseri, birinde (%0.5) meme kanseri, birinde (% 0.5) hem meme kanseri hem malign melanom, birinde (%0.5) miyodisplazi, birinde (%0.5) prostat kanseri, birinde (%0.5) renal hücreli karsinom, birinde (%0.5) serviks kanseri mevcuttu (Tablo 9). Yaş gruplarına göre

malignite dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 9. BP hastalarında görülen maligniteler.

		n	%
Malignite		9	4.3
	AKCİĞER CA	1	0.5
	BEYİN TÜMÖRÜ	1	0.5
	ENDOMETRİUM CA	1	0.5
	MEME CA	1	0.5
	MEME CA, MALİGN MELANOM	1	0.5
	MİYODİSPLAZİ	1	0.5
	PROSTAT CA	1	0.5
	RENAL HÜCRELİ KARSİNOM	1	0.5
	SERVİKS CA	1	0.5

Tablo 10. BP hastalarında yaş gruplarına göre malignite dağılımı.

		Yaş grup								X²	p
		60 yaş altı		60-69 yaş		70-79 yaş		>80 yaş ve üzeri			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Malignite	Var	-	-	4	11.4	1	1.5	4	5.1	5.434	0.103
	Yok	28	100.0	31	88.6	64	98.5	75	94.9		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

4.6. Histopatoloji ve DİF Bulguları

Çalışmaya dahil edilen BP hastalarının histopatolojisinde subepidermal ayrışma arandığı için 207 (%100) hastamızda da subepidermal ayrışma gözlemlendi. 118 (%57.0) hastada DİF incelemede pozitiflik saptanmış olup; C3 pozitifliği 11 (%5.3) hastada, IgG pozitifliği 17 (%8.2) hastada, C3 ve IgG'nin beraber pozitifliği 90 (%43.5) hastada saptanmıştır. DİF inceleme sonucunda negatif olan hasta sayısı 89 (%43.0) olarak tespit edildi (Tablo 11). Hastalık şiddeti ile DİF bulguları arasında dağılım incelendi. C3 pozitifliği ile orta şiddetli BP arasında ilişki istatistiksel olarak

anamlı bulundu ($p < 0.05$). “IgG” ile “IgG ve C3” pozitifliği oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 11. BP hastalarının histopatoloji ve DİF sonuçları.

		n	%
Patoloji	Subepidermal Ayrışma	207	100.0
DİF	Pozitif	118	57.0
	Negatif	89	43.0
DİF	C3 +	11	5.3
	IgG +	17	8.2
	IgG ve C3 +	90	43.5

Tablo 12. BP hastalarının hastalık şiddetine göre DİF bulguları dağılımı.

		Hastalık şiddeti						X ²	p
		Hafif		Orta		Şiddetli			
		n	%	n	%	n	%		
C3	Pozitif	2	3.6	7	11.9	2	2.2	6.168	0.036
	Negatif	53	96.4	52	88.1	91	97.8		
IgG	Pozitif	4	7.3	3	5.1	10	10.8	1.463	0.497
	Negatif	51	92.7	56	94.9	83	89.2		
IgG ve C3	Pozitif	25	45.5	26	44.1	39	41.9	0.186	0.911
	Negatif	30	54.5	33	55.9	54	58.1		

Pearson Chi-Square, Fisher’s Exact test

4.7. Komorbiditeler

207 BP hastasının 147’sinde (%71.0) eşlik eden komorbiditeleri mevcuttu. En çok eşlik eden komorbiditeler diyabetes mellitus 57 (%27.5), hipertansiyon 55 (%26.6), Alzheimer hastalığı 21 (%10.1), osteoporoz 18 (%8.7), konjestif kalp

yetmezliği 17 (%8.2), benign prostat hiperplazisi 11 (%5.3), demans 10 (%4.8), hiperlipidemi dokuz (%4.3), stroke dokuz (%4.3), hipotroidi yedi (%3.4), koroner arter hastalığı yedi (%3.4) ve Parkinson hastalığı ise yedi (% 3.4) olguda görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. BP hastalarında görülen komorbiditeler

	n	%
Eşlik eden hastalıklar	147	71,0
Diyabetes mellitus	57	27,5
Hipertansiyon	55	26,6
Alzheimer	21	10,1
Osteoporoz	18	8,7
Konjestif kalp yetmezliği	17	8,2
Benign prostat hiperplazisi	11	5,3
Demans	10	4,8
Hiperlipidemi	9	4,3
Stroke	9	4,3
Hashimoto Tiroiditi	7	3,4
Koroner arter hastalığı	7	3,4
Parkinson	7	3,4
Aritmi	4	1,9
Kronik böbrek yetmezliği	4	1,9
Epilepsi	2	1,0
Polinöropati	3	1,5
Psoriasis	2	1,0
Astım	1	0,5
Gut	1	0,5
Kist hidatik	1	0,5
Kronik bronşit	1	0,5
Memenin fibroadenozisi	1	0,5
Periferik arter hastalığı	1	0,5
Primer biliyer siroz	1	0,5
Prurigo	1	0,5
Romatoid artrit	1	0,5
Sarkoidoz	1	0,5
Siroz	1	0,5
Sistemik lupus eritematozus	1	0,5
Ülseratif kolit	1	0,5

Daha az sıklıkla görülen diğer komorbiditeler ise aritmi dört (%1.9), kronik böbrek yetmezliği dört (%1.9), epilepsi iki (%1), polinöropati üç (%1.5), psoriasis iki

(% 1), sistemik lupus eritematozus bir (%0.5), prurigo bir (%0,5), romatoid artrit bir (%0.5), astım bir (%0.5), kronik bronşit bir (%0.5), sarkoidoz bir (%0.5), kist hidatik bir (%0.5), siroz bir (%0.5), primer biliyer siroz (%0.5), gut bir (%0.5), ülseratif kolit bir (%0.5), periferik arter hastalığı bir (%0.5), ve memenin fibroadenozisi bir (%0.5) hastada mevcuttu (Tablo 13).

4.8. Komorbidite Gruplarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Alzheimer 21 (%10.1), demans 10 (%4.8), stroke dokuz (%4.3), Parkinson hastalığı yedi (% 3.4) , polinöropati üç (% 1.5) ve epilepsisi olan iki (% 1) olgu nörolojik hasta grubuna dahil edildi.

Hipertansiyon 55 (%26.6), konjestif kalp yetmezliği 17 (%8.2), hiperlipidemi dokuz (%4.3) koroner arter hastalığı yedi (%3.4), aritmi dört (%1.9), periferik arter hastalığı bir (% 0.5) olan olgular kardiyovasküler hastalık grubuna dahil edildi.

Diyabeti olan 57 (%27.5) hasta diyabet grubuna alındı.

Yedi (%3.4) hastada Hashimoto tiroiditi, bir (%0.5) hastada SLE, bir (%0.5) hastada romatoid artrit, bir (%0.5) hastada ülseratif kolit, bir (% 0.5) hastada primer biliyer siroz (% 0.5) olması nedeniyle otoimmün hastalık grubuna alındı.

Sayılan hastalık grubu dışındaki kalanlar ise osteoporoz 18 (%8.7), BPH 11 (%5.3) astım bir (%0.5), psoriasis iki (%1), prurigo bir (%0.5), kronik bronşit bir (%0.5), sarkoidoz bir (%0.5), kist hidatik bir (%0.5), siroz bir (%0.5), gut bir (%0.5) hastamız ise diğer hastalık grubu altında toplandı.

Bu komorbidite gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı incelendi. Nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet varlığı açısından 60 yaş altı olanlarda diğer gruplara göre az görülmeleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Otoimmün ve diğer ek hastalıklar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Hastalık şiddetine göre ek hastalıkların dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 14. BP hastalarında yaş gruplarına göre olguların ek hastalıkları dağılımı

		Yaş grup								X ²	p
		60 yaş altı		60-69 yaş		70-79 yaş		80 yaş ve üzeri			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Nörolojik hastalıklar	Var	0	0,0	9	25,7	12	18,5	25	31,6	12,838	0,005
	Yok	28	100,0	26	74,3	53	81,5	54	68,4		
Kardiyovasküler hastalıklar	Var	2	7,1	14	40,0	30	46,2	34	43,0	13,935	0,003
	Yok	26	92,9	21	60,0	35	53,8	45	57,0		
Diyabetes mellitus	Var	1	3,6	11	31,4	25	38,5	20	25,3	12,408	0,006
	Yok	27	96,4	24	68,6	40	61,5	59	74,7		
Otoimmün hastalıklar	Var	2	7,1	23	5,7	22	3,1	4	5,1	1,258	0,777
	Yok	26	92,9	33	94,3	63	96,9	75	94,9		
Diğer hastalıklar	Var	7	25,0	33	8,6	14	21,5	13	16,5	3,735	0,292
	Yok	21	75,0	32	91,4	51	78,5	66	83,5		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Tablo 15. BP hastalarında hastalık şiddetine göre olguların ek hastalıkları dağılımı

