



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

BÜLLÖZ PEMFİGOİD HASTALARINDA
DOKU EOZİNOFİL DÜZEYİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ,
KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Müge Göre Karaali

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2019



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

BÜLLÖZ PEMFİGOİD HASTALARINDA
DOKU EOZİNOFİL DÜZEYİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ,
KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Müge Göre Karaali

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, yenilikçi ve analitik yaklaşım becerisini bize kazandırmaya çalışan, bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, eğitimimizde her türlü teknolojik imkana ulaşmamız için çaba gösteren, düşüncelerimizin değerli olduğunu bize hissettiren, mesleğine olan saygısını, çalışma prensiplerini, disiplinini, sorunlara yaklaşımını örnek aldığım, akademik anlamda beni sonuna kadar destekleyen, yaşadığım problemlere, sevinçlerime bir baba gibi yaklaşan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Uzmanlık eğitimim süresince gerek bilimsel gerek manevi anlamda her zaman desteğini gördüğüm, çalışkanlığı, azmi, alçak gönüllülüğü, yüksek insani vasıflarıyla örnek alacağım, her sorunumda kapısını çalabildiğim ve her zaman çözüm odaklı desteğini hissettiğim ve bu araştırmanın her aşamasında yanımda olan değerli tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu'ya;

Akademik bilgisi, eğitici kişiliği, deneyimleri ile dermatoloji eğitimime yol gösteren ve pozitif düşünce anlayışı ile her zaman destekte bulunan Doç. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e;

Tezimin histopatoloji ayağını zevkle ve büyük özveri ile gerçekleştiren, hiçbir yardımı esirgemeyen Doç.Dr. Cem Leblebici'ye ve Uzm. Dr. Merve Cin'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik deneyimlerinden faydalandığım, gönüllü yüce, örnek bir hekim olan Uzm. Dr. Ümmühan Kiremitçi'ye;

Akademik olarak beni her zaman destekleyen, ilk makalelerimi cümle cümle birlikte oluşturduğum, ablam Uzm. Dr. Asude Kara Polat'a;

Berber çalıştığım örnek kişiliği ile Uzm. Dr. Sevgi Erdoğan, pozitif kişiliği ve gülüşü ile destekleyen Uzm. Dr. Füsün Bilgin Karahallı, düşünce tarzı ile her zaman farklı düşünmeyi gösteren Uzm. Dr. Mustafa Yıldırım, sakin kişiliği ile destekleyen Uzm. Dr. Ebru Sarıkaya, Uzm. Dr. Ayşe Nigar Durmuş Uçar, Uzm. Dr. Nurşah Doğan, her zorluğun üstesinden gelebilip, hayata kocaman gözlerle gülümseyen Uzm. Dr. Vildan Manav, asistan arkadaşım olarak çalıştığım,

kliniğimizin uzmanı olarak çalışma fırsatı bulduğum, çalışkanlığı ile örnek aldığım Uzm Dr. Duygu Erdil'e;

Uzmanlık eğitimim süresince uyum içerisinde çalıştığımız, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Esra Deniz Göde, Dr. Tuğba Falay, Dr. Ezgi Özkur, Dr. Sevil Savaş, Dr. Sevgi Mercan, Dr. Fatma Uzun, Dr. Sümeyre Seda Ertekin, Dr. Yasin Sarı, Dr. Ozan Erdem, Dr. Ecem Zeliha Ergün, Dr. Elif Bal Avcı, Dr. Cemre Büşra Türk, Dr. Dilara İlhan, Dr. Buğra Burç Dağtaş'a;

Hastane yöneticimiz Prof. Dr. Özgür Yiğit'e;

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği tüm hemşire, çalışan ve personellerine;

Araştırmamda hiçbir yardımı esirgemeyen Ecz. Güray Yorulmaz'a;

Sevgi, güven ve destekleriyle hep yanımda olan ve olacağını hissettiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve kardeşime;

Fakülte yıllarından bu yana yanımda olan, her başarıya beraber adım attığım, anlayışı ve sabrı ile her zaman desteğini hissettiğim, her anımda yanımda olan, yol arkadaşım, eşim, Dr. Soner Karaali'ye;

Hayatıma yepyeni bir sayfa açan, sevgisini yüreğimin en derininde hissettiğim, yorulduğum anlarda bir gülüşü ile kendime geldiğim oğlum Aras'a;

Sınırsız yardımda bulunan ve her türlü övgüyü hak edene sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Müge Göre Karaali

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BÜLLÖZ PEMFİGOİD	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Etiyopatogenez.....	3
2.1.3 Büllöz Pemfigoid ilişkili hastalıklar	5
2.1.4 Klinik	6
2.1.5 Tanı	8
2.1.6 Ayırıcı tanı	10
2.1.7 Tedavi	10
2.1.8 Prognoz	11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	13
3.1. ETİK KURUL	13
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....	13
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASINDA KULLANILAN PARAMETRELER	14
3.3.1. Demografik özellikler ile ilgili parametreler	14
3.3.2. Klinik özellikler ile ilgili parametreler	14
3.3.3. Laboratuvar, histopatoloji ve immünopatoloji ile ilgili parametreler.....	14
3.3.4. Hastalık klinik şiddeti ile ilgili parametreler	15
3.3.5. Tedavi ve takip özellikleri ile ilgili parametreler.....	15
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	16
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI	17

4. BULGULAR	18
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	18
4.2. LABAROTUVAR, HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOPATOLOJİK ÖZELLİKLER.....	19
4.3. HASTALIK KLİNİK ŞİDDET ÖZELLİKLERİ	22
4.4. TEDAVİ VE TAKİP ÖZELLİKLERİ	23
4.5. DOKU EOZİNOFİL DÜZEYİ İLE İLGİLİ İLİŞKİLER.....	25
4.5.1. Doku eozinofil düzeyi ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler	25
4.5.2. Doku eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiler.....	27
4.5.3. Doku eozinofil düzeyi ile tedavi ve takip özellikleri arasındaki ilişkiler	28
4.6. PERİFERİK KAN EOZİNOFİL DÜZEYİ İLE İLGİLİ İLİŞKİLER	29
4.6.1. Periferik kan eozinofil düzeyi ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler.....	29
4.6.2. Periferik kan eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişki	31
4.6.3. Periferik kan eozinofil düzeyi ile tedavi ve takip özellikleri arasındaki ilişkiler	31
4.7. DOKU EOZİNOFİL SAYI VE DÜZEYİ İLE PERİFERİK KAN EOZİNOFİL SAYI VE DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	32
4.8. HASTALIK ŞİDDET PARAMETRELERİNİN KORELASYONU.....	33
4.9. MORTALİTE RİSK FAKTÖRLERİ	34
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	49
EKLER	53
EK-1: TEZ KONUSU ONAM FORMU	53
EK-2:ETİK KURUL KARARI	57
EK-3: Büllöz Pemfigoid Hastalık Alan İndeksi ((BP Disease Area Index (BPDAI)	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

AEB	: Akkiz epidermolizis bülloza
BBA	: Büyük büyütme alanı
BP	: Büllöz Pemfigoid
BPDAI	: Büllöz Pemfigoid Hastalık Alan İndexi (BP Disease Area Index)
DİF	: Direkt immünofloresan
DPP-IV	: Dipeptidil peptidaz IV
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
ELİSA	: Enzyme linked immünoabsorbent assays
H&E	: Hematoksilen-Eozin
İEAH	: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İİF	: İndirekt immünofloresan
İL	: İnterlökin
MMP	: Matriks metalloproteinaz
TEN	: Toksik epidermal nekroliz
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SUAM	: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri	19
Tablo 2: Hastaların laboratuvar, histopatolojik ve immünopatolojik özellikleri	22
Tablo 3: Hastaların klinik şiddet özellikleri	23
Tablo 4: Hastaların tedavi ve takip özellikleri	25
Tablo 5: Doku eozinofil düzeyi ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler	27
Tablo 6: Doku eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiler	28
Tablo 7: Doku eozinofil düzeyi ile tedavi ve takip özellikleri arasındaki ilişkiler	29
Tablo 8: Periferik kan eozinofil düzeyi ile demografik ve klinik özellikler ile ilgili ilişkiler	30
Tablo 9: Periferik kan eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiler	31
Tablo 10: Periferik kan eozinofil düzeyi ile tedavi ve takip özellikleri arasındaki ilişkiler	32
Tablo 11: Periferik kan eozinofil sayı ve düzeyi ile doku eozinofil sayı ve düzeyi arasındaki ilişkiler	33
Tablo 12: Hastalık şiddet parametrelerinin korelasyonu	33
Tablo 13: Mortalite ile ilişkili özellikler	36

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1 (a, b): Doku eozinofil düzeyi düşük hastalardan birine ait histopatolojik fotoğraf, doku eozinofil sayısı=8 (1 BBA, x400 H&E).....	20
Şekil 2 (a, b): Doku eozinofil düzeyi yüksek hastalardan birine ait histopatolojik fotoğraf, doku eozinofil sayısı=147 (1 BBA, x400 H&E).....	21
Şekil 3: Toplam BPDAl ölçümünde gözlemciler arasındaki korelasyon (intra class correlation).....	23
Şekil 4: Doku eozinofil düzeyi ile nörolojik hastalık varlığı arasındaki ilişki.....	26
Şekil 5: Doku eozinofil düzeyi ile tedavi yanıt arasındaki ilişkiler	28
Şekil 6: Periferik kan eozinofil düzeyi ve doku eozinofil düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki	35

ÖZET

BÜLLÖZ PEMFIGOİD HASTALARINDA DOKU EOZİNOFİL DÜZEYİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ, KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Büllöz pemfigoid (BP) sıklıkla dermal eozinofilik infiltrasyonun izlendiği subepidermal büllöz bir hastalıktır. Çalışmamızda BP hastalarında doku eozinofil düzeyi ile demografik, klinik özellikler, hastalık şiddeti, laboratuvar bulguları ve tedavi özellikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2008-Aralık 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'nde BP tanısı alan 87 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Doku eozinofil düzeyini etkileyebilecek hastalığı ve tedavisi olan hastalar araştırma dışı bırakılarak, 59 hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri kaydedildi. Patoloji arşivinden tanı amacıyla alınan Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanmış preparatlar değerlendirilerek, doku eozinofil düzeyi ile demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi. Histopatolojik incelemede tüm kesitler taranarak dermişteki eozinofillerin en yoğun olduğu alanlar seçildi ve en yoğun alanlardaki eozinofiller x400 büyütmede bir büyük büyütme alanında sayıldı. Hastalık klinik şiddeti Büllöz Pemfigoid Hastalık Alan İndeksi (BPDAI) ile hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamızda doku eozinofil sayıları ortalama $35,2 \pm 36,9$ (minimum:0,0; maksimum:169,0) idi. Doku eozinofil düzeyi yüksek olan grupta BP'ye nörolojik hastalıkların daha sık eşlik ettiği saptandı ($p < 0,05$). Doku eozinofil düzeyi yüksek olan grupta erozyon/bül BPDAI ve ürtiker/eritem BPDAI skorlarının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Doku eozinofil sayısı ve periferik kan eozinofil sayısının toplam BPDAI ve ürtiker/eritem BPDAI skoru ile korele olduğu saptandı ($p < 0,05$). Periferik kan eozinofil sayısı ile doku

eozinofil sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Doku eozinofil düzeyi yüksek ve düşük olan grup arasında hastalık aktivitesinin kontrol altına alınma süresi, konsolidasyon fazının bitme süresi, tedavili komplet remisyona ulaşma süresi anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$). Doku eozinofil düzeyi yüksek olan grupta mortalite %64,7, doku eozinofil düzeyi düşük olan grupta mortalite %44,0 olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamız BP hastalarında doku eozinofil düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkisinin saptandığı ilk çalışmadır ve eozinofillerin BP patogenezindeki yeri ve önemini desteklemiştir. Doku eozinofil yüksekliği ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki eozinofillerin BP ve nörolojik hastalıkların patogenezinde ortak role sahip olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: büllöz pemfigoid, eozinofil, nörolojik hastalık, büllöz pemfigoid hastalık alan indexi

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN TISSUE EOSINOPHIL LEVEL AND DISEASE SEVERITY, CLINICAL, LABORATORY AND TREATMENT CHARACTERISTICS IN BULLOUS PEMPHIGOID

Aim: Bullous pemphigoid (BP) is a subepidermal bullous disease with dermal eosinophilic infiltration. The aim of this study was to evaluate the relationship between tissue eosinophil levels and demographic, clinical features, disease severity and laboratory findings in BP patients.

Materials and Methods: Between January 2008 and December 2018, eighty-seven patients diagnosed with BP were evaluated retrospectively in dermatology department of Health Sciences University, Istanbul Training and Research Hospital. Patients with disease and treatment that could affect tissue eosinophil levels were excluded and demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics of 59 patients were recorded. Hematoxylin-Eosin (H&E) stained preparations from the pathology archive were re-evaluated and the relationship between tissue eosinophil levels and demographic, clinical, laboratory and treatment features were recorded. For histopathological examination, all sections were re-evaluated to select the areas with the high tissue eosinophils in the dermis and eosinophils were counted in x400 magnification in one visual field. The clinical severity of the disease was calculated with Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI).

Results: The mean number of tissue eosinophils was 35.2 ± 36.9 (minimum: 0.0; maximum: 169.0) in our study. BP was more frequently associated with neurological diseases in the group with high tissue eosinophils ($p < 0.05$). In the group with high tissue eosinophils, erosions/blisters BPDAI and urticaria/erythema BPDAI scores were significantly higher than the group with low tissue eosinophils ($p < 0.05$). Tissue eosinophil count and peripheral blood eosinophil count were correlated with total BPDAI and urticaria/erythema BPDAI scores ($p < 0.05$). There was no significant correlation between peripheral blood eosinophil count and tissue eosinophil count.

There was no significant difference in terms of control of disease activity, end of consolidation phase, and time to achieve complete remission in the low and high tissue eosinophil group ($p>0.05$). The mortality rate was 64.7% vs 44,0% in the high and low tissue eosinophil groups and there was no significant difference between the groups ($p> 0.05$).

Conclusion: Our study was the first to determine the relationship between tissue eosinophil level and disease severity in BP patients. It supported the role and importance of eosinophils in BP pathogenesis. The relationship between tissue eosinophil level and neurological diseases suggested that eosinophils may have a common role in the pathogenesis of BP and neurological diseases.

Key words: bullous pemphigoid, eosinophil, neurological disease, bullous pemphigoid disease area index

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Büllöz pemfigoid (BP) sıklıkla ileri yaşta görülen, otoimmün subepidermal büllöz bir hastalıktır (1). Hastalığın etiyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış olup, bazal membranda bulunan hemidesmozomal adezyon moleküllerinden BP230 ve BP180'e karşı otoantikör gelişimi nedeniyle dermoepidermal ayrışma görüldüğü bilinmektedir (2, 3). Klinik olarak sıklıkla kaşıntılı, gövde ve ekstremitelerde yaygın eritemli veya normal zeminde gergin büllerle karakterizedir (2). Hastalığın tanısı klinik bulguların yanında cilt biyopsisinde subepidermal ayrışma ve sıklıkla dermal eozinofilik infiltrasyonun eşlik etmesi ile konmakla beraber immünofloresan inceleme ve enzyime linked immünoabsorbent assays (ELİSA) ile desteklenmektedir (2).

Eozinofiller; dermatolojik olarak sıklıkla alerjik hastalıklar, ilaç reaksiyonları, ürtiker, kontakt dermatit, atopik dermatit ve parazitik enfeksiyonlar gibi hipersensitivite reaksiyonlarında rol oynamaktadır (4). BP patogenezinde eozinofillerin rol oynadığı düşünülmekte olup, bu durum histopatolojik incelemede dermal eozinofilik infiltrasyonun oluşu ve periferik kanda hastaların yaklaşık %50'sinde eozinofili saptanması ile desteklenmektedir (5, 6).

Eozinofilik sekretuar granüllerin periferik kandaki yüksekliği ve eozinofillerin kemotaksisinde görevli olan İnterlökin-5'in (İL-5) serum ve bül sıvısındaki artışının hastalık aktivitesi ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur ancak bu çalışmalarda doku eozinofil sayısı değerlendirilmemiştir (7-9). Japonya'dan yapılmış bir çalışmada ise BP'de bül ve serum eotaksin ve İL-5 seviyesinin dermal eozinofilik infiltrasyon ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ancak bu çalışmada hastalık şiddet ve aktivitesi değerlendirilmemiştir (10). Literatürde periferik eozinofil düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (11). Ayrıca periferik eozinofil düzeyi ve BP klinik seyri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada periferik eozinofili olan hastalarda artmış mortalite saptanmıştır (6).

BP hastalarında dokudaki eozinofil infiltrasyonu olduğu uzun yıllardır bilinmesine rağmen literatürde doku eozinofil düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca periferik eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda doku eozinofil düzeyi ile korelasyon değerlendirilmemiştir (6, 11).

Çalışmamızda doku eozinofil düzeyi ile hastalık şiddetinin ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. Hipotezimiz doku eozinofil düzeyi yüksek olan hastalarda hastalık şiddetinin daha fazla olacağı, seçilen tedavi ve gerekli tedavi dozlarının daha yüksek olacağı, tedavi yanıtlarının daha düşük olup; konsolidasyon fazına geçiş süresinin daha uzun, relaps sayısının daha yüksek olacağıdır. Ayrıca bu çalışmada eozinofil düzeyi ile eşlik eden demografik, klinik özellikler ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflendi.

Kurulan hipotezin doğru olup, çalışmamızda desteklenmesi halinde, BP hastalığında tanı anında dokudaki eozinofil düzeyinin tespit edilmesinin hastalığın tedavi ve takibinde yardımcı olacağı düşünüldü.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. BÜLLÖZ PEMFIGOİD

Büllöz pemfigoid (BP) en sık görülen otoimmün büllöz hastalıktır (12). Hastalık ilk kez 1953 yılında subepidermal büller ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmış olup, bazal membrana yönelik antikörlerin varlığı 1967 yılında Jordan and Beutner tarafından immünofloresan yöntemler ile ortaya konmuştur (13).