		Hastalık şiddeti						X ²	p
		Hafif		Orta		Şiddetli			
		n	%	n	%	n	%		
Nörolojik hastalıklar	Var	13	23,6	12	20,3	21	22,6	0,192	0,909
	Yok	42	76,4	47	79,7	72	77,4		
Kardiyovasküler hastalıklar	Var	17	30,9	21	35,6	42	45,2	3,285	0,193
	Yok	38	69,1	38	64,4	51	54,8		
Diyabetes mellitus	Var	11	20,0	18	30,5	28	30,1	2,135	0,344
	Yok	44	80,0	41	69,5	65	69,9		
Otoimmün hastalıklar	Var	4	7,3	27	3,4	44	4,3	1,059	0,650
	Yok	51	92,7	57	96,6	89	95,7		
Diğer hastalıklar	Var	11	20,0	10	16,9	16	17,2	0,232	0,890

	Yok	4	80,0	4	83,1	7	82,8		
		4		9		7			

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

4.9. Tedavi Takibi

207 BP hastamızın 119'u (%57.5) remisyonda, 70'i (%33.8) ise tedavisini kliniğimizde devam ettirmemiş olup hastalık seyri bilinmemektedir. 10 (%4.8) hastamızın tedavisi devam etmekte ve sekiz (%3.9) olgunun ise ek komorbiditeler nedeniyle kaybedildiği görüldü (Tablo 16.).

Tablo 16. BP hastalarında tedavi takibi sonuçları

		n	%
Tedavi takibi	EKS	8	3.9
	REMİSYON	119	57.5
	TEDAVİ TERK	70	33.8
	TEDAVİSİ DEVAM ETMEKTE	10	4.8

5. TARTIŞMA

BP subepidermal otoimmün büllöz hastalıkların en sık görülen tipidir (170). BP'in yıllık insidansı, etnik ve coğrafik değişikliklere göre farklılıklar göstermektedir. Literatüre bakıldığında Avrupa popülasyonunda insidansın 2.5-70.1/milyon arasında değiştiği görülmektedir (2-11). İsviçre'de yapılan çalışma 70.1/milyon ile Avrupa'daki en yüksek insidansa sahiptir. Bu çalışmada tanıyı dermatolog hekimler tarafından konurken; 42.8/milyon insidans ise İngiltere'de yapılan 869 hastayı kapsayan bir çalışmada ise BP tanısı dermatolog hekimler tarafından değil birinci basamak hekimler tarafından konulduğu için güvenilirliği şüphelidir (7,11). Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise insidansın 0.047 olduğu tespit edilmiş olup Avrupa ülkelerine kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (171).

İngiltere, Fransa, Almanya ve İsrail'den gelen son verilerde son yirmi yılda 1.9 ila 4.3 kat arasında değişen bir büyüme insidansı bildirilmiştir (2,7,172). Yukarıda bahsettiğimiz ve Asya ve Afrika kıtasında yapılan bazı çalışmalar Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. BP hastalarla ilgili yapılan araştırmalarda saptanan insidans ve demografik bulgular

Çalışma	Yayımlandığı Yıl	Ülke	İnsidans /milyon	Hasta Sayısı	Ortalama Yaş	Kadın/Erkek
Zillikens ve ark. (2)	1995	Almanya	6.62	61	73.7	1.1
Cozzani ve ark.(3)	2001	İtalya	10.0	32	74	1.46
Wong ve Chua (4)	2002	Singapur	7.6	59	77	2
Nanda ve ark. (5)	2004	Kuveyt	2.6	43	65.2	5.1
Gudi ve ark. (6)	2005	İskoçya	14	83	79.2	1.5
Uzun ve ark. (171)	2006	Türkiye	0.047	29	64	1.41
Langan ve ark. (K)	2008	İngiltere	42.8	869	80	1.59
Marazza ve ark. (8)	2009	İsviçre	12.1	140	77.2	1.3
Zaraa ve ark. (9)	2011	Tunus	3.84	41	68.6	0.64
Brick ve ark. (10)	2014	ABD	24	87	74.5	1.35
Thorslund ve ark. (11)	2017	İsviçre	70.1	3761	78.9	1.2

BP karakteristik olarak yaşlıları etkiler ve çoğunlukla 70 yaşından büyük hastalarda görülür (170). 80 yaşından büyük bireylerde insidans 190-312/milyon kadar yükselmektedir. BP insidansının yaşla birlikte artmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. BP vakalarının çoğunda, spesifik bir tetikleyici faktör tanımlanamamasına rağmen, yaşlıların multi-ilaç kullanımı gibi faktörler, 80 yaşından sonra BP'deki dik artışı açıklayabilir (11). Bir çalışmada 90 yaş üzerindeki

insanların 60 yaş altı olanlara göre BP oluşma riskinin 297 kat olduğu tespit edilmiştir. Avrupa'da ortalama yaşam beklentisi arttığından, BP'in de artmaya devam edeceği düşünülmektedir (11,35,170,173).

Tunus'taki çalışma dışında dünya geneline bakıldığında literatürde BP hastalarının kadın hakimiyeti olduğu görülmektedir. Hatta Polonya'da yapılan prospektif bir çalışmada kadın/erkek oranını 5:1 olarak saptanmıştır (9,174). Ülkemizden yapılan çalışmalarda Ekiz ve ark. kadın/erkek oranını 0.93:1, Yazıcı ve ark. ise 0.91:1 olarak bildirirken Gül ve ark. yaptığı çalışmada ise kadın/erkek oranını 2:1 olarak saptamışlardır (23,29,175). Bizim çalışmamızda tüm BP'li hastalarının %62.8'ini kadın hastalar oluşturmaktaydı ve kadın/erkek oranı 1.6:1 idi. Çalışmamız literatürle uyumluydu.

BP hastalarında mukozal tutulum sıklığı, farklı çalışma gruplarında çok farklı değerler saptanmıştır. Bununla ilgili birkaç çalışma Tablo 18'da özetlenmiştir. (176-179).

Tablo 18. BP hastalarla ilgili yapılan araştırmalarda saptanan mukozal tutulum prevelansı

Çalışma	Yayımlandığı Yıl	Ülke	Hasta Sayısı	Mukozal Tutulum Prevelans
Tore ve ark. (178)	2012	İsviçre	117	%14.5
Cai ve ark. (176)	2014	Singapur	359	%5.3
Kızılyel ve ark. (179)	2015	Türkiye	38	Oral mukoza %15.8 Oral ve genital mukoza birlikteliği %2.6 Oral mukoza ve oküler birlikteliği %2.6
Kridin, Bergman (177)	2018	İsrail	328	%17.1 Oral mukoza %13.7 Larinx mukozası %4.9 Genital %3 Anal %0.3 Oküler %0.3

328 BP hastasını kapsayan bir araştırmada mukozal tutulumu olan hastalar diğer hastalara göre anlamlı derecede daha genç ve dolaşımdaki eozinofil sayıları anlamlı derecede daha düşük bulunurken, cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiş. Yine aynı çalışmada mukozal tutulumu olan hastaların daha geniş kutanöz tutulumunun olduğunu ve diğer gruba göre daha yüksek doz sistemik kortikosteroid ile tedavi edildiği belirtilmiştir (177). Başka bir çalışmada ise mukozal tutulumu olan hastalarda (vakaların % 40.6'sı), mukozal tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, DİF incelemesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösteren daha belirgin IgG, IgA ve C3 birikimi saptanmıştır (180).

Chijiwa ve ark., DPP4 inhibitörü (inh) kullanımı ile ilişkili BP'li dokuz hastayı DPP4 inh kullanımı ile ilişkili olmayan BP hastası olan 21 hasta ile karşılaştırmış ve ilk grubun daha ciddi mukozal tutulum olduğunu bildirmişlerdir (181). Başka bir çalışmada ise mukozal tutulum ile DPP4 inh kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediği saptanmıştır (177).

Bizim alışmamızda ise oral mukoza tutulumu yedi hastada (%3.4) saptanmış olup bu oran literatürde yapılan çalışmalardan daha düşük bulundu (176-179).

BP tipik ve atipik lezyonlarla birlikte şiddetli pruritus ile karakterizedir (18). Hatta uzun süren, şiddetli pruritusu olan, egzamatöz, ürtikeryal lezyonları olan yaşlı hastalarda, primer lezyonu olan büller gelişmese bile ayırıcı tanıda BP dikkate alınmalıdır (1). 29 olgunun olduğu Türkiye'den yapılan bir çalışmada %82.8 oranında kaşıntı şikayeti mevcuttu (179). Bizim alışmamızda da 203 hastada (% 98.1) ek olarak kaşıntı yakınması vardı.

BP'in histopatolojisinde; taze bir blde; tipik olarak eozinofiller bakımından zengin bir yzeyssel dermal inflamatuvar infiltrat ile subepidermal bir bül oluşumu görülmektedir. Erken büllöz olmayan fazlarda ise, subepidermal yarıklar ve eozinofilik spongiozis bulunabilir (97). Çalışmamızda histopatolojik olarak subepidermal ayrışma olmayan hastalar dahil edilmediğinden tüm hastalarımızda %100 subepidermal ayrışma izlenmiştir.