2.1.1 Epidemiyoloji

Büllöz pemfigoid sıklıkla ileri yaşta görülen, nadiren çocuk ve adolesan dönemde de bildirilen bir hastalıktır (3). Hastalık sıklıkla hafif bir kadın cinsiyet baskınlığında görülmekte olup, yalnızca bir çalışmada erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (14, 15). Literatürde bildirilen insidanslar etnik ve coğrafik farklılıklar göstermektedir ve konu ile ilgili yapılmış prospektif çalışmalar arttıkça rakamlar daha netleşmektedir (15). En yüksek insidans İngiltere'den 42,8/milyon, en düşük insidans ise Romanya'dan 2,5/milyon olarak bildirilmiştir (16, 17). Hastalığın prevalansı Amerika'dan yapılmış yakın dönem bir çalışmada 12/100.000 olarak saptanmıştır (18).

2.1.2 Etiyopatogenez

Büllöz pemfigoid epidermis ile dermis arasında bağlantı görevi gören bazal membranda hemidesmozomların bileşeni olan BP180 (180kDa-BPAG2) ve BP230 (230kDa-BPAG1)'a yönelik immünolojik yanıt ile meydana gelmektedir (3). Hastalığın patogenezi net olarak aydınlatılamamış olsa da başlıca otoimmün mekanizma olmak üzere, mast hücreleri, nötrofiller ve eozinofillerin rol oynadığı hümmoral, hüccresel immün yanıt, kompleman aktivasyonu ve proteazların etkisi sorumlu tutulmaktadır (19).

Büllöz pemfigoidde ana patojenik otoantijen olarak bir transmembran hemidesmozomal glikoprotein olan BP180'in kollajen olmayan 16A (NC16A) kısmı kabul edilmektedir, bu durum in vitro lökosit kültürlerinde anti-BP180 antikörleri ile dermoepidermal ayrışmanın gerçekleşmesi ile desteklenmektedir (12, 20). NC16A'ya yönelik Th2 daha baskın olmak üzere mikst Th1, Th2, Th17 yanıtı

oluşarak sıklıkla IgG4 ve IgG1 tipinde otoantikorlar oluşmaktadır (21, 22). BP180'e yönelik oluşan antikor seviyelerinin çalışmalarda hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (23). Bir çalışmada BP'de Th2 yanıtının HLA-DQB1*03:01 alelinin varlığı ile arttığı öne sürülmektedir (24).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda BP180'e yönelik IgE tipi otoantikorların serum seviyesinin de hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (25). Anti-BP180 IgE antikorlarının dermisteki mast hücrelerinde degranülasyon yaparak enflamatuvar kaskadı tetiklediği ileri sürülmektedir (26).

Bazal membrandaki hemidesmozomal plağın hücre içi kısmında yer alan BP230'un BP patogenezindeki rolü ise tartışmalıdır. Bu antijene yönelik IgG antikorları saptanmakla birlikte, serum antikor seviyesinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (27).

Antijen-antikor birleşmesi ile kompleman kaskadı aktifleşmektedir. C3a ve C5a nötrofil ve eozinofil kemotaksisine ve mast hücrelerinde degranülasyona neden olmaktadır. Ayrıca mast hücrelerinden İL-8 salınımı nötrofil kemotaksisini arttırmaktadır. Bölgeye gelen nötrofiller başlıca matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve nötrofil elastaz olmak üzere katepsin G, kollajenaz, plazminojen aktivatörleri, plazmin, MMP-2 ve MMP-13 gibi birçok proteolitik enzimin salınımına neden olmaktadır. Eozinofiller ise başlıca eozinofilik katyonik protein (ECP), lökotrienler, platelet aktive edici faktör ve tümör nekroz faktör salınımına neden olmaktadır. Bu durum BP'li hastaların lezyonel ve perilezyonel biyopsi ve bül sıvılarında ayrıca periferik kanlarında bu enzimlerin yüksek saptanması ile desteklenmektedir (7, 8, 10, 19, 28).

İnflamatuvar hücreler ve proteolitik enzimler dışında doku hasarı ve bül oluşumunda direkt mekanizmalar da rol oynamaktadır. Otoantikorların, Fc kısmından bağımsız olarak antijene direkt bağlanmasıyla da hücre matriks adezyonunun bozulabildiğini düşündüren kanıtlar vardır. Bu durum kompleman bileşenleri olmaksızın baskın olarak bazal membranda IgG4 depolanmasının saptanması ile desteklenmektedir (29).

Büllöz pemfigoidde doku ve periferik kan eozinofilisi uzun yıllardır biliniyor olsa da eozinofillerin hastalığın patogenezindeki rolü yeni yeni aydınlatılmaktadır (29). Eozinofiller sahip oldukları granüller ile gerek doku hasarında gerek ise çeşitli sitokin, kemokin ve lipit mediatörler aracılığı ile enflamasyonu uyararak etkili olmaktadır. ECP gibi eozinofilik sekretuar granüllerin periferik kandaki yüksekliği ve eozinofillerin kemotaksisinde görevli olan İnterlökin-5 (İL-5)'in serum ve bül sıvısındaki artışının BP'de hastalık aktivitesi ile ilişkilendirildiği birkaç çalışma mevcuttur (7-9). Ayrıca literatürde periferik eozinofil düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (11). Bu çalışmalar hastalığın patogenezinde eozinofillerin rolünü desteklemektedir.

Eozinofiller BP'de sık görülen pruritus ile de ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda Th2'den salgılanan İL-31'in BP'deki pruritusta nöronlardaki endotelin-1 aktivasyonu ile ve kaşıntının santral mediatörü olan beyin natriüretik peptid (BNP) üzerinden etkili olduğu gösterilmiştir. İL-31 salınımında eozinofiller önemli rol oynamaktadır. BP'de serum ve lezyonel İL-31 düzeyi, serum eozinofil sayısı ve anti-BP180IgE düzeyi ile korele olarak yüksek bulunmuştur (30).

2.1.3 Büllöz Pemfigoid ilişkili hastalıklar

1) Nöropsikiyatrik hastalıklar ve Büllöz Pemfigoid: BP en sık nöropsikiyatrik hastalıklar ile ilişkilidir. Literatürde BP hastalarının yaklaşık 1/3'ünde eşlik eden nöropsikiyatrik hastalık olduğu bildirilmektedir. Bu hastalıklar başlıca serebrovasküler olay, demans ve Parkinson hastalığı olmakla beraber nadiren multiple skleroz, epilepsi, amiyotrofik lateral skleroz ile birlikte görülebilir (31). BP230 antijeninin cilt dışında merkezi sinir sisteminde de ekspresyonu olduğundan, nöropsikiyatrik hastalığı olan kişilerde bu nöral izoforma yönelik antikorların ciltteki BP230 ile etkileşimi sonucu BP'nin oluşabileceği düşünülmektedir. Ancak gerek nöropsikiyatrik hastalıklarda BP 230'daki antijenik lokalizasyon gerek ise BP230'un BP patogenezindeki tartışmalı rolü nedeniyle bu ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır (32, 33). Almanya'dan yapılmış bir çalışmada BP180 titresini ve kan eozinofil düzeyi yüksek olan hastalarda BP'de nörolojik hastalığın daha sık görüldüğü belirtilmiştir (34).

2) Malignite ve Büllöz Pemfigoid: BP'nin literatürde paraneoplastik olarak görülebileceği belirtilse de hastanın öyküsünde malignite düşündürecek bir bulgu yoksa rutin malignite tarama önerilmemektedir. İsrail'den yapılmış bir meta-analizde genel olarak malignite riskinin artmadığı; ancak BP'nin hematolojik maligniteler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (35, 36).

3) Trombotik hastalık ve Büllöz Pemfigoid: BP hastalarında eozinofil kaynaklı doku faktörü artışı nedeniyle koagülasyon kaskadının aktifleştiği ve bu nedenle trombozun ve pulmoner embolinin daha sık olduğu bildirilmektedir (37). Ülkemizden yapılmış BP hastalarında periferik eozinofil sayısı ve ortalama trombosit hacmini (MPV) inceleyen bir çalışmada kontrol grubuna göre periferik eozinofil sayısı ve MPV'nin yüksek olduğu saptanmıştır ve MPV yüksekliğinin vasküler patolojiler açısından risk göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (38).

4) Diğer ilişkili olduğu hastalıklar: Literatürde BP'nin psöriazis, liken planus ve romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi, dermatomyozit, Grave's hastalığı, otoimmün trombositopeni, vitiligo, lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (31, 39).

2.1.4 Klinik

Büllöz pemfigoid sıklıkla pruritusun eşlik ettiği ürtikeryal plaklar üzerinde gergin büller ile görülmekle birlikte klinik bulgular polimorfik karakterde olup ayırıcı tanıda birçok hastalık yer almaktadır (40-42).

1) Nonbüllöz varyant: BP hastalarının yaklaşık %20'sinde erken dönemde sıklıkla hafta ve aylar süren nonspesifik kaşıntılı papüler, ekzematöz veya ürtikeryal döküntünün görüldüğü bir prodrom gözlenebilir (35, 43, 44). Bu evrede hastalığın tanısı zor olduğundan, semptomatik tedaviye yanıtız nonspesifik polimorfik lezyonları olan yaşlı hastalarda ayırıcı tanıda BP'nin de düşünülmesi önemlidir. Hastalığın seyrinde büllöz lezyonlar görülebileceği gibi, nonspesifik döküntü hastalığın izole bulgusu olarak da görülebilmektedir (3, 40, 41, 45).

2) Klasik büllöz varyant: Klinik olarak sıklıkla aksiller kıvrım, alt abdomen, inguinal bölge ve uyluk mediali olmak üzere gövde ve ekstremitelerde

yerleşmiş, normal veya eritemli ödemli, ürtikeryal zemin üzerinde, kaşıntılı, gergin, Nikolsky negatif, sıklıkla seröz nadiren hemorajik içerikli büller ile karakterizedir. Lezyonlar farklı boyutlarda olup, genellikle ayrıık yerleşimlidir ve simetrik değildir. Epitelize olan lezyonlar skar bırakmamakla birlikte postlezyoner hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon veya milyum oluşumu ile iyileşebilirler (46). Mukozal tutulum %10-30 arasında bildirilmektedir ve sıklıkla oral ve genital mukoza tutulumu şeklindedir (47).

3) Atipik varyantlar:

a) Liken planus pemfigoides: Sıklıkla kadın hastalarda, ekstremitelerde kaşıntılı, lividi renkli papül ve plaklar ve zamanla lezyon üzerlerinde veya normal deride gelişen vezikül veya büller ile karakterizedir. İmmünofloresan ve ELİSA bulguları ile büllöz likenden ayrılır.

b) Pemfigoid nodularis: Sıklıkla ekstremitelerde; prurigo nodularis benzeri, kaşıntılı, eritemli, ekskoriye papüler, ekzematöz, ürtikeryal lezyonlar şeklinde görülür. Lezyonlar üzerinde vezikül veya bül gelişimi gözlenebilir.

c) Eritrodermik pemfigoid: İlk olarak eritrodermik psöriazis hastalarında eş zamanlı olarak BP görülmesi olarak tanımlanmıştır. Ancak nadiren psöriazis hastalığından bağımsız olarak BP eritrodermik olarak da görülebilir. Tanı histopatolojik ve immünolojik inceleme ile konmaktadır.

d) Pemfigoid vejetans: Klinik olarak pemfigus vejetans gibi sıklıkla kıvrım bölgelerinde, boyun, el, göz kapakları, perioral bölgede vejetatif, krutlu lezyonlar ile karakterize olup, histopatolojik ve immünolojik olarak BP tanısı konmaktadır.

e) Seboreik pemfigoid: Pemfigus eritematozus'a benzer şekilde seboreik bölgelerde erozyon, krutlar ve büller şeklinde görülmektedir.

f) Dizhidroziform pemfigoid: Sıklıkla palmoplantar bölgeye lokalize dizhidroziform dermatit benzeri gergin büller şeklinde görülmekte olup, genellikle jeneralize lezyonlar haline gelir.

g) İlaç ilişkili BP: BP oluşumundan sıklıkla sorumlu tutulan ilaçlar dipeptidil peptidaz IV (DPP- IV) inhibitörleri, diüretikler, antipsikotikler ve son yıllarda metastatik malignitelerde kullanılan PD-1/PD-L1 inhibitörleridir. İlaç ilişkili BP'nin genetik yatkınlık ile geliştiği düşünülmektedir. Klinik ve immünolojik olarak klasik BP'den ayıramamaktadır. Sıklıkla genç hastalarda, son 3 ay içerisinde başlanan yeni bir ilaç öyküsü varlığında ve bu ilacın kesilmesi ile şikayetlerin hızlıca kontrol altına alındığı hastalarda, etiyolojik faktör olarak ilaçlar düşünülebilir (47-50).

DPP-IV inhibitörleri tip 2 Diyabetes mellitus'u olan hastalarda sık kullanılan antidiyabetik bir ilaç grubudur ve BP'ye neden olduğu sıklıkla bildirilmektedir. Klasik BP'den farklı bir mekanizma ile oluştuğu, DPP-IV inhibitörü ile oluşmayan hastalar ile karşılaştırıldığında periferik kandaki eozinofil farkı olmamakla birlikte, doku eozinofil infiltrasyonunun daha düşük olduğu bildirilmiştir (51). Birkaç çalışmada DPP-IV inhibitörleri ile indüklenen BP'de lezyonların sıklıkla nonenflamatuvar karakterde olduğu ve BP-180 pozitifliğinin daha düşük olduğu belirtilmekte olup, bu durum bu hasta grubu ile yapılan diğer çalışmalarda desteklenmemiştir ve klinik ve immünolojik olarak DPP-IV inhibitörleri ile indüklenen BP'nin klasik BP'den ayıramayacağı belirtilmiştir (50, 52, 53).

h) Diğer nadir atipik formlar: Stomal BP, radyoterapi ilişkili BP, hemiplejik BP, pretibial BP, vulvar BP, umblikal BP, psöriazis ve fototerapinin indüklediği BP, liken planusun indüklediği BP, TEN benzeri BP, iyileşmiş zona bölgesinde görülen BP (40-42, 54).

2.1.5 Tanı

Hastalığın tanısı detaylı öykü, fizik muayene yanında histopatolojik, pozitif direkt immünofloresan (DİF) bulgular ile konmaktadır ve bazal membrana yönelik dolaşan antikorların indirekt immünofloresan (İİF) veya ELİSA yöntemi ile gösterilmesiyle de desteklenmektedir (2, 55, 56).

Direkt immünofloresan incelemede dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve/veya C3 birikimi saptandığında; aşağıda belirtilen 4 kriterden 3'ü saptandığında BP tanısı yüksek sensitivite ve spesifitede konmaktadır. Bu kriterler: >70 yaş, atrofik

skarların olmaması, mukozal tutulumun olmaması, baş ve boyun bölgesinde büllöz lezyonların baskın olmamasıdır (57).

1) Histopatoloji: BP'nin prebüllöz evresinde eozinofilik spongiöz gibi nonspesifik histopatolojik bulgular görülebilmektedir ve bu durumda ilaç erüpsiyonu ve dermal hipersensitivite reaksiyonlarından ayrımı mümkün değildir ancak biyopsi eritemli cilt üzerindeki erken dönem bülden alındığında tipik olarak eozinofil ve/veya nötrofil içeren subepidermal ayrışma, dermiste sıklıkla eozinofilik ve/veya nötrofilik/lenfositik hücre infiltrasyonu veya eozinofillerin dermoepidermal bileşkeye yerleşmesi görülmektedir (58, 59).

2) Direkt immüno Floresan inceleme (DİF): Fluoresan ile işaretlenmiş anti-insan antikorlar ile dokularda immüno reaktanların varlığını ve lokalizasyonlarını tespit etmek için immüno Floresan yöntemler kullanılabilir (13). DİF inceleme için vezikül, büll, erozyon, ürtikeryal papül ve plağın kenarındaki normal görünümlü deriden biyopsi alınmalıdır (60). BP'de lineer C3 ve/veya IgG depolanması hastaların neredeyse tamamında görülmektedir (55). Nadiren IgA, IgE, IgM de benzer lineer paternde birikim yapabilir (40, 56, 57, 61). BP'nin özellikle akkiz epidermolizis büllöza'dan (AEB) ayrımında DİF'teki lineer birikimin şekli de önemlidir. BP'de bazal membranda keratinosit tabanında BP-180'in yerleşim şekli nedeniyle n-şeklinde görülür iken, AEB'de sublamina densada tip 7 kollajenin yerleşim şekli nedeniyle u-şeklinde immüno reaktan depolanması izlenir (62).

3) İndirekt immüno Floresan inceleme (İİF): BP ve AEB ayrımında insan meme veya sünnet derisinin kullanıldığı tuzla ayrıştırma testi (salt-split) yapılmaktadır. Bu teste göre tuzla ayrıştırma ile doku bazal membranda lamina lusida seviyesinden ayrılmaktadır. BP'de lineer depolanma ayrışmanın tavanında veya hem taban hem de tavanında saptanır iken, AEB'de yalnızca tabanda birikim gözlenir (47).

İndirekt immüno Floresan ayrıca günümüzde BP için mozaik tabanlı biyoçip ve antijen haritalama yöntemlerinde kullanılmaktadır ve ELİSA'ya göre daha hızlı, ucuz ve kolay bir yöntem olduğu bildirilmektedir (63).

4) İmmüno serolojik testler: Günümüzde bazal membrana yönelik antikorların tespitinde sıklıkla ELISA yöntemi kullanılmaktadır. BP180 NC16A ve BP230 C-terminal bölgesindeki bazı antijenlere karşı gelişmiş IgG tipindeki otoantikorlar saptanmaktadır. Anti-BP180 hastalığın tanısında daha sensitif ve spesifiktir; ayrıca BP180 NC16A ve diğer BP180 epitoplarına yönelik IgG antikorların serum seviyesi hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (23, 64). Son yıllarda yapılan çalışmalarda BP180 ve BP230'a yönelik IgE tipindeki otoantikorlar da değerlendirilmiş olup, BP180'e yönelik IgE tipi otoantikorların serum seviyesi hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur ve bu antikorun tespitinin tedavi kararını yönlendirmede faydalı olabileceği belirtilmektedir (25).

5) Sitolojik testler: Hücre özelliklerine dayanarak ucuz, basit, hızlı bir yöntem olan sitolojik inceleme büllü hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısında kullanılabilir. Sıklıkla pemfigus grubu hastalıkların diğer büllü hastalıklardan ayırımında kullanılan bu incelemede, akantolitik hücrelerin görülmediği, normal poligonal keratinositler ve az sayıda iribaş hücresi, zemininde eozinofil, nötrofil ve lenfositlerden oluşan hücreler bulunmaktadır (65).

2.1.6 Ayırıcı tanı

Büllöz pemfigoid gerek prebüllöz evrede, gerek büllöz evrede, nadiren de eritrodermik, toksik epidermal nekroliz (TEN) benzeri formlarda karşımıza çıkabileceğinden, ayırıcı tanı spektrumu çok geniştir. Bu hastalıklar arasında başlıca diğer otoimmün büllü hastalıklardan AEB, lineer IgA hastalığı, pemfigus herpetiformis, pemfigus foliaceus, pemfigus vulgaris olmak üzere büllöz lupus eritematozus, büllöz eritema multiforme, TEN, büllöz mastositoz yer almaktadır. Prebüllöz evre ayırıcı tanısında başlıca ekzema, ürtiker, prurigo, prurigo nodularis, ilaç reaksiyonları, skabiyes, sweet sendromu düşünülmelidir (31, 45, 47). Detaylı öykü ve dermatolojik muayenenin yanında histopatolojik, immünofloresan bulgular ve serolojik değerlendirme bu hastalıkların ayırımında önemlidir.

2.1.7 Tedavi

Büllöz pemfigoid, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden; tedavi edilmediğinde dahi sıklıkla aylar, yıllar içerisinde kendini sınırlayan bir hastalıktır

(31, 66). Hastaya uygulanacak tedavi hastalığın şiddeti, hastanın genel durumu ve eşlik eden hastalıkları göz önünde bulundurularak belirlenmektedir ve tedavideki temel amaç gerek kaşıntı gerek ise cilt lezyonlarının kontrol altına alınarak yaşam kalitesinin artırılmasıdır (31).

Hastalığın tedavisinde antienflamatuvar, immünmodülatör, immüsupresif ve dolaşan patojenik antikorları uzaklaştıran tedavi ve prosedürler uygulanmaktadır (31, 59). Yüksek potens topikal kortikosteroidler tedavide ilk seçenek olmak üzere; oral kortikosteroidler, tetrasiklin, nikotinamid, dapson, azatiopürin, mikofenolat mofetil, metotreksat, klorambusil, siklofosfamid, anti-CD 20 antikorları, anti-IgE antikorları, intravenöz immünglobulin, plazmaferez, immünabsorpsiyon tedavi seçenekleri arasındadır. BP tedavisinde hastaların sıklıkla ileri yaşta oluşu ve eşlik eden komorbiditeleri de nedeniyle yan etki profili en düşük ilaçların kullanımı tercih edilmektedir (59). İdeal tedavi süresi net olmamakla birlikte, hastalık yaygınlığına göre 4-12 aylık tedavi önerilmektedir (59).

Büllöz pemfigoid tedavisinde genel önlem olarak malnütrisyonu olan hastaların diyetinin düzenlenmesi, 2 haftadan uzun süre 20 mg'ın üzerinde prednizon veya immüsupresif tedavi alan hastalarda mevsimsel influenza, H1N1, pnömokok aşılarının yapılması, özellikle 3 ay'dan uzun süre sistemik steroid tedavisi alacağı öngörülen hastalara bazal osteoporoz taramasının yapılması, D vitamini ve kalsiyum desteğinin eklenmesi, postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üzeri erkeklerde 3 aydan uzun süreli sistemik steroid alması öngörülen hastalarda bifosfonat tedavisinin önerilmesi, gerekli durumlarda *Mycobacterium tuberculosis* ve *Pneumocystis jirovecii* profilaksisinin yapılması önemlidir (59).

2.1.8 Prognoz

Büllöz pemfigoid, sıklıkla ataklar şeklinde seyreden kronik bir hastalıktır ve bu hastalıkta risk ve prognozu etkileyen faktörler hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır (67).

Klinik remisyona rağmen literatürde bildirilen yıllık mortalite oranları %6-41 arasında değişmektedir (68, 69). İleri yaş, BP180 antijenine yönelik olan antikorun düzeyi, topikal tedavi yerine sistemik kortikosteroid tedavisinin uygulanması, yüksek

dozda sistemik kortikosteroid kullanımı, eşlik eden demans, inme gibi nörolojik hastalıkların varlığı mortalite risk faktörleri arasında bildirilmektedir (70, 71). Bir çalışmada genel durum bozukluğu olan hastalarda, kadın cinsiyette, 86 yaş üzerindeki hastalarda ve yaygın hastalığı olan kişilerde mortalitenin daha sık olduğu ve mortalitenin sıklıkla sepsis ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle olduğu saptanmıştır (69). Son yıllarda yapılan bir çalışmada periferik eozinofil sayısı normalden yüksek olan hastalarda hayatta kalma süresinin düşük olduğu ve periferik eozinofilinin mortalite göstergesi olabileceği de bildirilmiştir (6).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından onaylanmıştır (**EK-1**).

Çalışma, SBÜ İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan İEAH-KAEK-1672 karar numarası ile onay almıştır (**EK-2**).

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Ocak 2008-Aralık 2018 tarihleri arasında SBÜ İstanbul SUAM Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'ne başvurmuş ve BP tanısı almış olan 18 yaşından büyük, 87 hasta değerlendirildi. Çalışma kriterlerini karşılamayan 28 hasta çalışma dışında bırakılarak, 59 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dahil etme kriterleri: 18 yaşından büyük, klinikopatolojik, immünofloresan (direkt immünofloresan, indirekt immünofloresan, salt-split) ve/veya ELİSA bulguları ile BP tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hariç tutma kriterleri: Klinikopatolojik, immünofloresan, ELİSA bulguları ile tanıda şüphe olan hastalar, periferik ve doku eozinofil düzeyini etkileyebilecek astım, atopik dermatit, lenfoma, bilinen parazitik enfeksiyon, alerjik rinit gibi hastalıkları olan hastalar, BP nedeniyle herhangi bir tedavi alan hastalar, eozinofil düzeyini etkileyecek sistemik tedavi alan hastalar, doku ve kan eozinofil düzeyi teknik sebeplerle belirlenemeyen hastalar, demografik, klinik, labarotuvuar bulgularında eksik bilgileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların hastanemizde tanı amacıyla alınan histopatolojik örneklemeleri, hastanemiz patoloji bölümü tarafından, H&E ile boyanmış preparatları arşivden çıkarılarak, doku eozinofil düzeyi açısından yeniden değerlendirildi ve bilgisayar üzerinden hasta dosyaları ve fotoğrafları retrospektif olarak incelendi. Dosyalardaki eksik bilgiler hasta veya hasta yakınları ile telefon görüşmesi yapılarak tamamlandı.

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASINDA KULLANILAN PARAMETRELER

Retrospektif Gözlemsel Kesitsel Çalışma olarak planlandı.

3.3.1. Demografik özellikler ile ilgili parametreler

Yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), tanı konma süresi (ay), eşlik eden ek hastalıklar, ilaç ilişkili hastalık öyküsü (var/yok), nörolojik hastalık öyküsü (var/yok) değerlendirildi.

3.3.2. Klinik özellikler ile ilgili parametreler

Etkilenen bölgeler (deri/deri+mukoza), lezyonların anatomik lokalizasyonu (gövde ön, gövde arka, alt ekstremitte, üst ekstremitte, saçlı deri, yüz, boyun, genital bölge, oral mukoza, anogenital bölge, palmoplantar bölge, göz, baş-boyun tutulumu (var/yok), palmoplantar lezyon varlığı (var/yok), enflamatuvar lezyon varlığı (var/yok), kaşıntı (var/yok) değerlendirildi.

3.3.3. Laboratuvar, histopatoloji ve immünopatoloji ile ilgili parametreler

Doku eozinofil düzeyi hesaplanırken, patoloji arşivinden hastalara ait H&E boyalı lamalar çıkarıldı. Tüm kesitler taranarak dermisteki eozinofillerin en yoğun olduğu alanlar seçildi. En yoğun alanlardaki eozinofiller x400 büyütmede (1 büyük büyütme alanı-BBA) sayıldı. Bül içindeki ve damar içindeki eozinofiller sayıma dahil edilmedi. 1 BBA'daki eozinofil düzeyi 0 ise; yok, 1-20 arasında ise düşük, 20'nin üzerinde ise yüksek olarak sınıflandırıldı.

Periferik kan eozinofil sayısı, periferik kan eozinofil düzeyi (<500 normal, 500-1500: yüksek, >1500: çok yüksek) değerlendirildi.

BP180, BP230 antikor düzeyi, DİF birikim özelliği değerlendirildi.

3.3.4. Hastalık klinik şiddeti ile ilgili parametreler

Hastalık klinik şiddeti, histopatolojik inceleme için cilt biyopsisi alınma anındaki dermatolojik muayene notları ve çekilen hasta fotoğrafları değerlendirilerek hesaplandı. Şiddet, hastaların doku ve periferik eozinofil düzeyi, tedavi ve takip özelliklerini bilmeyen iki ayrı araştırmacı tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Skorlama için BPDAI kullanıldı (**EK-3**) (1). Her iki araştırmacının hesapladığı klinik şiddet, aritmetik ortalaması alınarak veri tabanına kaydedildi.

BPDAI skoruna göre: Ciltte baş, boyun, göğüs, sol ve sağ üst ekstremiteler, eller, karın, genital bölge, sırt/gluteal bölge, sol ve sağ alt ekstremiteler, ayak tutulumuna göre on anatomik bölgenin erozyon/bül skoru (0 puan: yok, 1 puan: hiç biri >1cm olmayan 1-3 lezyon, 2 puan: en az biri >1cm olan 1-3 lezyon, 3 puan: hiç biri >2cm olmayan >3 lezyon, 5 puan: en az biri >2cm olan >3 lezyon, 10 puan: en az biri >5 cm olan >3 lezyon); ciltte baş, boyun, göğüs, sol ve sağ üst ekstremiteler, eller, karın, genital bölge, sırt/gluteal bölge, sol ve sağ alt ekstremiteler, ayak tutulumuna göre on anatomik bölgenin eritem/ürtiker skoru (0 puan: yok, 1 puan: hiçbiri >6 cm olmayan 1-3 lezyon, 2 puan: en az biri >6cm olan 1-3 lezyon, 3 puan: >3 lezyon veya en az biri >10 cm olan lezyon, 5 puan: en az biri >25 cm olan >3 lezyon, 10 puan: en az biri >50 cm olan >3 lezyon veya bölgenin tümünün tutulumu); göz, kulak, bukkal mukoza, sert damak, yumuşak damak, üst gingiva, alt gingiva, dil, ağız tabanı, dudak mukozası, posterior farinks, anogenital mukoza tutulum skoru (0 puan: yok, 1 puan: 1 lezyon, 2 puan: 2-3 lezyon, 5 puan: >3 lezyon veya 2cm'nin üzerinde 2 lezyon, 10 puan: tüm bölgenin tutulumu) değerlendirildi (**EK-3**).

Yapılan skorlamaya göre erozyon/bül BPDAI skoru (0-120 puan), eritem/ürtiker BPDAI skoru (0-120 puan), mukoza BPDAI skoru (0-120 puan) olarak üzere toplam BPDAI skoru (0-360 puan) üzerinden veri tabanına kaydedildi. Toplam BPDAI 56 ve 56'nın üzerinde olan hastalar şiddetli olarak değerlendirildi (72).

3.3.5. Tedavi ve takip özellikleri ile ilgili parametreler

Başlangıç tedavisi (topikal/sistemik/topikal ardından sistemik), başlangıç steroid dozu, adjuvan tedavi varlığı, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınma süresi(gün), konsolidasyon fazının bitme süresi (gün), tedavili komplet remisyona

ulaşma süresi (ay), relaps varlığı, tedavi başlangıcından ilk relapsa kadar geçen süre (ay), tedavisiz komplet remisyona ulaşılma durumu (evet/hayır), kümülatif steroid dozu, hastanın son durumu (aktif hastalık, tedavili parsiyel remisyon, tedavili komplet remisyon, tedavisiz parsiyel remisyon, tedavisiz komplet remisyon, exitus), takip süresi (ay) değerlendirildi.

Hastalık aktivitesinin kontrol altına alınma süresi, yeni lezyon çıkışının durması ve var olan lezyonların iyileşmeye başlaması veya kaşıntı semptomunun azalmaya başlaması; konsolidasyon fazının bitme süresi, en az 2 hafta yeni lezyon çıkışının olmaması ve lezyonların yaklaşık %80'inin iyileşmesi ve kaşıntı semptomunun minimal olması; tedavili parsiyel remisyon, en az 2 ay boyunca minimum tedavi altında olan hastada 1 haftadan kısa sürede iyileşen yeni lezyon çıkışının olması; tedavili komplet remisyon, en az 2 ay boyunca minimum tedavi altında olan hastada yeni lezyon ve kaşıntı şikayetinin olmaması; tedavisiz parsiyel remisyon, en az 2 ay boyunca tedavi almayan hastada 1 haftadan kısa sürede tedavisiz iyileşen lezyon varlığı, tedavisiz komplet remisyon en az 2 ay boyunca tedavi almayan hastada yeni çıkan lezyonun veya kaşıntı semptomunun olmaması; relaps, bir haftada iyileşmeyen ayda 3 veya daha fazla bül, ekzematöz lezyon veya ürtikeryal plak çıkışı veya en az 1 adet >10 cm ekzematöz lezyon varlığı veya ürtikeryal plak varlığı veya oluşan lezyonlarda genişleme veya gündüz kaşıntısının olması olarak değerlendirildi (1).

Minimal tedavi; 0,1 mg/kg/gün'e eşit veya düşük prednizon ve eşdeğerisi sistemik steroid veya 20 mg/hafta'ya eşit veya düşük topikal klobetazol propionat veya minimal adjuvan tedavi kullanımı olarak kabul edildi. Minimal adjuvan tedavi; 0,7 mg/kg/gün azatiopürin, 50 mg/gün dapson dozundan az kullanım olarak değerlendirildi (1).

3.4. ÇALIşMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışma; retrospektif gözlemsel kesitsel çalışma olarak planlandığı ve belirli bir tarih aralığında hastanemizde tanı alan hastalar dahil edildiği için örneklem büyüklüğünün tespitinde power analiz kullanılmadı.

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 for Windows programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test, nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test, korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

4. BULGULAR

Ocak 2008-Aralık 2018 tarihleri arasında, SBÜ İstanbul SUAM Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'ne başvurmuş ve klinik, histopatolojik ve immünopatolojik olarak BP tanısı almış, 87 hasta değerlendirildi. Çalışma kriterlerini karşılayan 59 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmamıza dahil edilen 59 hastanın %64,4'ü (n=38) kadın, %35,6'sı (n=21) erkek olup, kadınların erkeklere oranı (K/E) 1,8 olarak saptandı. Yaş ortalamaları $75,9 \pm 12,8$ yıl idi.

Hastaların %89,9'ünde (n=53) eşlik eden komorbiditeler mevcuttu. En sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon %54,2 (n=32), diyabetes mellitus %49,2 (n=29), Alzheimer %23,7 (n=14), serebrovasküler hastalık %23,7 (n=14) idi. Nörolojik hastalık hastaların %50,8'inde (n=30) mevcuttu. Eşlik eden malignite hastaların %5,1'inde (n=3) saptanmıştı, bu maligniteler meme karsinomu (n=2) ve akciğer karsinomuydu (n=1).

İlaç ilişkili hastalık öyküsü hastaların %16,9'unda (n=10) saptanmış olup, en sık sorumlu tutulan ilaç bir DPP-IV inhibitörü olan gliptin idi.

Hastaların %79,7'sinde (n=47) izole cilt tutulumu mevcut olup, mukozal tutulum oranı %20,3 (n=12) idi. En sık etkilenen mukoza oral mukoza olarak gözlendi. Palmoplantar tutulum hastaların %35,6'sında (n=21) saptandı.

Lezyonların %86,4'ü (n=51) enflamatuvar karakterde idi. Pruritus hastaların %86,4'ünde (n=51) baskın olan semptom idi.