Perilezyonel deriden elde edilen biyopsi materyalinin DİF incelenmesi hala tanıda altın standarttır. BMZ boyunca lineer IgG ve/veya C3 birikimi görülür. IgM, IgE ve fibrinojen de değişken sıklıkta tespit edilebilir (97,99). BP hastaların %10'u kadar dermoepidermal kavşakta sadece C3 immünoreaktivitesi olabilir. IgG

miktarlarının çok düşük olması görsel tespiti zorlaştırabilmektedir. Bu durumda DİF metodu ile tespit edilmesi için biyolojik olarak aktif ve yeterli olan C3 miktarında bağlanması ile görülebilir. DİF, BP'ı teşhis etmek için kullanılan en güvenilir testtir; ancak, hastaların küçük bir yüzdesi başlangıçta olumsuz sonuç verecektir. BP klinik olarak şüpheleniliyorsa, ilk negatif DİF sonucuna rağmen tekrar biyopsi yapılması önerilir. (182). Türkiye'den yapılan bir çalışmada; IgG ve C3 birlikteliği 12 (%41.3), izole C3 10 (%34.4) hastada tespit edilmiş olup izole IgG birikimi görülmemiştir. DİF negatifliği ise 7 (%24.1) hastada tespit edilmiştir (F). Bizim çalışmamızda da klinik ve histopatolojik olarak güçlü şekilde BP düşündürülen fakat immünfloresanda tutulum gözlenmeyen hastalar da yalancı negatif olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildiğinden DİF pozitifliği 118 (%57.0) , DİF negatifliği 89 (%43.0) hastada saptanmıştır. C3 pozitifliği 11 (%5.3) hastada, IgG pozitifliği 17 (%8.2) hastada, C3 ve IgG'nin beraber pozitifliği 90 (% 43.5) hastada saptanmıştır.

301 BP hastasının katıldığı bir çalışmada 250 (%83.1) BP hastasının DİF incelemesinde C3 pozitifliği görülmüş olup klinik ve serolojik aktivitesi (IF SSS, BP180+BP230 IB, NC16A ELISA) diğer gruplarla karşılaştırılmış ve BP hastalarında, ortalama NC16A titresi C3'de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (183). Bizim çalışmamızda ise klinik olarak hastalık şiddeti ile DİF bulguları arasında dağılım incelendiğinde C3 pozitifliği ile orta şiddetli BP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. "IgG" ile "IgG ve C3" pozitifliği oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

BP'in kesin etiyolojisi ve patogenezi bilinmemekle beraber genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. BP ve maligniteler arasındaki ilişki uzun zamandır incelenmiş olup kafa karıştırıcı sonuçlar saptanmıştır. Bazı çalışmalarda malignite ile BP arasındaki ilişki olduğu saptarken, bazılarında ise anlamlı ilişki bulunamamıştır (184-189).

Venning ve ark. yaptığı bir çalışmada, BP hastalarında (%17.9) malign hastalık oranının, kontrol grubuna (%5.3) kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (84). Japonya'da OBH ve malignansi ile ilgili bir çalışma yapılmış ve BP hastalarında kontrollere göre gastrik kanser oranında anlamlı bir artış tespit edilmiş ve OBH grubuna, internal malignite taraması yapılması önerilmiştir (187). Başka bir makalede ise BP hastalarında gastrik kanser oranında artışın Japonya'nın

beslenme alışkanlığı ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (16). Lindelöf ve ark. yaptığı 497 BP hastayı kapsayan çalışmada ise istatistiksel olarak malignite ile ilişkili olmadığını ve bu tür bir ilişkinin yaşa bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (188).

Malignite ile ilişkili BP hastalarının idiyopatik BP hastalarına göre daha genç olduğu ve orta yaşta veya daha küçük yaşta BP ile başvuran hastaların potansiyel maligniteler açısından iyice incelenmesi gerektiği önerilmektedir (189).

BP ile beraber daha çok hematolojik maligniteler görülebilmekle birlikte solid malignansilerle de ilişkisi tespit edilmiştir (16). Bizim çalışmamızda ise toplam 207 hastadan dokuz hastanın (%4.3) kanser öyküsü mevcuttu ve sekiz (%3.8) hastamızda solid organ malignitesi, bir (%0.5) hastamızda ise hematolojik malignite tespit edilmişti. Kontrol grubu olmadığı için BP ile malignite arasında risk araştırılması yapılamadı.

Son zamanlarda BP ve eşlik eden komorbiditeler ile ilgili yapılan çalışmalar artmıştır. Chuang ve ark. BP ile diyabet arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (190). Yüksek glikoz seviyelerine bağlı olarak deride fragilite artışı ve dermal proteinlerin glikolizasyonu ile otoantikör üretiminin indüklenmesi mekanizması ileri sürülmüştür. Nonenzimatik glikolizasyon sonucunda, glikoz bir proteine bağlanır ve proteinin yapısını bozarak, antikör üretimini tetikleme potansiyeli olan yeni epitoplara gelişmesine yol açabilir (190,191). BP hastalarında diyabet prevalansının artması, kortikosteroidlerle yapılan tedaviyle ilişkili olabileceği düşünülse de mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (192). Hem diyabetin kendisi hem de antidiyabetik olarak kullanılan ajan DPP4 inh; BP oluşumunda risk faktörüdür. 2018 yılında yapılan bir çalışmada DPP4 inh kullanan hastaların normal popülasyona göre daha fazla BP gelişme riski olduğunu ileri sürülmüştür (193). Bizim çalışmamızda toplam hastaların %27.5 oranında eşlik eden diyabet saptandı.

BP hastalarda nörolojik hastalık prevalansı yüksek olup %37-61 arasında bildirilmiştir (194-198). BPAG1'in nöronal izoformu ile epitelyal izoformu arasında immünolojik çapraz reaktivite hipotezi bu ilişkiyi açıklıyor gibi görünmektedir. Nörolojik hastalıklar nöronal izoformu açığa çıkarabilir ve deri lezyonlarına neden olan daha sonraki bir immünolojik reaksiyonu tetikleyebilir (199).

Nörolojik hastalık tanısından sonra birkaç ay ile birkaç yıl arasında ortaya çıkan BP olguları bildirilmiştir (200). Tayvan'da Chen ve ark. yaptığı bir

araştırmada, BP hastalarının BP tanısı öncesinde nörolojik hastalık riskinin 3.62 kat arttığını göstermiştir (196). Başka bir araştırmada ise 12 aydan uzun süre nörolojik hastalıkları olan kişilerde BP gelişme riskinde önemli bir artış saptanmış olup demans ve Parkinson hastalığı olanlarda BP oranlarında üç kat artış, stroke ve epilepsi hastalığı olanlarda ise iki kat artış tespit edilmiştir (201). O zaman bu durum sıradışı bir ilişki mi, yoksa nedensellik mi? sorusunu akla getirmektedir (200) İngiltere'de yapılan bir çalışmada, BP ile serebrovasküler hastalık ve demans arasında, Tayvan'dan yapılan bir araştırmada ise BP ve stroke arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (195,202). Başka bir çalışmada ise geçici iskemik ataklar, stroke veya Parkinson hastalığı ile BP arasında herhangi bir ilişki olmadığı bulunmuştur (189). 1984-2015 yılları arasında BP ve nörolojik hastalık ilişkisi ile ilgili 53 makaleyi içeren derleme sonucuna göre, nörolojik bozukluklar, BP'nin başlamasından ortalama 6.7 yıl önce teşhis edilmiştir. BP hasta popülasyonunda, demans, stroke ve Parkinson hastalığı en fazla rapor edilen üç nörolojik hastalık olarak saptanmıştır (203). Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak BP ile eş zamanlı ya da daha öncesinde 52 (%25.1) hastamızda ek olarak nörolojik hastalık mevcuttu. 21 Alzheimer (%10.1), 10 demans (%4.8), dokuz stroke (%4.3), yedi Parkinson hastalığı (%3.4) , üç polinöropati (%1.5), iki epilepsi (%1) olan hastamız bulunmaktaydı.

Hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı yaşlı hastalarda sık görülür ve BP hastalarında en sık görülen hastalıklardır. 103 BP hastasını içeren bir çalışmada ek komorbiditeler en çok sırasıyla hipertansiyon, diyabet, demans, stroke, kronik böbrek yetmezliği ve Parkinson hastalığı şeklinde tespit edilmiş ve kalp ve böbrek hastalıklarının BP hastalarında mortalite oranının artırması ile ilişkilendirilmiştir (204). Bir araştırmada BP ve kontrol grubunda içeren bir araştırmada iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonun BP ile ilişkisi araştırılmış ve BP hastalarında kontrol grubuna göre hipertansiyon ve iskemik kalp hastalıkları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (205). Bizim çalışmamızda da 55 hipertansiyon (%26.6), 17 konjestif kalp yetmezliği (%8.2), dokuz hiperlipidemi (%4.3), yedi koroner arter hastalığı (%3.4), dört aritmi (%1.9) ve dört kronik böbrek yetmezliği (%1.9) ve bir periferik arter hastalığı (%0.5) olan hastamız bulunmaktaydı.