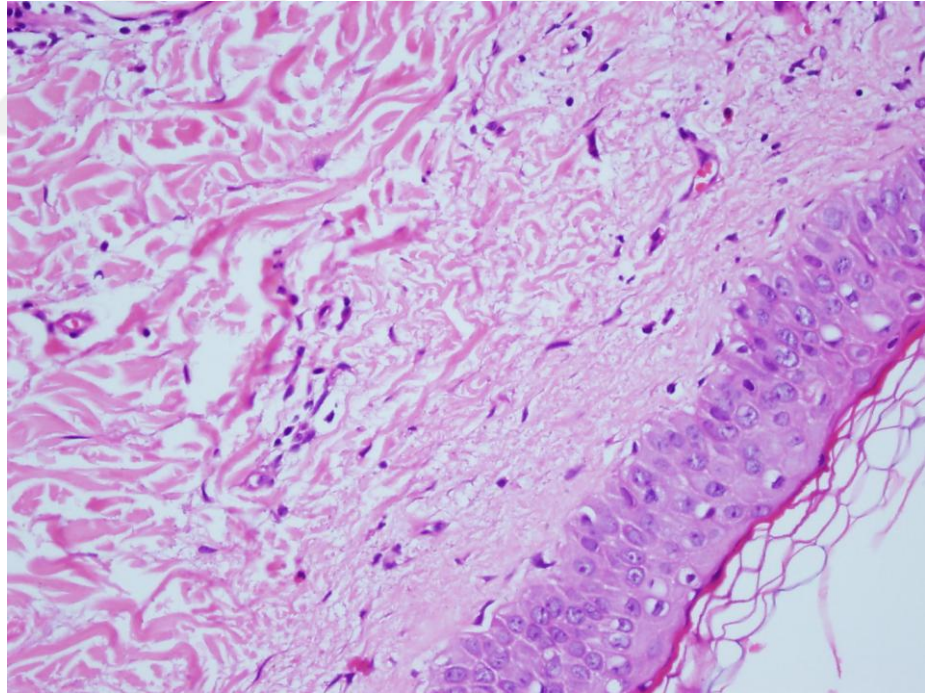
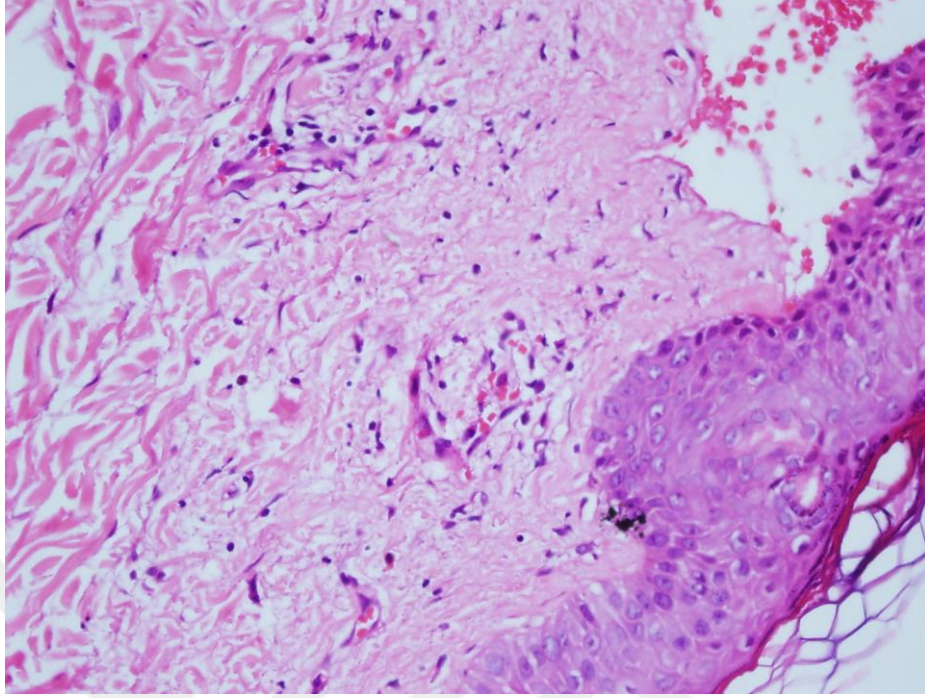
Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

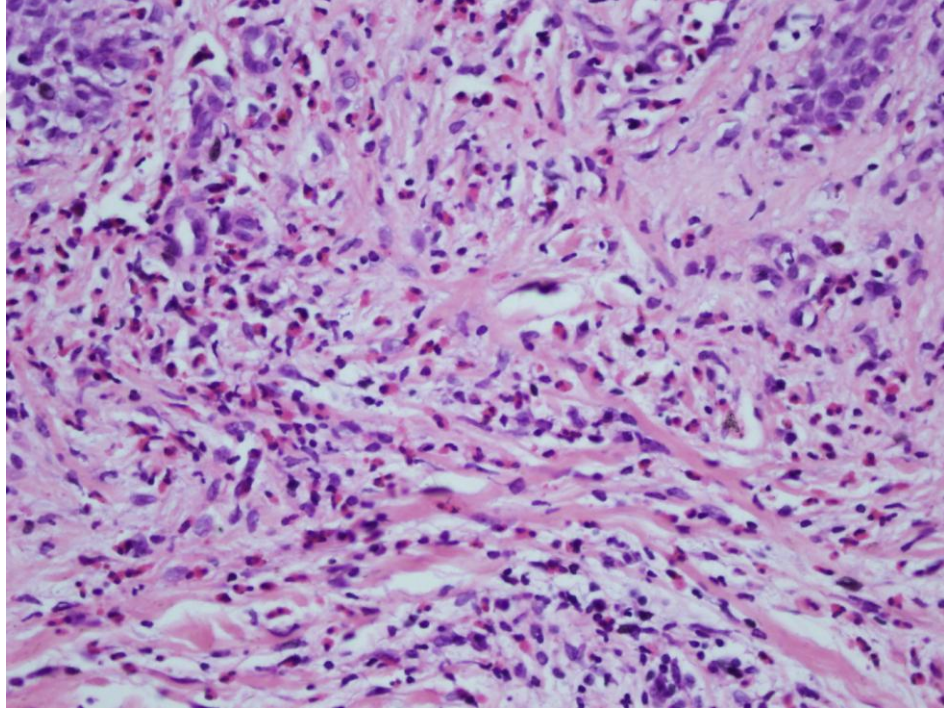
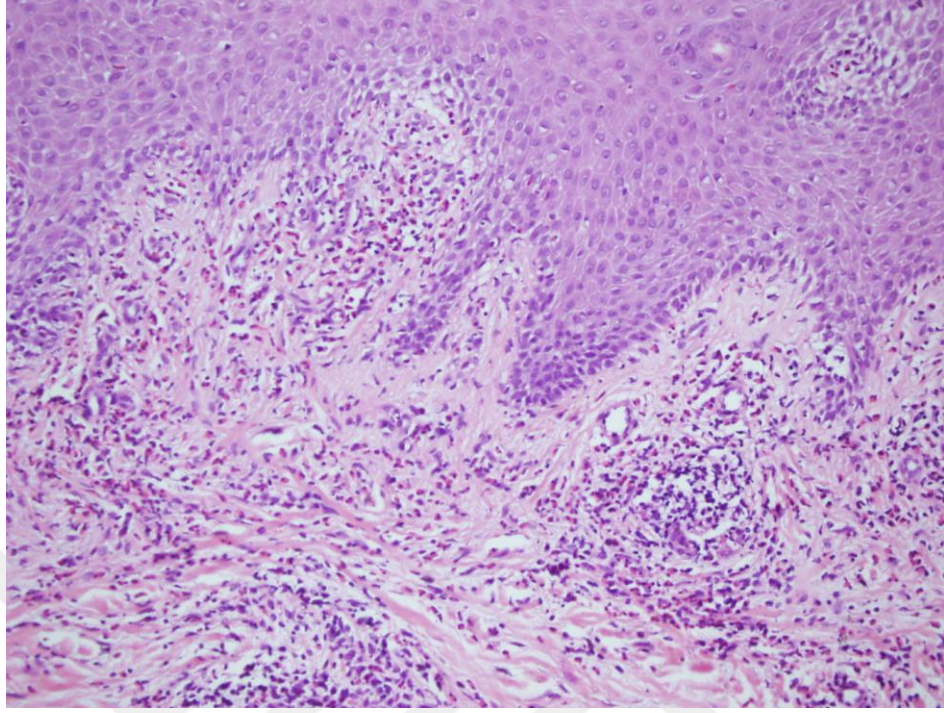
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s. /n-%
Yaş	28,0 - 92,0	79,0	75,9 ± 12,8
Cinsiyet	Kadın		38 %64,4
	Erkek		21 %35,6
Komorbidite	(-)		6 %10,2
	(+)		53 %89,8
Nörolojik hastalık	(-)		29 %49,2
	(+)		30 %50,8
Malignite varlığı	(-)		56 %94,9
	(+)		3 %5,1
Tanı konma süresi (ay)	0,3 - 60,0	2,0	5,0 ± 9,2
Takip süresi (ay)	2,0 - 95,0	12,0	20,3 ± 20,2
İlaç ilişkisi	(-)		49 %83,1
	(+)		10 %16,9
	<i>Amoksisilin klavulonat</i>		1 %1,7
	<i>Gliptin</i>		8 %13,6
	<i>Klopidogrel</i>		1 %1,7
Tutulan bölge	Deri+Mukoza		12 %20,3
	Deri		47 %79,7
Baş-Boyun tutulumu	(-)		28 %47,5
	(+)		31 %52,5
Palmoplantar tutulum	(-)		38 %64,4
	(+)		21 %35,6
Enflamatuvar lezyon varlığı	(-)		8 %13,6
	(+)		51 %86,4
Kaşıntı varlığı	(-)		8 %13,6
	(+)		51 %86,4

4.2. LABAROTUVAR, HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların patoloji preparatlarında doku eozinofil sayısı bir büyük büyütme alanında ortalama 35.2 ± 36.9 olarak saptandı. Doku eozinofil düzeyi (0: yok, 1-20: düşük, >20: yüksek olarak değerlendirildiğinde) hastaların %42,4'ünde (n=25) yok-düşük %57,6'sında (n=34) yüksek olduğu gözlemlendi. Doku eozinofil düzeyi düşük ve yüksek olan hastalara ait histopatolojik fotoğraf Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1 (a, b): Doku eozinofil düzeyi düşük hastalardan birine ait histopatolojik fotoğraf, doku eozinofil sayısı=8 (1 BBA, x400 H&E)



Şekil 2 (a, b): Doku eozinofil düzeyi yüksek hastalardan birine ait histopatolojik fotoğraf, doku eozinofil sayısı=147 (1 BBA, x400 H&E)

Hastaların periferik kan eozinofil sayısı ortalama 816.2 ± 1625.7 ($10^9/L$) olup, periferik kan eozinofil düzeyi (<500 normal, 500-1500: yüksek, >1500 çok yüksek olarak değerlendirildiğinde) %64,4 (n=38) hastada normal, %20,3 (n=12) hastada yüksek, %15,3 (n=9) hastada çok yüksek saptandı.

DİF'te dermoepidermal bileşkede lineer birikim özellikleri açısından en sık C3/IgG birikimi izlenmiş olup; hastaların %1,7'sinde (n=1) IgA, %3,4'ünde (n=2) IgM birikimi eşlik etmekte idi.

Hastaların laboratuvar, histopatolojik ve immünopatolojik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların laboratuvar, histopatolojik ve immünopatolojik özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s. /n-%
Doku eozinofil sayısı	0,0 - 169,0	24,0	35,2 ± 36,9
Doku eozinofil düzeyi			
Yok (0)			1 %1,7
Düşük (1-20)			24 %40,7
Yüksek (>20)			34 %57,6
Periferik kan eozinofil sayısı ($10^9/L$)	0,0 - 10150,0	250,0	816,2 ± 1625,7
Periferik kan eozinofil düzeyi			
Normal (<500)			38 %64,4
Yüksek (500-1500)			12 %20,3
Çok Yüksek (>1500)			9 %15,3
Anti-BP180 IgG düzeyi (Ü/mL)	1 - 11,5	4,2	5 ± 3,6
			54 %91,5
			3 %5,10
DİF birikim özellikleri			
			2 %3,40
			1 %1,70
			2 %3,40

4.3. HASTALIK KLİNİK ŞİDDET ÖZELLİKLERİ

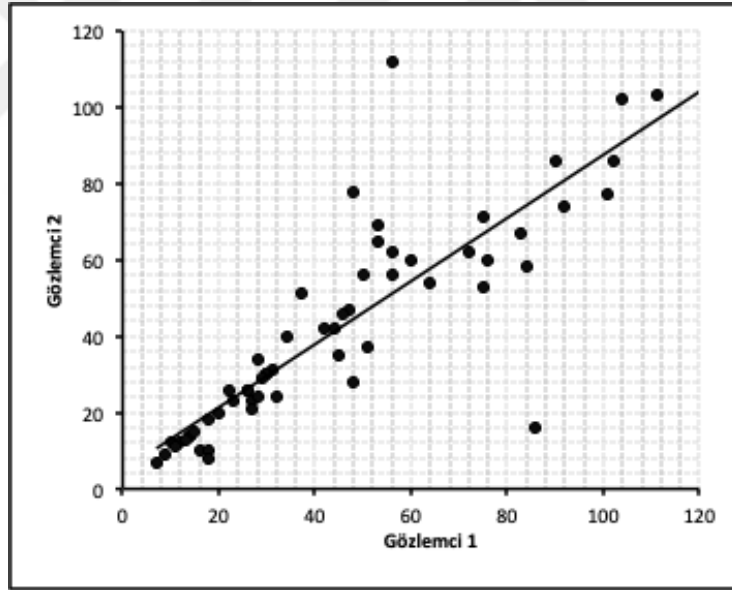
Hastaların ortalama erozyon/bül PBDAl skoru: 31.4 ± 19.9 (0-120 puan), ürtiker/eritem BPDAl skoru: 12.5 ± 10.5 (0-120 puan), mukoza BPDAl skoru: 2.1 ± 5.1 (0-120 puan) olmak üzere ortalama toplam BPDAl skoru: 44.5 ± 28.3 (0-360 puan) olarak saptandı.

Toplam BPDAI 56 ve üzerinde olan hastalar şiddetli olarak değerlendirildiğinde hastaların %35,6'sı (n=21) şiddetli, %64,4'ü (n=38) hafif şiddetli idi (Tablo 3).

Her iki gözlemcinin ölçümleri arasında anlamlı güçlü korelasyon mevcuttu ($r=0,928$; $p=0,000$) ve bu test intra class correlation ile yapıldı (Şekil 3).

Tablo 3: Hastaların klinik şiddet özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s. /n-%
Toplam BPDAI	Hafif şiddetli		38 %64,4
	Şiddetli		21 %35,6
Toplam BPDAI skoru	7,0 - 122,0	40,0	44,5 ± 28,3
Erozyon/Bül BPDAI skoru	6,0 - 86,0	25,0	31,4 ± 19,9
Ürtiker/Eritem BPDAI skoru	0,0 - 45,0	12,0	12,5 ± 10,5
Mukoza BPDAI skoru	0,0 - 28,0	0,0	2,1 ± 5,1



Şekil 3: Toplam BPDAI ölçümünde gözlemciler arasındaki korelasyon (intra class correlation)

4.4. TEDAVİ VE TAKİP ÖZELLİKLERİ

Hastaların %67,8'i (n=40) topikal tedavi ile, %27,1'i (n=16) sistemik tedavi ile takip edildi. %5,1 (n=3) hastada tedaviye topikal tedavi ile başlanmış olup, şikayetler kontrol altına alınamayınca sistemik tedavi ile devam edildi.

Sistemik steroid alan hastalarda ortalama steroid başlangıç dozu 54.9 ± 13.9 olup; kümülatif steroid dozu 4900 ± 3000 mg idi. Adjuvan tedavi hastaların yalnızca %10,2'sinde (n=6) uygulanmış olup, en sık kullanılan ajan doksisisiklin %6,8 (n=4) idi.

Hastalık aktivitesinin kontrol altına alınma süresi ortalama 17.5 ± 16.4 gün, konsolidasyon fazının bitme süresi ortalama 37.7 ± 22.7 gün, tedavili komplet remisyona ulaşma süresi ortalama 5.2 ± 7.6 ay olarak belirlendi.

Hastaların takibinde %27,1'inde (n=16) relaps saptandı. Ortalama relaps sayısı 1.3 ± 0.6 olup, tedavi başlangıcından ilk relapsa kadar geçen süre (remisyon) ortalama 8,6 ay idi. Hastaların %27,1'inde (n=16) tedavinin seyrinde tedavisiz komplet remisyona, %59,3'ünde (n=35) tedavili komplet remisyona ulaşılmış idi.

Çalışmanın sonunda hastaların son durumu değerlendirildiğinde aktif hastalık %1,7 (n=1), tedavili parsiyel remisyon %15,3 (n=9), tedavili komplet remisyon %6,8 (n=4), tedavisiz komplet remisyon %20,3 (n=12), exitus %55,9 (n=33) hastada gözlemlendi.