89 BP hastası ve aynı yaş ve cinsiyet dağılımında 89 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada BP hastalarının %43.2'sinde BPH bulunurken, kontrol grubunda ise %33.3 oranında BPH bulunmaktaydı. Makalede, BP ile BPH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını saptamıştır (205). Bizim çalışmamızda da 11 BPH (%5.3) hasta saptandı.

BP izole olabildiği gibi diğer otoimmün hastalıklarla da birlikte görülebilir (15). Bazı literatür verileri BP hastalarında otoimmün bozukluklar için yüksek risk bulmasa da otoimmün hastalıkların birlikte görülmesi genetik duyarlılık ile açıklanabilir (206,207). Bizim çalışmamızda yedi (%3.4) hastada Hashimoto tiroiditi, bir (% 0.5) hastada SLE, bir (%0.5) hastada romatoid artrit, bir (%0.5) hastada ülseratif kolit, bir (% 0.5) hastada primer biliyer siroz mevcuttu. Literatüre bakıldığında hem SLE hem de BP olan bir hastanın dapson ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği gösterilmiştir (15). Bir vaka sunumunda ise 81 yaşında erkek hastada vitiligo, romatoid artrit ve BP birlikteliği saptanmış olup bu üç otoimmün durum için daha fazla epidemiyolojik, genetik ve immünolojik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (208). Altta yatan inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) hastalarında BP nispeten nadirdir (209). BP180'in hem deride hem de kolonda eksprese edildiği bilinmektedir. Kolonik ve deri hastalığı arasındaki ilişkide, inflamasyonlu kolon dokusunda primer bir immün yanıtın, kutanöz BMZ ve epidermal hücre yüzeyi antijenleri ile çapraz reaktivite ile sonuçlandığı düşünülmektedir (210).

Son zamanlarda psoriasis ve BP birlikteliğini bildiren yayınlar artmaktadır (211-213). Bir araştırma, BP ile psoriasis hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada hem psoriasis hem BP olan hastalarda psoriasisin daha önce oluştuğunu ve sadece BP olanlara göre kıyaslandığında ise daha genç popülasyonu etkilediği tespit edilmiştir. Psoriasis hastalarının bazal membran antijeninin değişmesi sonucunda BMZ' a karşı antikor oluşabilmektedir. Bu durum sonucunda da daha genç yaşta BP gelişiminin neden olduğu düşünülmektedir (212). Bizim çalışmamızda iki (% 1) hastamızda BP oluşmadan önce psoriasis öyküsü mevcuttu.

Nodüler lezyonlarla ilişkili BP'e pemfigoid nodularis denir ve gergin büllerle ve prurigo lezyonlarının birlikteliğiyle karakterize nadir görülen bir pemfigoid

çeşididir (214). Roenigk ve Dahl, otoantikor negatif olan 11 yıldır prurigo nodularis (PN) ile takip edilen bir hastada daha sonrasında BP geliştiği bildirmişlerdir (215). Yoshimoto ve ark. ise prurigo nodularis ile takip edilen DİF ve otoantikorları negatif olan hastada 20 ay sonra BP geliştiği saptamışlardır (214). PN'nin atipik başlangıcı, özellikle BP'in belirgin klinik bulgularının yokluğunda tanı gecikmesini kısmen açıklamaktadır. Kaşıntılı papulonodüler erüpsiyonlu yaşlı hastalarda klinisyenlerin DİF mikroskopisini göz önünde bulundurmaları gerekmektedir. Bizim bir hastamızda (%0.5) ise prurigo lezyonlarından sonra BP gelişmiştir.

Çalışmamızda ayrıca bu komorbiditelere ek olarak, bir astım (%0.5), bir kronik bronşit (%0.5), bir sarkoidoz (%0.5), bir kist hidatik (%0.5), bir siroz (%0.5), bir gut (%0.5) ve bir memenin fibroadenozisi (%0.5) olan hastamız bulunmaktaydı.

Avrupa'dan yapılan birçok kohort çalışması, BP'li hastalarda aynı yaş grubuna kıyasla mortaliteyi arttırdığını bildirmiştir (173,216,217). BP olan 103 Koreli hastanın katıldığı bir araştırmada 1. yıl, 2. yıl ve 5. yıl mortalite oranlarını sırasıyla %18.44, %28.16 ve %42.00 olarak saptanmış olup bu durum aynı zamanda kalp ve böbrek hastalıklarının mortalite oranını artması ile de ilişkilendirilmiştir. Patomekanizma net olmasa da, hem kalp hem de böbrek hastalıklarında yaygın olarak kullanılan diüretiklerin yaşlılarda BP'in şiddetlenmesi için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (192). Singapur'dan yapılan son bir araştırma, kalp yetmezliğinin, BP hastalarının mortalite oranını önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (204). Bizim çalışmamızda 17 konjestif kalp yetmezliği (%8.2), yedi koroner arter hastalığı (%3.4), ve dört kronik böbrek yetmezliği (%1.9) olan hastamız bulunmaktaydı.

Sistemik kortikoterapi BP'de standart tedavi olarak kabul edilir, ancak özellikle yaşlı hastalarda ölüm de dahil olmak üzere ciddi olumsuz etkiler görülebilir. BP tedavisindeki ilerlemeye rağmen, bu hastaların mortalite oranları genel popülasyona göre altı kat daha yüksek olabilmektedir (199).

Olgu sayısının fazla ve heterojen bir popülasyona sahip olması nedeniyle, çalışmamız ülkemizdeki BP ile ilgili epidemiyolojik verilerin oluşturulmasında katkı sağlayabilir. Bu da çalışmamızın güçlü yanı olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızın kısıtlılığı ise retrospektif ve tek merkezli olmasıdır.

Sonuç olarak, BP hastalarında demografik ve klinik özelliklerini araştırdık ve dünya literatürü ile karşılaştırdık. Hastalık etyopatogenezinin anlaşılmasına ve yönetimine katkı sağlamak için ülkemizde BP hastalarıyla ilgili daha fazla ve özellikle de prospektif yapılmasının oldukça yararlı olabileceği kanısındayız.



6. SONUÇ

1. Çalışmaya dahil edilen 207 BP hastasının 129'u (% 62.3) kadın, 78'si (% 37.7) erkekti. Kadın/erkek oranı 1.6:1 olarak tespit edildi.

2. BP hastaların yaş ortalaması 73.83 ± 13.1 olarak bulundu. Erkek hastaların ortalama yaşı 73.73 ± 12.53 ve kadın hastaların ise 73.89 ± 13.48 olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan erkek ve kadın olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

3. BP'li 207 hastanın 28'i (% 13.5) 60 yaş altı, 35'i (% 16.9) 60-69 yaş arası, 65'i (% 31.4) 70-79 yaş arası, 79'u (% 38.2) 80 yaş ve üzerindeydi. Olguların cinsiyetlerine göre yaş grupları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

4. BP'li hastaların, 7'sinde (% 3.4) oral mukoza tutulumu saptanırken 200 hastada (% 96.4) ise tespit edilmedi. Yaş gruplarına göre, oral mukoza dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

5. Çalışmamızda 55 (% 26.6) hastada hafif, 59 (% 28.5) hastada orta, 93 (% 44.9) hastada ise BP şiddetli olarak tespit edildi. Yaş gruplarına göre hastalık şiddeti dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

6. Pruritus BP'de sık görülen bir bulgudur. BP'li hastaların 203'ünde (% 98.1) pruritus mevcut iken, dört olguda (% 1.9) ise pruritus yoktu. Yaş gruplarına göre pruritus dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

7. Literatürde BP ile malignite birlikteliği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da BP'li dokuz (% 4.3) hastada eşlik eden malignite mevcuttu. Yaş gruplarına göre malignite dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

8. BP tanısı klinik, histopatoloji ve DİF bulguları ile konulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen BP hastalarda histopatolojisinde 207 (% 100) hastamızda da subepidermal ayrışma gözlemlendi. 118 (% 57.0) hastada DİF incelemede pozitiflik saptanmış olup; C3 pozitifliği 11 (% 5.3) hastada, IgG pozitifliği 17 (% 8.2) hastada, C3 ve IgG'nin beraber pozitifliği 90 (% 43.5) hastada saptanmıştır. DİF inceleme sonucunda negatif olan hasta sayısı 89 (% 43.0) olarak tespit edildi. Hastalık şiddeti

ile DİF bulguları arasında dağılım incelendi. C3 pozitifliği ile orta şiddetli BP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). “IgG” ile “IgG ve C3” pozitifliği oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

9. BP daha ileri yaşlarda görülen bir hastalık olması nedeniyle hastalarda eşlik eden komorbiditeler daha fazla görülmektedir. BP ile diyabet ve nörolojik hastalıklar arasında ilişki bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da en çok diyabetes mellitus 57 hastada (%27.5) ve ardından da 52 (% 25.1) hastada nörolojik hastalık tespit edildi.

10. BP hastalarında nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet varlığı açısından 60 yaş altı olanlarda diğer gruplara göre az görülmeleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Hastalık şiddetine göre ek hastalıkların dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

11. Tedavi takibini değerlendirdiğimizde ise 207 BP’li hastamızın 119’u (% 57.5) remisyonda, 70’i (% 33.8) ise tedavi terk, 10 (% 4.8) hastamızın tedavisi devam etmekte ve sekiz (% 3.9) hastamızda ek komorbiditeler nedeniyle eks olduğu tespit edildi.

BÜLLÖZ PEMFİGOİD TANILI HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Büllöz pemfigoid daha çok yaşlı bireyleri etkileyen, klinik olarak eritematöz, ürtikeryal veya ekzematöz zeminde, geniş gergin, seröz veya hemorajik büllerle karakterize nökslerle seyredabilen otoimmün büllöz bir hastalıktır. Bu retrospektif çalışmada BP hastalarının epidemiyolojik, klinik özellikleri, histopatolojisi ve immunopatolojisi kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya BP tanısı almış 207 hasta alındı. Hastaların demografik, klinik bilgileri, komorbiditeleri, histopatolojisi, immunopatolojisi ve tedavi takibi kaydedilip değerlendirildi.

Bulgular: 207 BP hastasının 129'u (%62.3) kadın, 78'si (%37.7) erkekti. Kadın/erkek oranı=1.6:1 olarak bulundu. BP hastaların yaş ortalaması 73.83 ± 13.1 olarak bulundu. Erkek hastaların ortalama yaşı 73.73 ± 12.53 ve kadın hastaların ise 73.89 ± 13.48 olarak hesaplandı. Yedi olguda (%3.4) oral mukoza tutulumu saptanmıştır. BP hastalarımızın mukoza ve ekstremitte tutulum alanlarına yapılan hastalık şiddeti skorlamasına göre 55 (%26.6) hastada hafif, 59 (%28.5) hastada orta, 93 (%44.9) hastada ise şiddetli olarak tespit edildi. BP'li hastaların 203'ünde (%98.1) pruritus, dokuz olgudada (%4.3) geçirilmiş ya da aynı zamanda eşlik eden malignite mevcuttu. Histopatolojide tüm hastalarda (%100) subepidermal ayrışma izlenirken 118 hastada (%57.0) DİF pozitifliği görüldü. DİF'te görülen C3 pozitifliği ile orta şiddette BP ile arasında anlamlı ilişki bulundu. Hastaların %71.'inde komorbidite mevcuttu. Çalışmamızda da en çok diyabetes mellitus (%27.5) ve nörolojik hastalık (%25.1) tespit edildi. Tedavi takibinde %57.5 oranında remisyon sağlandığı görüldü.

Sonuç: Bulgularımızdaki kadın cinsiyet baskınlığı, yaş ortalamasının ileri olması, pruritusun sık eşlik etmesi, komorbidite oranının yüksek olması ve en sık görülen komorbiditelerin diyabet ve nörolojik hastalık varlığı diğer çalışmalar ile uyumluydu. Oral mukoza tutulum ve malignite oranlarının nispeten düşük olması,

orta Şiddetli BP ile DİF incelemede görülen C3 pozitifliği arasındaki anlamlı ilişki diğer alıŐmalardan farklıydı.

Anahtar kelimeler: Büllöz pemfigoid, epidemiyoloji, klinik.



EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION OF BULLOUS PEMPHIGOID

ABSTRACT

Background: Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune bullous disease that mostly affects elderly people, which may be characterized by recurrent lesions characterized by BP is clinically characterized by large, tense, serous or hemorrhagic bullae, which appear on erythematous, urticarial or eczematous lesions. The aim of this retrospective study was to comprehensively evaluate the epidemiological, clinical features, histopathology and immunopathology of BP patients.

Material and Methods: 207 patients diagnosed with BP were included in the study. The demographic, clinical data, comorbidities, histopathology, immunopathology and treatment follow-up of the patients were recorded and evaluated.

Results: Of total 207 BP patients, 129 (62.3%) were female and 78 (37.7%) were male. The female to male ratio was 1.6: 1. The mean age of the male patients was 73.73 ± 12.53 years and the female patients were 73.89 ± 13.48 . Oral mucosa involvement was detected in 7 (3.4%) of the patients. BP was mild in 55 (26.6%) patients, moderate in 59 (28.5%) patients, and severe in 93 (44.9%) patients according to disease severity scores of patients with mucosal and extremity involvement. Of the patients with BP, in 203 (98.1%) had pruritus, in 9 (4.3%) had concomitant malignancy. Histopathology revealed subepidermal dissociation in all patients (100%), while 118 (57.0 %) patients had DIF positivity. There was a significant correlation between C3 positivity in DIF and moderate-to-severe BP. Comorbidities were present in 71% of the patients. In our study, the highest rate of diabetes mellitus (27.5%) and neurological disease (25.1%) were determined. It was observed that 57.5% of the patients were in remission during the follow-up period.

Conclusion: The female predominance, advanced age, frequent coexistence of pruritus, high rate of comorbidity and the most common comorbidities of diabetes and neurological diseases were compatible with other studies. Relatively low rates of

oral mucosal involvement and malignancy, and a significant relationship between moderate-to-severe BP and C3 positivity in DIF, differed from other studies.

Key words: bullous pemphigoid, epidemiology, clinical,



KAYNAKLAR

1. Cozzani E, Gasparani G, Burlando M, et al. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmune Rev* 2015; 14:438-45.
2. Zillikens D, Wever S, Roth A, et al. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region in central Germany. *Arch Dermatol* 1995;131:957-8.
3. Cozzani E, Parodi A, Rebora A, et al. Gruppo Ligure di Studi in Dermatologia (GLISID). Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:317-9.
4. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol* 2002;147:476-80.
5. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, et al. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol* 2004;43:876-81
6. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol* 2005;153:424-7.
7. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris- incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337:a180.
8. Marazza G, Pham HC, Schärer L, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:861-8
9. Zaraa I, Kerkeni N, Ishak F, et al. Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: an 11-year study and a review of the literature. *Int J Dermatol* 2011; 50:939-44

10. Brick KE, Weaver CH, Lohse CM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:92-9.
11. Thorslund K, Seifert O, Nilzén K, Grönhagen C. Incidence of bullous pemphigoid in Sweden 2005-2012: a nationwide population-based cohort study of 3761 patients. *Arch Dermatol Res.* (2017) 309:721–7.
12. Alpsyoy E, Akman Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous disease: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 2015 Jan 15
13. Akay BN, Bodamyalı P, Şanlı H, Akyol A: Büllöz pemfigoidli hastalarda 10 yıllık gözlem. *Türkderm* 2010;44:61-4.
14. Liu Y, Wang Y, Ye Y, et al. Prognostic factors for mortality in patients with bullous pemphigoid: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2017;309:pp335-47.
15. Maggio MC, Corsello G, Prinzi E, Cimaz R. Systemic lupus erythematosus and bullous pemphigoid with dramatic response to dapsone. *Am J Case Rep.* 18:317- 9
16. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:691–699
17. Schiavo AL, Ruocco E, Brancaccio G, et al. Bullous pemphigoid: Etiology, pathogenesis, and inducing factors: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:391-9.
18. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous Pemfigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 2012; 30(1): 3-16
19. Popadic S, Skiljevic D, Medenica L. Bullous pemphigoid induced by penicillamine in a patient with Wilson disease. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:36-8.