Hastaların mortalite oranı ise %55,9 (n=33) olarak belirlendi. Bu hastalardan %57,6'sı (n=19) hafif şiddetli klinik hastalığa, %42,4'ü (n=14) şiddetli klinik hastalığa sahipti. Ölüm anında hastaların %42,4'ü (n=14) aktif hastalık, %36,4'ü (n=12) tedavili parsiyel remisyon, %15,2'si (n=5) tedavili komplet remisyon, %6 (n=2) tedavisiz komplet remisyonda idi. Hastaların tedavi ve takip özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların tedavi ve takip özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s. /n-%
Başlangıç Tedavisi			
Sistemik			16 %27,1
Topikal+Sistemik			3 %5,1
Topikal			40 %67,8
Adjuvan tedavi	(-)		53 %89,8
	(+)		6 %10,2
	<i>Azatiopürin</i>		1 %1,7
	<i>Dapson 100 Mg</i>		1 %1,7
	<i>Doksisiklin 100 Mg</i>		3 %5,1
	<i>Doksisiklin 200 Mg</i>		1 %1,7
Başlangıç steroid dozu (mg)	32,0 - 80,0	60,0	54,9 ± 13,9
Kümülatif steroid dozu (x10 ³ mg)	1,0 ± 10,3	3,4	4,9 ± 3,0
Kontrol altına alınma süresi (gün)	3,0 - 120,0	14,0	17,5 ± 16,4
Konsolidasyon fazının bitmesi (gün)	18,0 - 135,0	30,0	37,7 ± 22,7
Tedavili komplet remisyona ulaşma süresi (ay)	2,0 - 48,0	4,0	5,2 ± 7,6
Relaps varlığı			16 %27,1
Relaps sayısı	1,0 - 3,0	1,0	1,3 ± 0,6
İlk relapsa kadar geçen süre (remisyon) (ay)	4,0 - 23,0	7,0	8,6 ± 4,9
Tedavili komplet remisyona ulaşan hasta			35 %59,3
Tedavisiz komplet remisyona ulaşan hasta			16 %27,1
Exitus			33 %55,9
Exitus anındaki son durum	Aktif hastalık		14 %42,4
	Tedavili parsiyel remisyon		12 %36,4
	Tedavili komplet remisyon		5 %15,2
	Tedavisiz komplet remisyon		2 %6,0

4.5. DOKU EOZİNOFİL DÜZEYİ İLE İLGİLİ İLİŞKİLER

4.5.1. Doku eozinofil düzeyi ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler

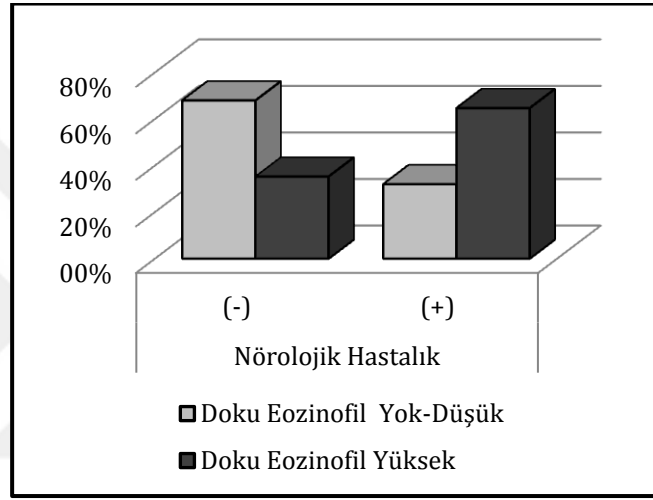
Doku eozinofil düzeyi (0: yok, 1-20: düşük, >20: yüksek) yok/düşük ve yüksek olarak iki grup olarak değerlendirildiğinde her iki grup arasında, yaş, cinsiyet, ilaç ilişkili hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Doku eozinofil düzeyi ile BP'ye eşlik eden komorbiditeler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, doku eozinofil düzeyi yüksek olan grupta, nörolojik hastalık istatistiksel anlamlı olarak daha sık eşlik etmekte idi ($p<0,05$) (Şekil 4).

Doku eozinofil düzeyi ile mukozal tutulum varlığı, baş-boyun bölgesinin ve palmoplantar bölgenin tutulumu ve kaşıntı semptomunun varlığı arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Doku eozinofil düzeyi ile lezyon karakteristikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde enflamatuvar lezyon varlığı doku eozinofil düzeyi yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0,05$).

Doku eozinofil düzeyi ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler Tablo 5’te gösterilmiştir.



Şekil 4: Doku eozinofil düzeyi ile nörolojik hastalık varlığı arasındaki ilişki

Tablo 5: Doku eozinofil düzeyi ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler

		Doku Eozinofil Yok-Düşük		Doku Eozinofil Yüksek		p
		Ort.±s.s. /n-%	Medyan	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	
Yaş		74,3 ± 15,3	78,0	77,1 ± 10,6	80,0	0,684 ^m
Cinsiyet	Kadın	14	%56,0	24	%70,6	0,247 ^{x²}
	Erkek	11	%44,0	10	%29,4	
Komorbidite	(-)	3	%12,0	3	%8,8	0,690 ^{x²}
	(+)	22	%88,0	31	%91,2	
Nörolojik hastalık	(-)	17	%68,0	12	%35,3	0,013 ^{x²}
	(+)	8	%32,0	22	%64,7	
Malignite varlığı	(-)	24	%96,0	32	%94,1	1,000 ^{x²}
	(+)	1	%4,0	2	%5,9	
İlaç ilişkisi	(-)	20	%80,0	29	%85,3	0,592 ^{x²}
	(+)	5	%20,0	5	%14,7	
	<i>Amoksisilin klavulonat</i>	1	%4,0	0	%0,0	
	<i>Gliptin</i>	3	%12,0	5	%14,7	
	<i>Klopidogrel</i>	1	%4,0	0	%0,0	
Tutulan bölgeler	Deri+Mukoza	5	%20,0	7	%20,6	0,956 ^{x²}
	Deri	20	%80,0	27	%79,4	
Baş-Boyun tutulumu	(-)	14	%56,0	14	%41,2	0,260 ^{x²}
	(+)	11	%44,0	20	%58,8	
Palmoplantar tutulum	(-)	17	%68,0	21	%61,8	0,621 ^{x²}
	(+)	8	%32,0	13	%38,2	
Enflamatuvar lezyon varlığı	(-)	6	%24,0	2	%5,9	0,045 ^{x²}
	(+)	19	%76,0	32	%94,1	
Kaşıntı varlığı	(-)	5	%20,0	3	%8,8	0,215 ^{x²}
	(+)	20	%80,0	31	%91,2	

^mMann-whitney u test / ^{x²}Ki-kare test

4.5.2. Doku eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiler

Doku eozinofil düzeyi yüksek olan hastalarda erozyon/bül BPDAI ve ürtiker/eritem BPDAI skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0,05$). Toplam BPDAI skoru istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber doku eozinofil düzeyi yüksek hastalarda anlamlılık sınırına yakın olarak yüksek idi ($p=0,052$).

Doku eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Doku eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiler

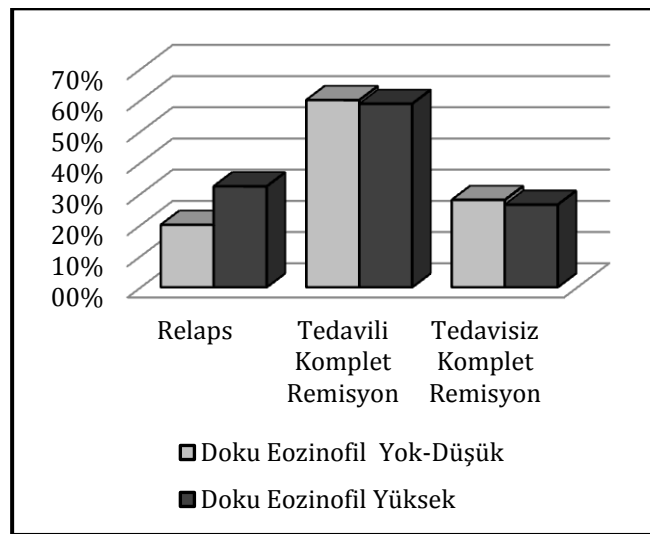
		Doku Eozinofil Yok-Düşük		Doku Eozinofil Yüksek		p
		Ort.±s.s. /n-%	Medyan	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	
Toplam BPDAl	Hafif şiddetli	19	%76,0	19	%55,9	0,111 ^{x²}
	Şiddetli	6	%24,0	15	%44,1	
Toplam BPDAl Skoru		37,1 ± 28,2	26,0	50,0 ± 27,4	49,0	0,052 ^m
Erozyon/Bül BPDAl Skoru		27,4 ± 22,2	20,0	34,3 ± 17,7	33,5	0,047 ^m
Ürtiker/Eritem BPDAl Skoru		8,4 ± 7,8	6,0	15,5 ± 11,2	17,0	0,008 ^m
Mukoza BPDAl Skoru		1,3 ± 2,7	0,0	2,6 ± 6,3	0,0	0,966 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

4.5.3. Doku eozinofil düzeyi ile tedavi ve takip özellikleri arasındaki ilişkiler

Doku eozinofil düzeyi (0: yok, 1-20: düşük, >20: yüksek) yok/düşük ve yüksek olarak iki ayrı grup olarak değerlendirildiğinde; hastalık aktivitesinin kontrol altına alınma süresi, konsolidasyon fazının bitme süresi, tedavili komplet remisyona ulaşma süresi istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$). Hastalığın seyrinde tedavili ve tedavisiz komplet remisyona ulaşılabilme durumu, her iki grupta benzer idi. Relaps sıklığı doku eozinofil düzeyi yüksek olan hasta grubunda daha sık olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu ($p>0,05$) (Şekil 5).

Doku eozinofil düzeyi ile tedavi ve takip özellikleri arasındaki ilişkiler Tablo 7’de gösterilmiştir.



Şekil 5: Doku eozinofil düzeyi ile tedavi yanıt arasındaki ilişkiler

Tablo 7: Doku eozinofil düzeyi ile tedavi ve takip özellikleri arasındaki ilişkiler

	Doku Eozinofil Yok-Düşük		Doku Eozinofil Yüksek		p		
	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	Ort.±s.s. /n-%	Medyan			
Başlangıç Tedavisi							
Sistemik	4	%16,0	12	%35,3	0,085	x ²	
Topikal+Sistemik	1	%4,0	2	%5,9			
Topikal	20	%80,0	20	%58,8			
Adjuvan Tedavi	(-)	21	%84,0	32	%94,1	0,204	x ²
	(+)	4	%16,0	2	%5,9		
	<i>Azatiopürin</i>	1	%4,0	0	%0,0		
	<i>Dapson 100 Mg</i>	0	%0,0	1	%2,9		
	<i>Doksisiklin 100 Mg</i>	3	%12,0	0	%0,0		
<i>Doksisiklin 200 Mg</i>	0	%0,0	1	%2,9			
Başlangıç steroid dozu (mg)	54,4 ± 18,9	60,0	55,1 ± 12,6	60,0	0,876	m	
Kümülatif steroid dozu (x10 ³ mg)	6,1 ± 3,4	6,3	4,4 ± 2,9	3,3	0,267	m	
Kontrol altına alınma süresi (gün)	20,3 ± 23,7	14,0	15,6 ± 8,5	15,0	0,888	m	
Konsolidasyon fazının bitmesi (gün)	41,6 ± 28,1	29,5	35,2 ± 18,5	30,0	0,609	m	
Tedavili komplet remisyona ulaşma süresi (ay)	6,8 ± 11,6	4,0	4,0 ± 1,4	4,0	0,771	m	
Relaps varlığı	5	%20,0	11	%32,4	0,292	x ²	
Relaps sayısı	1,2 ± 0,4	1,0	1,4 ± 0,7	1,0	0,708	m	
İlk relapsa kadar geçen süre (remisyon) (ay)	7,0 ± 2,9	6,0	9,3 ± 5,5	8,0	0,456	m	
Tedavili komplet remisyona ulaşan hasta	15	%60,0	20	%58,8	0,928	x ²	
Tedavisiz komplet remisyona ulaşan hasta	7	%28,0	9	%26,5	0,896	x ²	
Exitus	11	%44,0	22	%64,7	0,113	x ²	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

4.6. PERİFERİK KAN EOZİNOFİL DÜZEYİ İLE İLGİLİ İLİŞKİLER

4.6.1. Periferik kan eozinofil düzeyi ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler

Periferik kan eozinofil düzeyi (<500 normal, 500-1500: yüksek, >1500 çok yüksek) normal ve yüksek/çok yüksek iki ayrı grup olarak değerlendirildiğinde, periferik eozinofil düzeyi yüksek olan grupta doku eozinofil düzeyinin aksine, nörolojik hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

İlaç ilişkili BP saptanan hastaların tamamında periferik kan eozinofil düzeyi normal olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Periferik kan eozinofil düzeyi yüksek hasta grubunda palmoplantar bölge tutulumu anlamlı olarak daha sık idi ($p<0,05$).

Periferik kan eozinofil düzeyi ile lezyon karakteristikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde doku eozinofil düzeyinin aksine enflamatuvar lezyon varlığı ile periferik kan eozinofil düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Periferik kan eozinofil düzeyi ile demografik ve klinik özellikler ile ilgili ilişkiler Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Periferik kan eozinofil düzeyi ile demografik ve klinik özellikler ile ilgili ilişkiler

		Periferik Kan Eozinofil Normal		Periferik Kan Eozinofil Yüksek		p
		Ort.±s.s. /n-%	Medyan	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	
Yaş		75,3 ± 13,5	77,5	77,2 ± 11,5	81,0	0,526 ^m
Cinsiyet	Kadın	25	%65,8	13	%61,9	0,765 ^{x²}
	Erkek	13	%34,2	8	%38,1	
Komorbidite	(-)	4	%10,5	2	%9,5	0,903 ^{x²}
	(+)	34	%89,5	19	%90,5	
Nörolojik hastalık	(-)	20	%52,6	9	%42,9	0,472 ^{x²}
	(+)	18	%47,4	12	%57,1	
Malignite varlığı	(-)	37	%97,4	19	%90,5	0,286 ^{x²}
	(+)	1	%2,6	2	%9,5	
İlaç ilişkisi	(-)	28	%73,7	21	%100,0	0,010 ^{x²}
	(+)	10	%26,3	0	%0,0	
	<i>Amoksisilin klavulonat</i>	1	%2,6	0	%0,0	
	<i>Gliptin</i>	8	%21,1	0	%0,0	
	<i>Klopidogrel</i>	1	%2,6	0	%0,0	
Tutulan bölgeler	Deri+Mukoza	6	%15,8	6	%28,6	0,243 ^{x²}
	Deri	32	%84,2	15	%71,4	
Baş-Boyun tutulumu	(-)	20	%52,6	8	%38,1	0,284 ^{x²}
	(+)	18	%47,4	13	%61,9	
Palmoplantar tutulum	(-)	29	%76,3	9	%42,9	0,010 ^{x²}
	(+)	9	%23,7	12	%57,1	
Enflamatuvar lezyon varlığı	(-)	6	%15,8	2	%9,5	0,501 ^{x²}
	(+)	32	%84,2	19	%90,5	
Kaşıntı varlığı	(-)	7	%18,4	1	%4,8	0,142 ^{x²}
	(+)	31	%81,6	20	%95,2	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

4.6.2. Periferik kan eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişki

Periferik kan eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; periferik kan eozinofil düzeyi yüksek olan hasta grubunda toplam BPDAI, erozyon/bül BPDAI, ürtiker/eritem BPDAI, mukoza BPDAI skorları daha yüksek olarak saptandı. Bu grupta toplam BPDAI ve erozyon/bül BPDAI skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Periferik kan eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiler

		Periferik Kan Eozinofil Normal		Periferik Kan Eozinofil Yüksek		P
		Ort.±s.s. /n-%	Medyan	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	
Toplam BPDAI	Hafif şiddetli	28	%73,7	10	%47,6	0,045 ^{x²}
	Şiddetli	10	%26,3	11	%52,4	
Toplam BPDAI skoru		36,2 ± 21,7	30,5	59,7 ± 32,8	59,0	0,008 ^m
Erozyon/Bül BPDAI skoru		26,6 ± 17,1	21,0	40,0 ± 21,9	40,0	0,020 ^m
Ürtiker/Eritem BPDAI skoru		10,4 ± 8,2	8,5	16,4 ± 13,0	16,0	0,082 ^m
Mukoza BPDAI skoru		1,4 ± 3,4	0,0	3,2 ± 7,3	0,0	0,354 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

4.6.3. Periferik kan eozinofil düzeyi ile tedavi ve takip özellikleri arasındaki ilişkiler

Periferik kan eozinofil düzeyi yüksek olan hasta grubunda hastalık aktivitesinin kontrol altına alınma süresi, konsolidasyon fazının bitme süresi, tedavili komplet remisyona ulaşma süresi doku eozinofil düzeyi ile benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$).

Periferik kan eozinofil düzeyi ile relaps sıklığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Periferik kan eozinofil düzeyi ile tedavi ve takip özellikleri arasındaki ilişkiler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Periferik kan eozinofil düzeyi ile tedavi ve takip özellikleri arasındaki ilişkiler

	Periferik Kan Eozinofil Normal		Periferik Kan Eozinofil Yüksek		p
	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	
Başlangıç Tedavisi					
Sistemik	7	%18,4	9	%42,9	0,060 ^{x²}
Sistemik+Topikal	2	%5,3	1	%4,8	
Topikal	29	%76,3	11	%52,4	
Adjuvan tedavi (-)	34	%89,5	19	%90,5	0,903 ^{x²}
(+)	4	%10,5	2	%9,5	
<i>Azatiopürin</i>	0	%0,0	1	%4,8	
<i>Dapson 100 Mg</i>	0	%0,0	1	%4,8	
<i>Doksisiklin 100 Mg</i>	3	%7,9	0	%0,0	
<i>Doksisiklin 200 Mg</i>	1	%2,6	0	%0,0	
Başlangıç steroid dozu (mg)	51,6 ± 16,3	60,0	58,0 ± 11,4	60,0	0,293 ^m
Kümülatif steroid dozu (x10 ³ mg)	4,8 ± 2,9	3,4	4,9 ± 3,3	4,4	0,806 ^m
Kontrol altına alınma süresi (gün)	18,2 ± 19,4	14,0	16,3 ± 9,7	13,0	0,822 ^m
Konsolidasyon fazının bitmesi (gün)	40,8 ± 26,3	30,0	32,4 ± 13,9	27,0	0,242 ^m
Tedavili komplet remisyona ulaşma süresi (ay)	5,6 ± 9,1	4,0	4,4 ± 2,2	4,0	0,756 ^m
Relaps varlığı	12	%31,6	4	%19,0	0,300 ^{x²}
Relaps sayısı	1,3 ± 0,7	1,0	1,3 ± 0,5	1,0	0,936 ^m
İlk relapsa kadar geçen süre (remisyon) (ay)	8,2 ± 5,3	6,0	9,8 ± 3,8	9,0	0,243 ^m
Tedavili komplet remisyona ulaşan hasta	24	%63,2	11	%52,4	0,420 ^{x²}
Tedavisiz komplet remisyona ulaşan hasta	10	%26,3	6	%28,6	0,852 ^{x²}
Exitus	19	%50,0	14	%66,7	0,217 ^{x²}

4.7. DOKU EOZİNOFİL SAYI VE DÜZEYİ İLE PERİFERİK KAN EOZİNOFİL SAYI VE DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Periferik kan eozinofil düzeyi normal ve yüksek olan grup arasında doku eozinofil düzeyi açısından anlamlı ($p>0,05$) farklılık saptanmadı (Tablo 11). Spearman korelasyon analizine göre periferik kan eozinofil sayısı ile doku eozinofil sayısı arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 11: Periferik kan eozinofil sayı ve düzeyi ile doku eozinofil sayı ve düzeyi arasındaki ilişkiler

	Periferik Kan Eozinofil Normal		Periferik Kan Eozinofil Yüksek		p
	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	
Doku Eozinofil Sayısı	28,2 ± 25,7	23,5	47,9 ± 49,7	25,0	0,223 ^m
Doku Eozinofil Düzeyi					
Yok	1	%2,6	0	%0,0	
Düşük	17	%44,7	7	%33,3	0,296 ^{x²}
Yüksek	20	%52,6	14	%66,7	
Periferik Kan Eozinofil Sayısı	153 ± 140	105	2017 ± 2298	1160	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Tablo 12: Hastalık şiddet parametrelerinin korelasyonu

	Doku Eozinofil Sayısı		Periferik Kan Eozinofil Sayısı	
	r	p	r	p
Periferik kan eozinofil sayısı	0,204	0,121		
Toplam BPDAI skoru	0,265	0,049	0,328	0,011
Erozyon/Bül BPDAI skoru	0,229	0,081	0,231	0,078
Ürtiker/Eritem BPDAI skoru	0,335	0,009	0,281	0,031
Mukoza BPDAI skoru	-0,010	0,943	0,127	0,340
Anti BP180 Seviyesi	0,007	0,977	0,274	0,242

Spearman Korelasyon

4.8. HASTALIK ŞİDDET PARAMETRELERİNİN KORELASYONU

Doku eozinofil sayısı ve periferik kan eozinofil sayısı ile toplam BPDAI skoru ve ürtiker/eritem BPDAI skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 12).