20. Mallet L, Cooper JW, Thomas J. Bullous pemphigoid associated with captopril. *DICP* 1989;23:63.
21. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS., Kirtschig G. British association of dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol.* (2012) 167:1200–14. doi: 10.1111/bjd.12072
22. Borradori L, Bernard P. Vesiculobullous Diseases, Pemphigoid Group. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain Mosby Elsevier 2008; 431-45.
23. Ekiz Ö, Bülbül Ş, Rifaioğlu EN, Şen T, Atik E, Doğramacı AÇ: Büllöz pemfigoidli hastalarda 3 yıllık gözlem: 29 olgu. *Turkderm* 2013;47: 205-8
24. Noe MH, Fairley JA. Bullous pemphigoid. In: Sami N, editor. *Autoimmune Bullous Disease*. London: Springer; 2016.p.57-73
25. Lever WF. Historical perspective of bullous pemphigoid. *Clin Dermatol* 1987; 5(1): 1-5.
26. Küçükoğlu R, Babuna G. Otoimmün büllöz hastalıkların klinik tanısı. *Türkderm* 2011; 45(1): 16-25
27. Uzun S. Pemfigus. Otoimmün Büllöz Hastalıklar. *Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No:4* 2017 Ekim;69-94
28. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015; 172(4): 867-77
29. Yazıcı S, Başkan EB, Tunalı Ş, Aydoğan K, Sarıcaoğlu H: Kliniğimizde takip edilen kırk-altı büllöz pemfigoid olgusunun retrospektif analizi. *Türkderm* 2016; 50: 114-8

30. Aktan Ş, Durdu M. Bullöz Pemfigoid: Otoimmün Bullöz Hastalıklar. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No:4 2017 Ekim; 101-13.
31. De D, Khullar G, Handa S, Saikia UN, Radotra BD, Saikia B, Minz RW. Clinical, demographic and immunopathological spectrum of subepidermal autoimmune bullous diseases at a tertiary center: A 1-year audit. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016 May-Jun;82(3):358.
32. Erkin Özaygen G. Otoimmün Bullöz Hastalıklarda Histopatolojik Bulgular. Otoimmün Bullöz Hastalıklar. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No:4 2017 Ekim;43-9.
33. Alpsyoy E, Akman Karakaş A. Otoimmün Bullöz Hastalıkların Epidemiyolojisi. Otoimmün Bullöz Hastalıklar. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No:4 2017 Ekim;3-11
34. Özkesici B. İmmüno Floresan Mozaik Tabanlı Biyoçip Yönteminin Pemfigus ve Bullöz Pemfigoid Tanısında Değeri. Uzmanlık Tezi 2015, 1-88.
35. Jung M, Kippes W, Messer G, et al. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients. A population-based study on incidence. J Am Acad Dermatol 1999;4,1: 266-8
36. Trüeb RM, Didierjean L, Fellas A, Elias A, Borradori L. Childhood bullous pemphigoid: report of a case with characterization of the targeted antigens. J Am Acad Dermatol 1999; 40:338-44
37. Y. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, et al. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. J Dtsch Dermatol Ges 2009; 7: 434-40
38. Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1*0301 is present in clinical variants of pemphigoid. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93:8569-71

39. Okazaki A, Miyagawa S, Yamashina Y, et al. Polymorphisms of HLA-DR and -DQ genes in Japanese patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol* 2000;27:149-56
40. Chagury AA, Sennes LU, Gil JM, Kalil J, Rodrigues H, Rosales CB, Miziara ID. HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 and DQA1*05:05 Alleles Associated to Bullous Pemphigoid in Brazilian Population. *Ann Dermatol*. 2018 Feb;30(1):8-12
41. Taşkıran B, Erdoğan B, Şişman CS, Cansu GB. Bullous Pemphigoid Induced by Vildagliptin. *Turk J Endocrinol Metab* 2016; 20:140-43
42. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol* 1991;30:307-12
43. Durdu M, Baba M, Seçkin D. A case of bullous pemphigoid induced by aspirin. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:443-4
44. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol* 1996;132: 272-6
45. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, et al. Risk Factors for bullous pemphigoid in the elderly. A prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131:637-43.
46. Duong TA, Buffard V, André C, et al. Efalizumab-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:161-2
47. Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, Kim DH. Association of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Use With Risk Of Bullous Pemphigoid in Patients With Diabetes. *JAMA Dermatol*. 2019 Feb 1;155(2):172-177
48. Garcia-Diez I, Ivars-Lleo M, Lopez-Aventin D, Ishii N, Hashimoto T, Iranzo P, Pujol RM, Espana A, Herrero-Gonzalez JE . Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization. *Autoimmun Rev*. 2011 Jul;10(9):527-35.

49. Vassileva S. Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol* 1998;16:379-87
50. Walmsley N, Hampton P. Bullous pemphigoid triggered by swine flu vaccination: case report and review of vaccine triggered pemphigoid. *J Dermatol Case Rep* 2011 4, pp 74-76
51. Srifi N, Benomar S, Zaghba N, et al. Generalized bullous pemphigoid induced by radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:311-4.
52. Barnadas MA, Gilaberte M, Pujol R, Agustí M, Gelpí C, Alomar A. Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis during the course of PUVA therapy: study by ELISA test. *Int J Dermatol* 2006;45:1089-92
53. Muramatsu T, Yamashina Y, Shirai T, Onishi T. UVB irradiation reduces the expression of pemphigoid antigens in organ-cultured normal human skin. *Arch Dermatol Res* 1994;286:142- 4
54. Drago F, Nozza P, Casazza S, Brusati C, Bandelloni R, Rebora A. Human herpesviruses in bullous pemphigoid lesions. *Br J Dermatol* 2005;152:375-6.
55. Sagi L, Baum S, Agmon-Levin N, et al. Autoimmune bullous diseases the spectrum of infectious agent antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011;10:527-35.
56. Fedeles F, Murphy M, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and bullous skin diseases. *Clin Dermatol* 2010;28:627-43
57. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumenthal G, Hale WF, Lever WF(1967) Basement membrane antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA* 200: 751-756
58. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33: 67-77

59. Turcan I, Jonkman MF. Blistering disease: insight from the hemidesmosome and other components of the dermal-epidermal junction. 2015 Jun; 360(3):545-69
60. Turcan I, Jonkman MF. Structures of hemidesmosomes and the epidermal basement membrane zone. In: Jonkman MF, editor. Autoimmune Bullous Disease. Cham: Springer; 2016.p. 113-7
61. Aktan Ş, Durdu M. Otoimmün Büllöz Hastalıklarının Etyopatogenezi: Otoimmün Büllöz Hastalıklar. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No:4 2017 Ekim; 15-27.
62. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Autoimmunity 2012;45:55-70.
63. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. Clin Immunol 2008;12:415-26.
64. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. J Invest Dermatol 2003;120:784-8.
65. Yayli S, Pelivani N, Beltraminelli H, et al. Detection of linear IgE deposits in bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid: a useful clue for diagnosis. Br J Dermatol 2011;165:1133-7.
66. Kromminga A, Scheckenbach C, Georgi M, Hagel C, Arndt R, Christophers E, et al. Patients with bullous pemphigoid and linear IgA disease show a dual IgA and IgG autoimmune response to BP180. J Autoimmun 2000; 15(3): 293-300.
67. Schmidt E, Obe K, Brocker EB, et al. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. Arch Dermatol 2000;136:174-8.

68. Honda Y, Dainichi T, Nishie W, et al. Subepidermal autoimmune bullous disease affecting predominantly mucocutaneous junctions and the palms with autoantibodies to BP230 and laminin γ 1. *Br J Dermatol* 2016;175:619-21.
69. Aktan Ş. Otoimmün Büllöz Hastalıklarının Etyopatogenezi Otoimmün Büllöz Hastalıklar. *Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No:4* 2017 Ekim; 8-15.
70. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. (2013) 381:320–32.
71. Liu Z, Giudice GJ, Swartz SJ, et al. The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 1995;95:1539-44
72. Iwata Y, Komura K, Kodera M, et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008;144:41-8.
73. Farrell AM, Kirtschig G, Dalziel KL, et al. Childhood vulvar pemphigoid: a clinical and immunopathological study of five patients. *Br J Dermatol* 1999;140:308-12.
74. Zhang Y, Luo Y, Han Y, et al. Non-bullous lesions as the first manifestation of bullous pemphigoid: a retrospective analysis of 181 cases. *J Dermatol* 2017;44:742-6.
75. Graham-Brown RA. Bullous pemphigoid with figurate erythema associated with carcinoma of the bronchus. *Br J Dermatol* 1987;117:385–8
76. Saikia NK, MacKie RM, McQueen A. A case of bullous pemphigoid and figurate erythema in association with metastatic spread of carcinoma. *Br J Dermatol* 1973; 88:331–4.
77. Imbernon-Moya A, Aguilar A, Burgos F, Gallego MA. Erythema Multiforme-Like Bullous Pemphigoid. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Oct;107(8):689-91
78. Hirano SA, Mason AR, Harvey VM, Hood AF. Erythema multiforme-like bullous pemphigoid associated with furosemide. *J Clin Exp Dermatol Res* 2011;2:123

79. Alcalay J, David M, Ingber A, Hazaz B, Sandbank M. Bullous pemphigoid mimicking bullous erythema multiforme: An untoward side effect of penicillins. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18: 345-9.
80. Mehravaran M, Gyulai R, Husz S, Dobozy A. Drug-induced erythema multiforme-like bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 1999;79:233
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. Alian S, Ahangarkani F, Arabsheybani S. A case of or disease complicated with erythema multiforme and bullous pemphigoid-like eruptions. *Case Rep Infect Dis*. 2015;2015:105484
83. Gengoux P, Lachapelle JM. Pemphigoid presenting as atypical excoriated prurigo: regarding 11 cases. *Dermatology* 1997;194(4):392–4.
84. Powell AM, Albert S, Gratian MJ, Bittencourt R, Bhogal BS, Black MM. Pemphigoid nodularis (non-bullous): a clinicopathological study of five cases. *Br J Dermatol* 2002;147:343–9
85. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol* 2013;52:406-12
86. Hamada T, Fujimoto W, Okazaki F, et al. Lichen planus pemphigoides and multiple keratoacanthomas associated with colon adenocarcinoma. *Br J Dermatol* 2004; 151: 252–254.
87. Jin Hong, W, Kim, S. Vesicular bullous pemphigoid in a 23-year-old male. *Ann Dermatol* 2017; 29(5): 659–661.
88. Kim J, Chavel S, Girardi M, McNiff JM. Pemphigoid vegetans: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2008;35:1144–7.
89. Nagamoto E, Fujisawa A, Jinnin M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, et al. Case of pemphigoid vegetans positive with both BP180 and BP230 in enzyme-linked immunosorbent assays. *J Dermatol*. 2014;41:667–8

90. S. J. Mounsey, K. Heelan, S. Hughes, H. Fawcett, C. B. Bunker. Localized genital bullous pemphigoid. *Clinical and Experimental Dermatology* (2018) 43, pp810–812
91. Vázquez-Osorio I1, Salgado-Boquete L, Espasandín-Arias M, García-Martínez FJ, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Scrotal bullous pemphigoid in an elderly patient. *Int J Dermatol*. 2014 Sep;53(9):e389-90
92. Connie R. Shi, BS, Alexandra Charrow, MD, MBE, Scott R. Granter, MD, Alexander Christakis, MD, and Erin X. Wei, MD. Unilateral, localized bullous pemphigoid in a patient with chronic venous stasis *JAAD Case Rep*. 2018 Mar; 4(2): 162–164
93. Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol* 1998;134:1075–80
94. Lipsker D, Borradori L. Bullous pemphigoid: what are you? Urgent need of definitions and diagnostic criteria. *Dermatology* 2010;221:131-4.
95. Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:958-64.
96. Ruocco E, Brunetti G, Del Vecchio M, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:125–9
97. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012;32:217-32.
98. Uzun S. Otoimmün Bullöz Hastalıklarda İmmüno Floresan Bulgular. *Otoimmün Bullöz Hastalıklar. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No:4* 2017 Ekim;51-8.
99. Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. Immunofluorescence of Autoimmune Bullous Diseases. *Surg Pathol Clin*. 2017 Jun;10(2):505-512

100. Küçüköglü R, Babuna G. The clinical diagnosis of autoimmune bullous diseases. *Türkderm* 2011;45:16–25.
101. Özkesici B, Karakaş AA. Otoimmün Bullöz Hastalıkların Serolojik Tanısı. *Turk J Dermatol* 2016;10: 1-8
102. Jindal A, Rao R, Bhogal BS. Advanced Diagnostic Techniques in Autoimmune Bullous Diseases. *Indian J Dermatol.* 2017 May-Jun;62(3):268-278
103. Di Zeno G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, et al. . Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol.* (2008) 128:415–26.
104. Kromminga A, Sitaru C, Hagel C, Herzog S, Zillikens D. Development of an ELISA for the detection of autoantibodies to BP230. *Clin Immunol.* 2004;111:146–52.
105. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5: 296
106. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Nov;9(11):927-47
107. M. Kiss, S. Husz, K. Molnar, and A. Dobozy, “Identification of different circulating autoantibodies in patients with bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris by means of immunoblotting,” *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, vol. 43, no. 2-3, pp. 115–123, 1996.
108. Kridin K, Shihade W, Bergman R. Mortality in Patients with Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study, Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2019 Jan 1;99(1):72-77
109. Bernard P, Reguiat Z, Tancredi-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol.* 2009 May;145(5):537-42.

110. Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2005 Jun;141(6):691-8
111. Lai YC, Yew YW, Lambert WC (2016) Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30:2007–2015
112. Rzany B, Partscht K, Jung M et al (2002) Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol* 138:903–908
113. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015; 172(4): 867-77
114. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:833-44.
115. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. 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
116. Sterry W, Sabat R, Philipp S. *Psoriasis: Diagnosis and Management*. John Wiley & Sons, 2014; 166-68
117. Uzun S, Bilgiç Temel A. Otoimmün büllöz hastalıklarda yerel tedavi. *Otoimmün Büllöz Hastalıklar. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No:4* 2017 Ekim;175-81
118. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al; Bullous Diseases French Study Group. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-7.

119. Calcaterra R, Carducci M, Franco G, Mussi A, Morrone A. Topical tacrolimus treatment for localized pretibial bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Feb;23(2):177-9
120. Chu J, Bradley M, Marinkovich MP. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2003; 139: 813–815.
121. Ko MJ, Chu CY. Topical tacrolimus therapy for localized bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1079–1081
122. Wenzel J, Philipp-Dormston W, Bieber T, Tuting T. Topical treatment of bullous pemphigoid with tacrolimus. Case report with brief literature review. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 207–210
123. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al; Bullous Diseases French Study Group. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-7.
124. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002292
125. Daniel BS, Borradori L, Hall RP 3rd, et al. Evidence-based management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 2011;29:613-20
126. Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:456-69
127. Albrecht J, Werth VP. Practice gaps. Improving the care of our patients who are receiving glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 2012;148:314–15
128. Tee SI, Yosipovitch G, Chan YC et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 2012;148:307–14
129. Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:369-89.

130. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993;129:49–53
131. Kakuta R, Yamagami J, Funakoshi T, Takahashi H, Ohyama M, Amagai M. Azathioprine monotherapy in autoimmune blistering diseases: A feasible option for mild to moderate cases. *J Dermatol*. 2018 Mar;45(3):334-339.
132. Wise M, Callen JP. Azathioprine: a guide for the management of dermatology patients. *Dermatol Ther* 2007;20:206-15.
133. Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res*. 2011;63:130-45.
134. Liu Z, Shipley JM, Vu TH, Zhou X, Diaz LA, Werb Z, Senior RM: Gelatinase B deficient mice are resistant to experimental bullous pemphigoid. *J Exp Med* 1998;188:475–82.
135. Golub LM, Evans RT, McNamara TF, Lee HM, Ramamurthy NS. A nonantimicrobial tetracycline inhibits gingival matrix metalloproteinases and bone loss in *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis in rats. *Ann N Y Acad Sci* 1994;732(September):96–111.
136. Sandler C, Ekokoski E, Lindstedt KA, Vainio PJ, Finel M, Sorsa T, et al. Chemically modified tetracycline (CMT)-3 inhibits histamine release and cytokine production in mast cells: possible involvement of protein kinase C. *Inflamm Res* 2005;54(July (7)):304–12.
137. Sandler C, Nurmi K, Lindstedt KA, Sorsa T, Golub LM, Kovanen PT, Eklund KK. Chemically modified tetracyclines induce apoptosis in cultured mast cells. *Int Immunopharmacol* 2005;5(October (11)):1611–21
138. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Mar;42(2):137-144
139. Türsen Ü. Diğer Antiinflamatuvar Ajanlar. *Otoimmün Bullöz Hastalıklar. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No:4* 2017 Ekim;245-49

140. Hofmann SC, Kautz O, Hertl M et al. Results of a survey of German dermatologists on the therapeutic approaches to pemphigus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7:227–33.
141. Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS et al. The approach of UK dermatologists to the treatment of bullous pemphigoid – results of a national survey. *Clin Exp Dermatol* 2012
142. Kalinska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up. *Int J Dermatol*. 2019 Feb;58(2):172-177
143. Chalmers JR, Wojnarowska F, Kirtschig G, et al. A randomised controlled trial to compare the safety, effectiveness and costeffectiveness of doxycycline (200 mg/day) with that of oral prednisolone (0.5 mg/kg/day) for initial treatment of bullous pemphigoid: the Bullous Pemphigoid Kortikosteroids and Tetracyclines (BLISTER) trial. *Health Technol Assess* 2017;21:1-90.
144. Olsen EA. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(2, pt 1):306-318
145. Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol*. 2008; 144:612-6.
146. Culton DA, Diaz LA. Treatment of subepidermal immunobullous diseases. *Clin Dermatol* 2012;30:95–102
147. Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F, et al. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40:741–9.
148. Gurcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2009; 161:723–31.