Doku eozinofil sayısı ve periferik kan eozinofil sayısı ile erozyon/bül BPDAI skoru, mukoza BPDAI skoru, anti-BP180 seviyesi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

4.9. MORTALİTE RİSK FAKTÖRLERİ

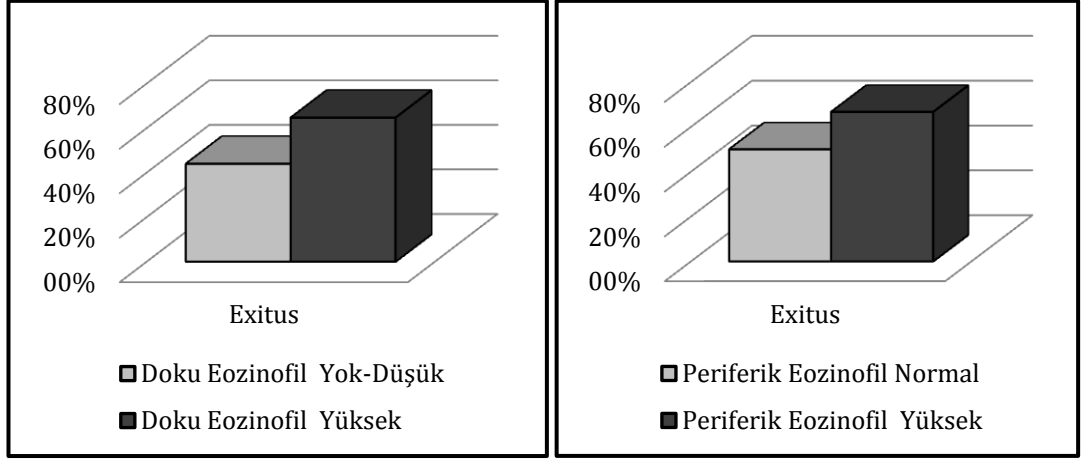
Çalışmamızda ileri yaş, kadın ve nörolojik hastalığı olan BP hastalarında mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0,05$). Mortalite ile klinik hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; exitus olan hastalarda toplam BPDAI, erozyon/bül BPDAI, ürtiker/eritem BPDAI, mukoza BPDAI skorları daha yüksek olarak saptandı. Bu hastalarda toplam BPDAI ve erozyon/bül BPDAI skorları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,05$).

Çalışmamızda malignitesi olan hastaların tümünün exitus olduğu saptandı; ancak malignitesi olmayan hastalar ile beraber değerlendirildiğinde mortalite risk faktörü olarak görülmedi. Exitus olan hastalar ile yaşayan hastalarda mukozal tutulum, baş-boyun bölgesi, palmoplantar bölge tutulumu, enflamatuvar lezyon ve kaşıntı varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p>0,05$).

Mortalite doku eozinofil düzeyi yüksek olan grupta ve periferik kan eozinofil düzeyi yüksek olan grupta daha sık idi. Doku eozinofil düzeyi yüksek olan grupta mortalite %64,7, doku eozinofil düzeyi düşük olan grupta mortalite %44 olup, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Periferik eozinofil düzeyi yüksek olan grupta mortalite %66,7, periferik eozinofil düzeyi düşük olan grupta mortalite %50 olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 6).

Mortalite olan grupta tedavili ve tedavisiz komplet remisyon oranı, yaşayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Her iki grup arasında sistemik veya topikal steroid kullanımı arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Mortalite ile ilişkili özellikler Tablo 13'de verilmiştir.



Şekil 6: Periferik kan eozinofil düzeyi ve doku eozinofil düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki

Tablo 13: Mortalite ile ilişkili özellikler

	Yaşiyor		Exitus		P
	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	
Yaş	69,3 ± 15,1	72,5	81,2 ± 7,3	82,0	0,000 ^m
Cinsiyet	Kadın	13 %38,2	25 %75,8		0,040 ^{x²}
	Erkek	13 %38,2	8 %24,2		
Komorbidite	(-)	3 %8,8	3 %9,1		0,757 ^{x²}
	(+)	23 %67,6	30 %90,9		
Nörolojik hastalık	(-)	20 %58,8	9 %27,3		0,000 ^{x²}
	(+)	6 %17,6	24 %72,7		
Malignite varlığı	(-)	26 %76,5	30 %90,9		0,248 ^{x²}
	(+)	0 %0,0	3 %9,1		
Doku eozinofil sayısı	31,1 ± 39,3	8,5	38,4 ± 35,2	28,0	0,059 ^m
Doku eozinofil düzeyi					
Yok	1 %3,8		0 %0,0		
Düşük	13 %38,2		11 %33,3		
Yüksek	12 %35,3		22 %66,7		^{x²}
Periferik kan eozinofil sayısı	1050 ± 2296	214	632 ± 771	347	0,951 ^m
Periferik kan eozinofil düzeyi					
Normal	19 %73,1		19 %57,6		
Yüksek	3 %11,5		9 %27,3		
Çok Yüksek	4 %15,4		5 %15,2		
Toplam BPDAI	Hafif şiddetli	19 %55,9	19 %57,6		
	Şiddetli	7 %20,6	14 %42,4		0,217 ^{x²}
Toplam BPDAI skoru	38,7 ± 32,3	26,0	49,1 ± 24,2	46,0	0,043 ^m
Erozyon/Bül BPDAI skoru	26,8 ± 21,2	19,0	34,9 ± 18,3	39,0	0,038 ^m
Ürtiker/Eritem BPDAI skoru	10,4 ± 11,0	7,5	14,2 ± 9,9	15,0	0,081 ^m
Mukoza BPDAI skoru	1,5 ± 3,7	0,0	2,5 ± 6,0	0,0	0,591 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda doku eozinofil düzeyi yüksek olan grupta BP'ye nörolojik hastalıkların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık eşlik etmekte olduğu saptandı. Doku eozinofil düzeyi yüksek olan hastalarda, hastalık klinik şiddet skorları yüksek saptanmış olup, bu hasta grubunda ürtiker ve eritem gibi enflamatuvar lezyonların daha sık olduğu gözlemlendi. Doku eozinofil sayısı ve periferik kan eozinofil sayısının toplam BPDAI ve ürtiker/eritem BPDAI skoru ile korele olduğu tespit edildi. Doku eozinofil düzeyi yüksek ve düşük olan grup arasında tedavi yanıtları açısından anlamlı fark saptanmadı. Doku eozinofil düzeyi yüksek olan grupta mortalite daha sık olup bu iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Büllöz pemfigoid sıklıkla ileri yaşlı hastalarda, hafif kadın baskınlığında görülen ve klinik olarak ciltte eritemli zeminde gergin büller ile karakterize olan otoimmün subepidermal büllöz bir hastalıktır. Mukozal tutulum hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir (15, 47). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olacak şekilde hastalık kadın hastalarda 1,8 kat daha sık olup, mukozal lezyon %20,3 hastada gözlemlendi.

Büllöz pemfigoid histopatolojik incelemesinde tipik olarak eozinofil infiltrasyonunun eşlik ettiği subepidermal ayrışma gözlenmektedir (58, 59). Literatürde subepidermal büllü hastalıkların histopatolojisi ile ilgili yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada BP hastalarının %80'inde dermal eozinofilik infiltrasyon gözlenmiştir (73). Borrego ve ark. BP'de doku, bül sıvısı ve serumda eozinofil granül proteinleri üzerine yaptıkları bir çalışmada hastalarının tamamında sıklıkla bül kenarlarında olmak üzere en az bir eozinofil granül proteininin depolandığını göstermişler (5). Çalışmamızda da hastaların %98,3'ünde dermal eozinofil infiltrasyonu saptanmış olup, histopatoloji preparatlarında tüm kesitlerde eozinofillerin en yoğun olduğu alanlardaki eozinofiller x400 büyütmede sayılmış ve dermiste bir büyük büyütme alanında ortalama 35.2 ± 36.9 eozinofil gözlemlendi. Doku eozinofil düzeyi (0: yok, 1-20: düşük, >20: yüksek) değerlendirildiğinde hastaların %57,6'sında yüksek eozinofilik infiltrasyon olduğu saptandı. Japonya'dan yapılmış bir çalışmada BP histopatolojisinde x400 büyütmede bir görüş alanındaki hücre

infiltrasyonu sayılmış olup, ortalama $86,1 \pm 71,2$ eozinofil gözleendiği belirtilmiştir (10). Bu veriler BP etiyopatogenezindeki eozinofillerin rolünü desteklemektedir.

Periferik eozinofil sayısının BP hastalarında aktivite göstergesi olabileceğini vurgulayan 43 BP hastasına ait bir çalışmada hastaların periferik kan eozinofil sayı ortalamasının 1403 ± 570 olduğu ve bu hastaların %62'sinde $>400/\text{mm}^3$ eozinofil görüldüğü belirtilmiştir (11). Çalışmamızda hastaların periferik kan eozinofil sayısı ortalama $816.2 \pm 1625.7/\text{mm}^3$ olup, periferik kan eozinofil düzeyi (<500 normal, 500-1500 yüksek, >1500 çok yüksek olarak değerlendirildiğinde) %35,6 hastada yüksek/çok yüksek olduğu gözleendi.

Yapılan çalışmalarda BP hastalığında anti-BP180 IgG ve IgE seviyesinin, periferik kan eozinofil düzeyinin, bazı serum ve bül sıvısı eozinofil granül düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (7-9, 11, 25, 74, 75). Ancak literatürde doku eozinofil düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren ve klinik farklılıkları inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bernard ve ark. periferik eozinofil yüksek olan BP hastalarında daha yaygın hastalık görüldüğünü, günlük çıkan bül sayısının daha fazla olduğunu ve bu nedenle periferik eozinofil sayısının hastalarda aktivite göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmişler ancak doku eozinofil düzeyini değerlendirmemişlerdir (11). Periferik eozinofil düzeyi ve BP klinik seyri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada periferik eozinofili olan hastalarda artmış mortalite saptanmış olup bulguların doku eozinofilisi ile ilişkisi incelenmemiştir (6). Periferik kandan dokuya eozinofil göçünde eotaksin ve İL-5'in rolü bilinmektedir. Literatürde Japonya'dan yapılmış bir çalışmada BP'de bül sıvısında eotaksin ve İL-5 artışı olduğu, eotaksin seviyesinin ise dermisteki eozinofil infiltrasyonu ile korelasyon gösterdiği ve eotaksin ve İL-5 salınımının inhibisyonu ile BP'de enflamasyonun ve bül oluşumunun iyileştirilebileceği bildirilmiştir ancak bu bulguların hastalık aktivite ve şiddeti ile ilişkisi değerlendirilmemiştir (10). Başta ECP olmak üzere bazı eozinofilik granüllerin de BP'de bül ve serum sıvısındaki artışının hastalık aktivitesi ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur ancak bu araştırmalarda da bu sonuçların doku eozinofil düzeyi ile ilişkisine bakılmamıştır (7-9, 74). Çalışmamız literatürde doku eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma

olması ve diğer çalışmalardan farklı olarak periferik kan eozinofil sayısı ile doku eozinofil sayısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda BP hastalığında hastalık klinik şiddeti skorlaması için BPDAI kullanıldı (1). Buna göre hem doku eozinofil düzeyi yüksek olan hastalarda hem de periferik kan eozinofil düzeyi yüksek hastalarda tüm BPDAI skorları (toplam BPDAI, erozyon/bül BPDAI, ürtiker/eritem BPDAI, mukoza BPDAI) daha yüksek saptanmış olup hem toplam BPDAI skoru hem de ürtiker/eritem BPDAI skorunun doku eozinofil sayısı ve periferik kan eozinofil sayısı ile korele olduğu gözlemlendi. Eozinofillerin BP patogenezinde sahip oldukları granüller ile doku hasarına sebep olarak ve ayrıca salgıladıkları çeşitli mediatörler ile enflamasyonu uyararak etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda doku ve periferik kanda eozinofil yüksekliği ile hastalığın klinik şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte tüm BPDAI skorlarında yükseklik saptanmakla beraber istatistiksel anlamlı olarak ürtiker/eritem skorunun doku ve periferik kan eozinofil sayısı ile korelasyon göstermesi, eozinofillerin hastalığın patogenezinde enflamasyon basamağında daha baskın rol oynadığını düşündürmektedir.

Periferik eozinofil düzeyi ile hastalığın klinik karakteristik özelliklerinin ilişkisini değerlendiren bir çalışmada periferik eozinofilisi olmayan hastalarda baş-boyun tutulumunun daha sık olduğu ve periferik eozinofilisi olan hastalarda palmoplantar tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir (6). Çalışmamızda bu çalışmayı destekleyecek şekilde periferik eozinofil düzeyi yüksek olan hastalarda palmoplantar lezyonların istatistiksel anlamlı olarak daha sık görüldüğü gözlemlendi ancak doku eozinofil düzeyi yüksek olan ve olmayan grup arasında palmoplantar tutulum açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Doku ve periferik kan eozinofil düzeyi baş-boyun tutulumu, mukozal lezyon varlığı ile ilişkisiz saptandı.

Van Beek ve ark. periferik kan eozinofil sayısı ile erozyon ve büllerle seyreden klasik BP fenotipini ilişkili bulurken, ürtiker ve eritemli lezyonlar ile herhangi bir ilişki saptamamışlardır (25). Çalışmamızda ise bu çalışma ile benzer şekilde periferik kan eozinofil düzeyi yüksek olan ve olmayan hastaları karşılaştırdığımızda enflamatuvar lezyonlar açısından anlamlı farklılık

saptanmazken, doku eozinofil düzeyi yüksek hasta grubunda enflamatuvar lezyonların varlığı anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda doku eozinofil sayısı ile periferik kan eozinofil sayısı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Gerek bu durum gerek ise doku ve periferik kan eozinofil yüksekliğinin farklı klinik özellikler sergilemeleri, kandan dokuya eozinofillerin geçişinde BP patogenezinde rol oynayan farklı faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu durum hastalar arasındaki morfolojik farklılıkları da açıklayabilir.

Eozinofiller BP’de sık görülen pruritus ile de ilişkilendirilmektedir. İL-31’in BP’deki pruritusta etkili olduğu düşünülmektedir ve İL-31 salınımında eozinofiller önemli rol oynamaktadır (30). Çalışmamızda hastaların %86,4’ünde baskın semptom pruritus olarak saptandı. Ancak gerek periferik eozinofil düzeyi normal ve yüksek olan grupta gerek ise doku eozinofil düzeyi yüksek olan ve olmayan grupta pruritus varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu durum BP’de kaşıntı semptomunun oluşumunda eozinofillerin dışında farklı mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir.