149. Grundmann-Kollmann M, Kaskel P, Leiter U, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil monotherapy. *Arch Dermatol.* 1999; 135:724–5.
150. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40:957–60.
151. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2007; 143:1536–42.
152. Żychowska M. Dapsone: a forgotten and underestimated treatment option for bullous pemphigoid?. *Br J Dermatol.* 2017 Nov;177(5):1156-1157.
153. Piamphongsant T. Dapsone for the treatment of bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1983; 1:19–21.
154. Gurcan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10:383–96.
155. Li N, Culton D, Diaz LA, Liu Z. Modes of Action of Intravenous Immunoglobulin in Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2018 Jun;138(6):1249-51
156. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, et al. A randomized doubleblind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2017;85: 77e84.
157. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horvath B: Effectiveness and safety of rituximab in recalcitrant pemphigoid diseases. *Front Immunol* 2018, 9:248.
158. Daniel BS, Murrell DF, Joly P. Rituximab and its use in autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin* 2011;29:571-5.
159. Kaya Tİ. Ritüksimab. Otoimmün Büllöz Hastalıklar. *Türk Dermatoloji Derneği Yayınları* No:4 2017 Ekim;203-9

160. Silva N, Costa A, Salvador F, Serradeiro E. Bullous Pemphigoid Successfully Treated with Rituximab. *Acta Med Port.* 2017 Mar 31;30(3):243-46
161. McCormack PL. Omalizumab: A Review of Its Use in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Drugs* 2014;74:1693-9
162. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2003;120:784-8
163. London VA, Kim GH, Fairley JA, et al. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol* 2012;148:1241-3
164. Gönül MZ, Keseroglu HO, Ergin C, et al. Bullous pemphigoid successfully treated with omalizumab. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82:577-9.
165. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, et al. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:704-5
166. Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, et al. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *J Eur Acad. Dermatol Venereol* 2016;30:1778-82
167. Dufour C, Souillet AL, Chaneliere C, et al. Successful management of severe infant bullous pemphigoid with omalizumab. *Br J Dermatol* 2012;166:1140-2.
168. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39:788-97.
169. Maglie R, Hertl M. Pharmacological advances in pemphigoid. *Curr Opin Pharmacol.* 2019 Feb 12;46:34-43
170. Kridin K and Ludwig RJ (2018) The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front. Med.* 5:220.

171. Uzun S, Durdu M, Akman A, et al. Pemphigus in the mediterranean region of Turkey: A study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-8.
172. Kridin K, Bergman R. Ethnic variations in the epidemiology of bullous pemphigoid in Israel. *Int J Dermatol.* (2017) 57:34–9. doi: 10.1111/ijd.13813
173. Joly P, Baricault S, Sparsa A, et al. Incidence and Mortality of Bullous Pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132:1998-2004
174. Serwin AB, Bokinić E, Piascik M, et al. Epidemiological and clinical analysis of pemphigoid patients in northeastern Poland in 2000-2005. *Med Sci Monit* 2007;13:360-4.
175. Gül Ü, Kılıç A, Çakmak SK, Soylu S, Gönül M. Otoimmün büllü hastalıkların klinik ve demografik özellikleri: 85 hastanın retrospektif analizi. *Türkderm* 2014; 48: 7-12
176. Cai, S. C. S., Allen, J. C., Lim, Y. L., Tan, S. H., & Tang, M. B. Y. (2015). Association of Bullous Pemphigoid and Malignant Neoplasms. *JAMA Dermatology*, 151(6), 665. doi:10.1001/jamadermatol.2014.526
177. Kridin K, Bergman R. Assessment of the Prevalence of Mucosal Involvement in Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2019 Feb 1;155(2):166-171
178. della Torre R, Combescure C, Cortés B, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1111-1117
179. Kızılyel O, Elmas ÖF, Bilen H, Metin MS, Akdeniz N, Gündoğdu B ve ark. Erzurum’da büllöz pemfigoid: 10 yıllık retrospektif çalışma. *Türkderm* 2015; 49: 66-9
180. Eftekhari H, Rafiei R, Yousefkhani L, Rafiei E, Darjani A, Alizade N ve ark. Association between Immunofluorescence Pattern and Mucosal Involvement in Patients with Bullous Pemphigoid. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018 Oct;26(3):243-248

181. Chijiwa C, Takeoka S, Kamata M, et al. Decrease in eosinophils infiltrating into the skin of patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related bullous pemphigoid. *J Dermatol*. 2018;45(5): 596-599
182. Fudge JG, Crawford RI. Bullous Pemphigoid: A 10-Year Study of Discordant Results on Direct Immunofluorescence. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Mar 27
183. Romeijn TR, Jonkman MF, Knoppers C, Pas HH, Diercks GF. Complement in bullous pemphigoid: results from a large observational study. *Br J Dermatol* (2017) 176(2):517–9. doi:10.1111/bjd.14822
184. Venning VA, Wojnarowska F: The association of bullous pemphigoid and malinant disease: a case control study. *Br J Dermatol* 1990;123:439-45.
185. Balestri, R.; Magnano, M.; La Placa, M.; Patrizi, A.; Angileri, L.; Tengattini, V.; Bardazzi, F. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *J. Dermatol*. 2016, 43, 125–133
186. Ong E, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999-2011. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(1):75-80.
187. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci*. 1995;9:136-41
188. Lindelöf B, Islam N, Eklund G, et al. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol*. 1990;126:66-8
189. Pankakoski A, Sintonen H, Ranki A, Kluger N. Comorbidities of bullous pemphigoid in a Finnish cohort. *Eur J Dermatol*. 2018 Apr 1;28(2):157-161.
190. Chuang TY, Korkij W, Soltani K, Clayman J, Cook J. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:1099-102

191. Geller, S., Kremer, N., Zeeli, T., & Sprecher, E. (2018). Bullous pemphigoid and diabetes mellitus: Are we missing the larger picture? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(2):e27.
192. Jeon HW, Yun SJ, Lee SC, Won YH, Lee JB. Mortality and Comorbidity Profiles of Patients with Bullous Pemphigoid in Korea. *Ann Dermatol*. 2018 Feb;30(1):13-19
193. Kawaguchi Y, Shimauchi R, Nishibori N, Kawashima K, Oshitani S, Fujiya A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors-associated bullous pemphigoid: a retrospective study of 168 pemphigoid and 9,304 diabetes mellitus cases. *J Diabetes Investig*. (2018).
194. Gambichler T, Segert H, Hoxtermann S, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: clinical and experimental investigations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1758-62.
195. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: A case-control study. *Arch Dermatol* 2010;146:1251-4.
196. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: A nationwide population-based study. *Br J Dermatol* 2011;165:593-9.
197. Casas-de-la-Asunción E, Ruano-Ruiz J, Rodríguez-Martín AM, et al. Association between bullous pemphigoid and neurologic diseases: a case-control study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2014; 105: 860-5.
198. Kibsgaard L, Bay B, Deleuran M, Vestergaard C. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and co morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 307-11
199. Teixeira VB, Cabral R, Brites MM, Vieira R, Figueiredo A. Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients. *An Bras Dermatol*. 2014 Mar-Apr;89(2):274-8

200. Zaouri H, Hassam B. Bullous pemphigoid and Parkinson's disease: about a case. *Pan Afr Med J.* 2017 Oct 4;28:111
201. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol.* 2011 Mar;131(3):631-6.
202. Zaouri H, Hassam B. Bullous pemphigoid and Parkinson's disease: about a case. *Pan Afr Med J.* 2017 Oct 4;28:111
203. Brick KE, Weaver CH, Savica R, Lohse CM, Pittelkow MR, Boeve BF, et al. A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders. *J Am Acad Dermatol.* (2014) 71:1191–7.
204. Cai SC, Allen JC, Lim YL, Chua SH, Tan SH, Tang MB. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *Br J Dermatol* 2014;170:1319-1326
205. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - a casecontrol study. *Eur J Dermatol.* (2010) 20:96–101. doi: 10.1684/ejd. 2010.0805
206. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F and Welch K: Bullous pemphigoid and autoimmunity. *J Am Acad Dermatol* 29: 181-184, 1993
207. Vornicescu C, Şenilă SC, Cosgarea R, Candrea E, Pop AD, Ungureanu L. Pemphigoid nodularis - rare presentation of bullous pemphigoid: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2019 Feb;17(2):1132-1138
208. Sundaram M, Adikrishnan S, Murugan S. Co-existence of rheumatoid arthritis, vitiligo, and bullous pemphigoid as multiple autoimmune syndrome. *Indian J Dermatol.* 2014;59:306–7
209. Sperl A, Bauer JW, Meyersburg D. Bullous Pemphigoid with Lymphocytic Colitis: A Case Report and Short Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016 Sep;6(3):437-4

210. Sotiriou MC, Foo CW, Scholes CT, et al. Immunobullous disease and ulcerative colitis: a case series of six patients. *Br J Dermatol.* 2015;173(3):792–6
211. Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Uchida S, Matsuda H, Hashimoto T, et al. Bullous pemphigoid associated with psoriasis: a possible example of an inverse intramolecular epitope-spreading phenomenon. *J Dermatol.* (2015) 42:758–9. doi: 10.1111/1346-8138.12891
212. Kridin K, Bergman R. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: A case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017. Aug; 77(2), 370–372.
213. Dainichi T, Kabashima K. Interaction of Psoriasis and Bullous Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2018 Aug 8;5:222
214. Yoshimoto N, Ujiie H, Hirata Y, Izumi K, Nishie W and Shimizu H: Bullous pemphigoid developed in a patient with prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31: e187-e189, 2017.
215. Roenigk RK, Dahl MV. Bullous pemphigoid and prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 944-7.
216. Cortés B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L; Autoimmune Bullous Disease Swiss Study Group. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol* 2011;165:368-374.
217. Gual A, Mascaró JM Jr, Rojas-Farreras S, Guilabert A, Julià M, Iranzo P. Mortality of bullous pemphigoid in the first year after diagnosis: a retrospective study in a Spanish medical centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:500-506.