Büllöz pemfigoid en sık nörolojik hastalıklar ile ilişkilidir (31). Gambichler ve ark. 161 BP hastasında nörolojik hastalık varlığı üzerine yaptıkları bir çalışmada hastaların %52,8’inde en az bir nörolojik hastalık olduğunu saptamışlar ve periferik kan eozinofil düzeyi yüksek olan hastalarda BP’de nörolojik hastalığın daha sık görüldüğünü ve hastalık şiddetini değerlendirmemiş olmakla beraber hastalık şiddeti yüksek hastalarda nörolojik tutulumun daha sık olabileceğini belirtmişlerdir (34). Çalışmamızda sıklık olarak benzer şekilde %50,8 hastada nörolojik hastalık saptandı ancak periferik kan eozinofil düzeyi ile nörolojik hastalık varlığı arasında anlamlı fark gözlenmedi. Ancak BP’de doku eozinofil düzeyi yüksek hastalarda istatistiksel anlamlı olarak nörolojik hastalığın daha sık eşlik ettiği belirlendi ve nörolojik hastalığı olan ve olmayan hastaların klinik şiddetleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Literatürde eozinofil yüksekliği ile nörolojik, psikiyatrik, aterosklerotik hastalık varlığı arasında moleküler düzeyde bir ilişki olup olmadığını araştıran birkaç çalışma mevcuttur (76-80). Eozinofillere yönelik bir kemokin olan eotaksinın nöral progenitör hücreleri ve astrositleri etkileyerek nörodejeneratif etkiye sahip olduğu,

psikiyatrik hastalıklarda arttığı ve psikopatolojik ve kognitif hastalıkların şiddeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (76, 80). Ayrıca eozinofillerin, ECP üzerinden serebellumdaki granüler hücreler ve astrositlerde apoptozisi uyardığı ve bu şekilde başta serebrovasküler hastalıklar olmak üzere nörodejeneratif hastalıklara sebep olabileceği düşünülmektedir (78). Serebrovasküler hastalıklar sıklıkla ateroskleroz kaynaklıdır. Ateroskleroz ile eozinofil ilişkisi değerlendirildiğinde karotis plaklarında ECP yüksek hastalarda iskemik inme ihtimalinin ECP düşük hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (79). ECP'nin ateroskleroz üzerindeki rolü tartışmalı olmakla beraber eozinofillerin endotelial adhezyon molekülleri ile etkileşerek degranüle oldukları ve vasküler enflamasyonu tetikledikleri düşünülmektedir. Ayrıca ECP'nin protrombotik etkisi olduğu ve koagülasyon zamanını kısalttığı saptanmıştır (77, 81). Çalışmamızda eozinofil granül mediyatörleri veya eotaksin bakılmamış olmakla beraber BP'de bu maddelerin serum seviyesinin yükseldiği ve doku eozinofil seviyesi ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (10). Bu durum çalışmamızda BP hastalarında doku eozinofil düzeyi yüksek olan grupta nörolojik hastalıkların neden daha sık görüldüğünü açıklayabilir. Çalışmamız eozinofillerin BP ve nörolojik hastalıkların patogenezinde ortak role sahip olabileceğini göstermekle beraber bu ilişkinin kanıtlanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlaç ilişkili BP son yıllarda sıklıkla DPP-IV inhibitörleri ile bildirilmekte olup, etyolojide antibiyotikler, antipsikotikler, diüretikler, antihipertansifler gibi birçok ilaç sorumlu tutulmaktadır (52). Çalışmamızda hastaların %16,9'unda ilaç ilişkili hastalık saptanmış olup en sık bir DPP-IV inhibitörü olan gliptinler tespit edildi. Literatürde DPP-IV inhibitörü ilişkili BP'nin klasik BP'den farklı bir mekanizma ile oluştuğu, DPP-IV inhibitörü ile oluşmayan hastalar ile karşılaştırıldığında periferik kandaki eozinofil farkı olmamakla birlikte, doku eozinofil infiltrasyonunun daha düşük olduğu bildirilmiştir (51, 53). Çalışmamızda ise ilaç ilişkili BP'nin doku eozinofil düzeyi ile anlamlı ilişkisinin olmadığı ancak ilaç ilişkili BP olan hastaların tamamında periferik kan eozinofil düzeyinin normal olup bu durumun istatistiksel anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,05$). Bu çelişkili sonuçlar ilaç ilişkili hasta sayımızın azlığından kaynaklanabileceği gibi ilaç ilişkili BP'nin patogenezinde farklı

mekanizmaların olduğunu ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu da düşündürmektedir.

Büllöz pemfigoid hastalığında yıllık mortalite oranları %6-41 arasında bildirilmektedir (68, 69). Çalışmamızda ortalama 20 ay takip süresince genel mortalite %55,9 olarak saptandı. Mortalite risk faktörleri literatürde ileri yaş, anti-BP180 IgG düzeyi, topikal tedavi yerine sistemik ve yüksek doz steroid tedavi kullanılması, eşlik eden nörolojik hastalık varlığı olarak bildirilmiştir (70, 71). Fransadan yapılmış bir çalışmada genel durum bozukluğu olan hastalarda, kadın cinsiyette, >86 yaş hastalarda ve yaygın hastalığı olan kişilerde mortalitenin daha sık olduğu saptanmıştır (69). Çalışmamızda da bu çalışma ile benzer şekilde ileri yaş, kadın cinsiyet ve nörolojik hastalığı olanlarda mortalite istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı. Ayrıca mortalite ile klinik hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; exitus olan hastalarda toplam BPDAI, erozyon/bül BPDAI, ürtiker/eritem BPDAI, mukoza BPDAI skorları daha yüksek olarak saptandı. Bu hastalarda toplam BPDAI ve erozyon/bül BPDAI skorları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada periferik eozinofil sayısı normalden yüksek olan hastalarda surveyin düşük olduğu ve periferik eozinofilinin mortalite göstergesi olabileceği de bildirilmiştir (6). Çalışmamızda da mortalite periferik kan ve doku eozinofil düzeyi yüksek olan hasta gruplarında istatistiksel anlamlı fark olmamakla beraber daha yüksek saptandı. ($p>0,05$). ECP'nin koroner arterlerde ateroskleroz üzerinde etkili olduğu ve koroner darlığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır ve koroner arter hastalığının bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (82). Ayrıca dokuda aterosklerotik plaklarda eotaksin mRNA düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (76). BP'de mortalitenin sıklıkla sepsis ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle olduğu bilinmektedir. Bu durum BP'de doku ve periferik kanda eozinofil yüksekliği ile açıklanabilir.

Son yıllarda özellikle eozinofilik hastalıkların tedavisinde anti-İL-5 monoklonal antikoları (mepolizumab and reslizumab) ve İL-5 reseptör antagonistleri (benralizumab) üzerinde çalışılmaktadır (83). BP hastalarında da gelecekte eozinofillerin hedeflenmesinin alternatif bir tedavi seçeneği olarak

görülebileceği belirtilmektedir ancak bu konuda devam eden klinik çalışmalar olmakla beraber, tamamlanan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (84, 85). Doku ve periferik kan eozinofil düzeyinin tespiti bu ajanların tedaviye yanıtını etkileyebilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak planlanmasıdır. Bu nedenle hastalık şiddetinin hesaplanmasında hastalara ait fotoğraflar kullanıldı. Hastalık şiddeti hastalara ait bilgisi olmayan iki ayrı gözlemci tarafından değerlendirilerek bireysel farklılıklar önlenmeye çalışıldı. Çalışmamızın bir diğer eksikliği doku eozinofil sayısının hastalardan alınan 4 mm'lik tek punch biyopsi ile değerlendirilmiş olmasıdır. Ancak çalışmamızda tanı için alınan punch biyopsi örneği, zemindeki inflamatuvar lezyonun en belirgin olduğu bölge kenarından alındığından, hastalığın şiddetini uygun şekilde yansıttığı düşünülebilir. Bunun yanında çalışmamız retrospektif planlandığından ve hastalığın seyrinde biyopsi tekrarı yapılmadığından doku eozinofil sayısının tedavi ile nasıl değiştiği bilinmemektedir.

Çalışmamız literatürde doku eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiyi ve klinik farklılıkları gösteren ilk çalışma olması açısından önemlidir. Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak periferik kan eozinofil sayısı ile doku eozinofil sayısı arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Ancak çalışmamızda aktive olmuş eozinofilleri gösteren bir belirteç (ECP, majör basic protein, CCL26 vb) kullanılmamış olması çalışmamızın eksikliğidir.

Sonuç olarak BP hastalarında tanı anında doku eozinofil düzeyinin ölçülmesi hastalığın klinik şiddetinin tespitinde ve eşlik eden komorbiditelerin öngörülmesi açısından anlamlıdır. Çalışmamız eozinofillerin BP patogenezindeki yeri ve önemini desteklemiştir. Eozinofil yoğunluğu ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişkinin tespiti eozinofillerin BP ve nörolojik hastalıkların patogenezinde ortak role sahip olabileceğini göstermektedir. Bu konu ileri çalışmalar ile desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda BP'de doku eozinofil düzeyi yüksek hastalarda nörolojik hastalık daha sık eşlik etmektedir. Bu sonuç eozinofillerin BP ve nörolojik hastalıkların patogenezinde ortak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Çalışmamız literatürde BP hastalarında doku eozinofil düzeyi ile hastalık klinik şiddeti arasındaki ilişkiyi ve klinik farklılıkları gösteren ilk çalışma olması açısından ve diğer çalışmalardan farklı olarak periferik kan eozinofil düzeyi ile doku eozinofil düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğinden önemlidir.
- Çalışmamızda doku eozinofil sayısı ile periferik kan eozinofil sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır, bu durum kandan dokuya eozinofillerin geçişinde BP patogenezinde rol oynayan farklı faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir.
- Hem doku eozinofil düzeyi yüksek olan hastalarda hem de periferik kan eozinofil düzeyi yüksek hastalarda tüm BP şiddet skorları yüksek saptanmıştır. Bu durum BP patogenezinde eozinofillerin rolünü desteklemektedir.
- Toplam BPDAl skoru ve ürtiker/eritem BPDAl skorunun doku eozinofil sayısı ve periferik kan eozinofil sayısı ile korele olduğu ve doku eozinofil düzeyi yüksek hastalarda enflamatuvar lezyonların daha sık olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç eozinofillerin hastalığın patogenezinde enflamasyon basamağında daha baskın rol oynadığını düşündürmektedir.
- Çalışmamızda mortalite periferik kan eozinofil düzeyi yüksek olan hasta grubunda ve doku eozinofil düzeyi yüksek olan hasta grubunda istatistiksel anlamlı fark olmamakla beraber daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç doku ve periferik kan eozinofil sayısının mortalite göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir, bu konuda geniş serili, uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):479-85.
2. 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(6):1200-14.
3. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet.* 2013;381(9863):320-32.
4. Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic Skin Diseases: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(2):189-213.
5. Borrego L, Maynard B, Peterson EA, George T, Iglesias L, Peters MS, et al. Deposition of eosinophil granule proteins precedes blister formation in bullous pemphigoid. Comparison with neutrophil and mast cell granule proteins. *Am J Pathol.* 1996;148(3):897-909.
6. Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1141-7.
7. Giusti D, Gatouillat G, Le Jan S, Plee J, Bernard P, Antonicelli F, et al. Eosinophil Cationic Protein (ECP), a predictive marker of bullous pemphigoid severity and outcome. *Sci Rep.* 2017;7(1):4833.
8. D'Auria L, Pietravalle M, Mastroianni A, Ferraro C, Mussi A, Bonifati C, et al. IL-5 levels in the serum and blister fluid of patients with bullous pemphigoid: correlations with eosinophil cationic protein, RANTES, IgE and disease severity. *Arch Dermatol Res.* 1998;290(1-2):25-7.
9. Shrikhande M, Hunziker T, Braathen LR, Pichler WJ, Dahinden CA, Yawalkar N. Increased coexpression of eotaxin and interleukin 5 in bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2000;80(4):277-80.
10. Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Toyama K, Hattori N, Okochi H, et al. Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid: correlation with tissue eosinophilia. *Br J Dermatol.* 2000;143(1):112-6.
11. Bernard P, Venot J, Constant F, Bonnetblanc JM. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(4):879-81.
12. Ujiie H, Nishie W, Shimizu H. Pathogenesis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):439-46, ix.
13. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL, Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *Jama.* 1967;200(9):751-6.
14. Zaraa I, Kerkeni N, Ishak F, Zribi H, El Euch D, Mokni M, et al. Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: an 11-year study and a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2011;50(8):939-44.
15. Alpsyoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(4):291-8.
16. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *Bmj.* 2008;337:a180.
17. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol.* 2010;49(7):768-74.
18. Wertenteil S, Garg A, Strunk A, Alloo A. Prevalence estimates for pemphigoid in the United States: A sex-adjusted and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(3):655-9.
19. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33(1-2):67-77.
20. Sitaru C, Schmidt E, Petermann S, Munteanu LS, Brocker EB, Zillikens D. Autoantibodies to bullous pemphigoid antigen 180 induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *J Invest Dermatol.* 2002;118(4):664-71.
21. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1159-66.

22. Arakawa M, Dainichi T, Ishii N, Hamada T, Karashima T, Nakama T, et al. Lesional Th17 cells and regulatory T cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol*. 2011;20(12):1022-4.
23. Schmidt E, Obe K, Brocker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2000;136(2):174-8.
24. Amber KT, Zikry J, Hertl M. A multi-hit hypothesis of bullous pemphigoid and associated neurological disease: Is HLA-DQB1*03:01, a potential link between immune privileged antigen exposure and epitope spreading? *Hla*. 2017;89(3):127-34.
25. van Beek N, Luttmann N, Huebner F, Recke A, Karl I, Schulze FS, et al. Correlation of Serum Levels of IgE Autoantibodies Against BP180 With Bullous Pemphigoid Disease Activity. *JAMA Dermatol*. 2017;153(1):30-8.
26. Olasz EB, Yancey KB. Bullous pemphigoid and related subepidermal autoimmune blistering diseases. *Curr Dir Autoimmun*. 2008;10:141-66.
27. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2006;41(1):21-30.
28. Chen R, Fairley JA, Zhao ML, Giudice GJ, Zillikens D, Diaz LA, et al. Macrophages, but not T and B lymphocytes, are critical for subepidermal blister formation in experimental bullous pemphigoid: macrophage-mediated neutrophil infiltration depends on mast cell activation. *J Immunol*. 2002;169(7):3987-92.
29. Iwata H, Kamio N, Aoyama Y, Yamamoto Y, Hirako Y, Owaribe K, et al. IgG from patients with bullous pemphigoid depletes cultured keratinocytes of the 180-kDa bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen) and weakens cell attachment. *J Invest Dermatol*. 2009;129(4):919-26.
30. Rudrich U, Gehring M, Papakonstantinou E, Illerhaus A, Engmann J, Kapp A, et al. Eosinophils are a Major Source of Interleukin-31 in Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(8):766-71.
31. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):513-28.
32. 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(6):1191-7.
33. Seppanen A, Autio-Harmanen H, Alafuzoff I, Sarkioja T, Veijola J, Hurskainen T, et al. Collagen XVII is expressed in human CNS neurons. *Matrix Biol*. 2006;25(3):185-8.
34. Gambichler T, Segert H, Hoxtermann S, Schmitz L, Altmeyer P, Teegen B. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: clinical and experimental investigations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1758-62.
35. Bagci IS, Horvath ON, Ruzicka T, Sardy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):445-55.
36. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M, et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):691-9.
37. Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, Bonanni E, Venegoni L, Berti E, et al. Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophils, and local and systemic implications. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):266-72.
38. Rifaioğlu EN, Sen BB, Ekiz O, Dogramaci AC. Mean platelet volume and eosinophilia relationship in patients with bullous pemphigoid. *Platelets*. 2014;25(4):264-7.
39. 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(3):593-9.
40. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(2):217-32, v.
41. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):438-45.
42. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):26-51.
43. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):3-16.

44. Bakker CV, Terra JB, Pas HH, Jonkman MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. *JAMA Dermatol.* 2013;149(8):950-3.
45. Zhang Y, Luo Y, Han Y, Tian R, Li W, Yao X. Non-bullous lesions as the first manifestation of bullous pemphigoid: A retrospective analysis of 181 cases. *J Dermatol.* 2017;44(7):742-6.
46. Soner U, Murat D, İrfan KT, Şebnem A. Otoimmün Bullöz Hastalıklar, Türk Dermatoloji Derneği Yayınlar no:4. İstanbul: Galenos; 2017. 102 p.
47. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2):133-46.
48. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9):1133-40.
49. Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol.* 2018;57(6):664-9.
50. 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 patients. *J Diabetes Investig.* 2019;10(2):392-8.
51. Chijiwa C, Takeoka S, Kamata M, Tateishi M, Fukaya S, Hayashi K, et al. Decrease in eosinophils infiltrating into the skin of patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related bullous pemphigoid. *J Dermatol.* 2018;45(5):596-9.
52. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol.* 2019;10:1238.
53. Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, et al. Autoantibody Profile Differentiates between Inflammatory and Noninflammatory Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2201-10.
54. Gurel MS, Savas S, Bilgin F, Erdil D, Leblebici C, Sarikaya E. Zosteriform pemphigoid after zoster: Wolf's isotopic response. *Int Wound J.* 2016;13(1):141-2.
55. Chhabra S, Minz RW, Saikia B. Immunofluorescence in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(6):677-91.
56. Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):365-72, vii.
57. Joly P, Courville P, Lok C, Bernard P, Saiag P, Dreno B, et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology.* 2004;208(1):16-20.
58. Machado-Pinto J, McCalmont TH, Golitz LE. Eosinophilic and neutrophilic spongiosis: clues to the diagnosis of immunobullous diseases and other inflammatory disorders. *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15(4):308-16.
59. 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.
60. Elston DM, Stratman EJ, Miller SJ. Skin biopsy: Biopsy issues in specific diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):1-16; quiz 7-8.
61. Yayli S, Pelivani N, Beltraminelli H, Wirthmuller U, Belezny Z, Horn M, et al. Detection of linear IgE deposits in bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid: a useful clue for diagnosis. *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1133-7.
62. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MC. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol.* 2004;151(1):112-8.
63. Zarian H, Saponeri A, Michelotto A, Zattra E, Belloni-Fortina A, Alaibac M. Biochip technology for the serological diagnosis of bullous pemphigoid. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:237802.
64. Feng S, Wu Q, Jin P, Lin L, Zhou W, Sang H, et al. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Int J Dermatol.* 2008;47(3):225-8.
65. Durdu M, Baba M, Seckin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):958-64.
66. Kyriakis KP, Pappas VA, Panteleos DN, Tosca AD. Re-evaluation of the natural course of bullous pemphigoid. A prospective study. *Int J Dermatol.* 1999;38(12):909-13.
67. Swerlick RA, Korman NJ. Bullous pemphigoid: what is the prognosis? *J Invest Dermatol.* 2004;122(5):Xvii-xviii.

68. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol.* 2004;122(5):1091-5.
69. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1998;134(4):465-9.
70. Liu YD, Wang YH, Ye YC, Zhao WL, Li L. Prognostic factors for mortality in patients with bullous pemphigoid: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(5):335-47.
71. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;346(5):321-7.
72. Levy-Sitbon C, Barbe C, Plee J, Goeldel AL, Antonicelli F, Reguiai Z, et al. Assessment of bullous pemphigoid disease area index during treatment: a prospective study of 30 patients. *Dermatology.* 2014;229(2):116-22.
73. BinJadeed HF, Alyousef AM, Alsaif FM, Alhumidi AA, Alotaibi HO. Histologic characterization of cellular infiltration in autoimmune subepidermal bullous diseases in a tertiary hospital in Saudi Arabia. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:187-94.
74. Engmann J, Rudrich U, Behrens G, Papakonstantinou E, Gehring M, Kapp A, et al. Increased Activity and Apoptosis of Eosinophils in Blister Fluids, Skin and Peripheral Blood of Patients with Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(4):464-71.
75. Geng S, Liu Z. Is peripheral eosinophilia associated with the different morphological characteristics of bullous pemphigoid? *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1030.
76. Haley KJ, Lilly CM, Yang JH, Feng Y, Kennedy SP, Turi TG, et al. Overexpression of eotaxin and the CCR3 receptor in human atherosclerosis: using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular inflammation. *Circulation.* 2000;102(18):2185-9.
77. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):474-83.
78. Navarro S, Boix E, Cuchillo CM, Nogues MV. Eosinophil-induced neurotoxicity: the role of eosinophil cationic protein/RNase 3. *J Neuroimmunol.* 2010;227(1-2):60-70.
79. Sundstrom J, Soderholm M, Borne Y, Nilsson J, Persson M, Ostling G, et al. Eosinophil Cationic Protein, Carotid Plaque, and Incidence of Stroke. *Stroke.* 2017;48(10):2686-92.
80. Teixeira AL, Gama CS, Rocha NP, Teixeira MM. Revisiting the Role of Eotaxin-1/CCL11 in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2018;9:241.
81. Venge P, Dahl R, Hallgren R. Enhancement of factor XII dependent reactions by eosinophil cationic protein. *Thromb Res.* 1979;14(4-5):641-9.
82. Xia GL, Wang YK, Huang ZQ. The Correlation of Serum Myeloid-Related Protein-8/14 and Eosinophil Cationic Protein in Patients with Coronary Artery Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4980251.
83. Roufousse F. Targeting the Interleukin-5 Pathway for Treatment of Eosinophilic Conditions Other than Asthma. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:49.
84. Simon D, Borradori L, Simon HU. Eosinophils as putative therapeutic targets in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol.* 2017;26(12):1187-92.
85. Simon D, Yousefi S, Cazzaniga S, Burgler C, Radonjic S, Houriet C, et al. Mepolizumab failed to affect bullous pemphigoid: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 pilot study. *Allergy.* 2019.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Müge Göre Karaali
Doğum yeri ve tarihi: 17.01.1989 Çorlu/Tekirdağ
Uyuşu: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu: Evli
İletişim adresi: mugegore@hotmail.com
Telefon: 05303093328
Yabancı dili: Almanca, İngilizce

II- Eğitimi

2008-2014: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

- Dönem birincisi, AGNO: 3.86

2003-2008: İstanbul Erkek Lisesi

- AGNO:94,59
- ABİTUR: 1,4 (İstanbul Erkek Lisesi 3.'sü)

2002-2003: Trakya Koleji Çorlu/Tekirdağ

2001-2002: Fevzipaşa İlköğretim Okulu Çerkezköy/Tekirdağ

2000-2001: Ferhatpaşa İlköğretim Okulu Çatalca/İstanbul

1995-2000: Atatürk İlköğretim Okulu Çerkezköy/Tekirdağ

III- Mesleki Deneyimi

Ludwig Maximillian Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ve Göğüs Hastalıkları stajı, Münih, Almanya

18 Temmuz- 22 Ağustos 2012

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Asistanı, İstanbul, 23.12.2014'den itibaren.

IV-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği

European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)-üyelik no: 12292

V- Bilimsel ilgi alanları:

a) Kongre-kurs katılımı

1. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Öğrenci Kongresi, Mayıs 2009 (Otizm-poster)
2. St. Giles International İngilizce Kursu, Brighton, UK, 02/08- 27/08/2010
3. Charite Üniversitesi Tıp Fakültesi, Berlin, Almanya, 21. Öğrenci Kongresi Ekim/2010
4. Dermatoallerji kursu, İstanbul, 3 Mayıs 2015
5. Laser ve Işık Kaynakları Kursu, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, 9 Ocak 2016

6. Dermatoonkoloji Günleri, Kutanöz Lenfomalar, Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 27 Şubat 2016
7. Fostering Training Course- Cryosurgery, EADV, 5-7 Mayıs 2016
8. Fostering Training Course- Hidradenitis suppurativa, EADV, 6-7 Şubat 2017
9. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, Antalya, 12-15 Nisan 2017
10. Fostering Training Course- Mycology, EADV, 4-6 Mayıs 2017
11. Masterclass *Hair and Scalp* EADV, 14th Spring Symposium, Brüksel, Belçika, 25-28 Mayıs 2017
12. 26th EADV Congress, Geneva, 13-17 Eylül 2017
13. Cosmetic Surgery Forum, Las Vegas-ABD, 28 Kasım-2 Aralık 2017 (burslu)
14. 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 16-20 Ekim 2018
15. 15th European Training Programme for Residents in Dermatology, Euroderm Excellence Programme, Nis-Fransa, 20-23 Kasım 2018.
15. 10. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, İstanbul, 11-13 Nisan 2019
16. 24th World Congress of Dermatology, Milano-İtalya, 11-15 Haziran 2019

b) Ulusal/Uluslararası Makale:

Kara Polat A, Gore Karaali M, Turgut Erdemir AV, Koku Aksu AE, Leblebici C, Gurel MS. Superficial acral fibromyxoma in the heel with new dermoscopic features on dermoscopy. *J Cutan Pathol.* 2018 Jun;45(6):416-418. doi: 10.1111/cup.13128. Epub 2018 Mar 23. (Olgu sunumu)

Kara Polat A, Gore Karaali M, Koku Aksu AE, Leblebici C, Gurel MS. Evaluation of clinical course, histopathological and treatment characteristics of patients with Kaposi's sarcoma. *TURKDERM.* 2018; 52(4): 131-136 | DOI: 10.4274/turkderm.89982 (Orjinal makale)

Gore Karaali M, Kara Polat A, Koku Aksu AE, Leblebici C, Gurel MS. Solitary noninfiltrating angiolipoma on the finger, an unusual localization. *Dermatol Online J.* 2019 Feb 15;25(2). (Olgu sunumu)

Gore Karaali M, Turgut Erdemir VA, Leblebici C, Erdem O, Kara Polat A, Gurel MS. The first case of coexistence of calciphylaxis and nephrogenic systemic fibrosis with different localizations in a hemodialysis patient. *Nefrologia.* 2019 Jun 7. pii: S0211-6995(19)30093-1. doi: 10.1016/j.nefro.2019.03.011. [Epub ahead of print] (Editöre mektup)

Gore Karaali M, Kara Polat A, Sarı Y, Koku Aksu AE, Leblebici C, Gurel MS. Proliferative Actinic Keratosis: An Invasive Squamous Cell Carcinoma or not? *Acta Dermatovenerol Croat.* 2019 Jun;27(2):75-80. (Orjinal makale)

b) Sözlü Bildirileri:

Gore Karaali M, Kara Polat A, Sarı Y, Koku Aksu AE, Leblebici C, Gurel MS. Proliferative actinic keratosis: invasive squamous cell carcinoma or not. 26th EADV Congress, Geneva, 13th-17th September 2017

Ertekin SS, Simsek M, Kara Polat A, Gore Karaali M, Cebeci Kahraman F, Gurel MS. Dermatolojik medikal fotoğraflama: Hastaların algısı ve bakış açısı. 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 2018

Kara Polat A, Gore Karaali M, Koku Aksu AE, Erdemir VA, Gurel MS, Leblebici C. Nadir bir kutanöz tüberküloz formu: Eritema induratum bazin, 6 yıllık deneyim. 10. Dermatoloji Bahar Sempozyumu.2019

Kara Polat A, Gore Karaali M, Ertekin SS, Koku Aksu AE, Gurel MS. Melazma tanısı alan kadın hastalarda hastalığın yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi. 10. Dermatoloji Bahar Sempozyumu. 2019

b) Poster Bildirileri:

Göre M, Göde ED, Sarı Y, Tellal ES, Kiremitçi Ü, Metotreksat toksisitesi, cilt lezyonları, olgu sunumu. 22.Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, 18-22.11.2015

Ertekin SS, Gürel MS, Leblebici C, Erdemir A, Göre M. Pigmente purpuric dermatoz, olgu serisi, Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, 18-22.11.2015

Tellal ES, Erdil DY, Yıldırım M, Göre M, Özkur E, Gürel MS. Pakidermoperiostoz, olgu sunumu. 22. Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, 18-22.11.2015

Aksu AE, Göre M, Karahallı F, Gürel MS, Leblebici C. Gorlin sendromu: olgu sunumu. 22. Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara,18-22.11.2015

Savaş S, Göre M, Leblebici C, Aksu AE, Yıldırım M, Karahallı F. Edinsel Tufted Anjioma, olgu sunumu. 24.EADV Congress, Copenhagen, Denmark, 7-11.2015

Göre M, Aksu AE, Leblebici C. Nevus sebaceus üzerinde malignite gelişimi, olgu serisi. 25nd EADV Congress, Vienna, Austria, 28.09.2016-02.10.2016

Göre M, Aksu AE, Leblebici C. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Püstüler Sweet Sendromu ve Myelodisplazi Birlikteliği, olgu sunumu. 26th Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 19-23.10.2016

Erdemir VA, Göre M, Leblebici C. Kutanoz mastositoz, 3. Basamak bir merkezden retrospektif analiz. 26th Ulusal Dermatoloji Kongresi Antalya,19-23.10.2016

Göre Karaali M, Gürel MS, Sarı Y, Kara Polat A, Leblebici C. Subungual orf. 9. Dermatoloji Bahar Sempozyumu' Antalya, 12-15.04.2017

Gore Karaali M, Erdemir VA, Leblebici C, Erdemir O, Gurel MS. Association of nephrogenic fibrosing dermopathy and calciphylaxis in a case. 26. EADV Congress. 2017

Gore Karaali M, Gurel MS, Erdemir VA, Mercan S, Leblebici C. Inflammatory Tinea Corporis: A case series of 9 patients. 26. EADV Congress. 2017

Ergun EZ, Erdemir VA, Gore Karaali M, Bilgin Karahalli F, Leblebici C. Vasculitis associated with chronical lymphoproliferative disease. 26. EADV Congress. 2017

Göre Karaali M, Erdemir VA, Kara Polat A, Koku Aksu AE, Leblebici C, Gurel MS. Reaktif Granülomatöz Dermatit: Retrospektif Histopatolojik Değerlendirme. 10. Dermatoloji Bahar Sempozyumu 2019

Gore Karaali M, Karaali S, Gurel MS. Fluoroscopy-induced chronic radiation dermatitis treated with excision and reconstructed with rhomboid flap. 24. World Congress of Dermatology, 2019

VI- Bilimsel etkinlikleri:

a) Aldığı burslar:

Fostering Training Course- Cryosurgery, EADV, 5-7 Mayıs 2016

Fostering Training Course- Hidradenitis suppurativa, EADV, 6-7 Şubat 2017

Fostering Training Course- Mycology, EADV, 4-6 Mayıs 2017

Masterclass *Hair and Scalp* EADV, 14th Spring Symposium, Brüksel, Belçika, 25-28 Mayıs 2017

Türk Dermatoloji Derneği Yurt Dışı Kongre Katılım Desteği Bursu 2017 (26th EADV Congress, Geneva, 13-17 Eylül 2017; Gore Karaali M, Kara Polat A, Sarı Y, Koku Aksu AE, Leblebici C, Gurel MS. Proliferative actinic keratosis: invasive squamous cell carcinoma or not. 26th EADV Congress, Geneva, 13th-17th September 2017)

Cosmetic Surgery Forum, Las Vegas-ABD, 28 Kasım-2 Aralık 2017 (burslu)

15th European Training Programme for Residents in Dermatology, Euroderm Excellence Programme, Nis-Fransa, 20-23 Kasım 2018.

EKLER

EK-1: TEZ KONUSU ONAM FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Müge Göre Karaali 0530 309 3328 mugegore@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	Deri ve Zührevi Hastalıklar (Dermatoloji)
Eğitim Kurumu:	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	23.12.2014
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	16.09.2019
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu 0505 912 60 69 esraaksu@gmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu:

Büllöz pemfigoid hastalarında doku eozinofilisi ile hastalık aktivitesi, klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

2-Araştırma sorusu:

Büllöz pemfigoid hastalarında tanı anında histopatolojik olarak doku eozinofil miktarı ile hastalık aktivitesi, klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri arasında bir ilişki var mı?

3-Araştırmanın amacı:

Büllöz pemfigoid tanısı alan hastalarda, tanı amacıyla alınan biyopsilerde histopatolojik olarak doku eozinofil miktarının hastalığın klinik (Büllöz pemfigoid hastalık şiddeti, lezyonların yerleşimi, klinik tip) laboratuvar (Büllöz pemfigoid antijenleri, direkt immünofloresan bulguları, periferik kan eozinofilisi), tedavi (kullanılan tedavi, tedavi yanıtı), sağkalım arasında ilişki varlığını saptayarak, eozinofillerin hastalığın patogeneziindeki klinik, laboratuvar, tedavi özellikleri üzerindeki etkisini ortaya çıkarmak.

Tanı anında dokudaki eozinofil miktarının önceden tespitinin hastalığın klinik seyrine etkisi olup olmadığını saptamak.

Hastalık aktivitesinin takibinde tanı anında saptanan doku eozinofilisinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen diğer belirteçler olan periferik eozinofili ve diğer büllöz pemfigoid antijenleri ile karşılaştırmak

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:

31 Aralık 2018 tarihine kadar, hastanemiz İEAH Dermatoloji kliniğinde klinikopatolojik olarak büllöz pemfigoid tanısı almış olan 87 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Bu hastaların hastanemizde tanı amacıyla alınan histopatolojik örneklemelerinin, hastanemiz patoloji bölümü tarafından, rutin olarak hematoksilen eosin ile boyanmış preparatlarının arşivden çıkarılarak doku eozinofil sayısı açısından yeniden değerlendirilmesi ve bilgisayar üzerinden hasta dosyalarının ve fotoğraflarının retrospektif olarak incelenmesi hedeflendi.

5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Dahil Etme kriterleri: 31 Aralık 2018 tarihine kadar, hastanemiz İEAH Dermatoloji kliniğinde klinikopatoloji ve immüno Floresans bulguları ile büllöz pemfigoid tanısı almış olan 87 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

Hariç Tutma kriterleri: Klinikopatolojik ve immüno Floresans özellikleri ile tanıda şüphe olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:

- Büllöz pemfigoid tanısı alan hastaların sosyodemografik, klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin tanımlanması.
- Tanı amacıyla alınan biyopsilerde histopatolojik olarak doku eozinofil miktarının hastalığın klinik (Büllöz pemfigoid hastalık şiddeti, lezyonların yerleşimi, klinik tip) laboratuvar (Büllöz pemfigoid antijenleri, direkt immüno Floresan bulguları, periferik kan eozinofilisi), tedavi (kullanılan tedavi, tedaviye yanıt) arasında ilişkisinin saptanması.
- Eozinofillerin hastalığın patogenezindeki klinik, laboratuvar, tedavi özellikleri üzerindeki etkisini ortaya çıkartılması
- Tanı anında dokudaki eozinofil miktarının önceden tespitinin hastalığın klinik seyrine etkisi olup olmadığını saptanması
- Hastalık aktivitesinin takibinde tanı anında saptanan doku eozinofilisinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen diğer belirteçler olan periferik eozinofili ve diğer büllöz pemfigoid antijenleri ile karşılaştırılması.

7-Araştırmanın türü ve tasarımı:

- Retrospektif çalışma

31 Aralık 2018 tarihine kadar, hastanemiz İEAH Dermatoloji kliniğinde klinikopatolojik olarak büllöz pemfigoid tanısı almış olan 87 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Bu hastaların hastanemizde tanı amacıyla alınan histopatolojik örneklemelerinin, hastanemiz patoloji bölümü tarafından, rutin olarak hematoksilen eosin ile boyanmış preparatlarının arşivden çıkarılarak doku eozinofil sayısı açısından yeniden değerlendirilmesi ve bilgisayar üzerinden hasta dosyalarının ve fotoğraflarının retrospektif olarak incelenmesi hedeflendi.

8- Araştırma hipotezi:

Büllöz pemfigoid tanısı anında doku eozinofilisi yüksek olan hastalarda hastalık şiddetinin daha fazla olacağı, dolayısı ile seçilen tedavi ve gerekli tedavi dozlarının daha yüksek olacağı, ürtikeryal lezyonların varlığı ve şiddeti ile ilişkili olacağı, tedavi yanıtı açısından konsolidasyon fazına geçiş süresinin ve remisyon süresinin daha uzun olacağı hipotezi kuruldu.

9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:

Hastanemiz biyoistatistik uzmanı ile çalışma hakkında yapılan görüşmede, çalışmanın bilgisayar sistemi üzerinden retrospektif olarak yapılacağı için belirli bir tarih aralığı (31 Aralık 2018' e kadar) kullanılacağından, power analize gerek olmadığı belirtildi. Hasta dosyaları tarandığında 87 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılacaktır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçülecektir. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanılacaktır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanılacaktır. Korelasyon analizinde pearson ve spearman korelasyon analizi kullanılacaktır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılacaktır.

11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:

Büllöz pemfigoid etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen otoimmün büllöz bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde eozinofillerin yeri olduğu düşünülmektedir ve bu hipotez lezyonlardaki eozinofil infiltrasyonu ile ve büllöz pemfigoid hastalarının %50 kadarında periferik eozinofili saptanması ile desteklenmektedir. Literatürde periferik eozinofili ile hastalık aktivitesi, lokalizasyon, yaş, ilişkisi saptanmıştır. Periferik eozinofili saptanan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Büllöz pemfigoid hastalığında dokudaki eozinofil düzeyi ve büllöz pemfigoid antijenleri ile ilişkisi değerlendirilmiş fakat doku eozinofili ve hastalık aktivitesi değerlendirilmemiştir. Periferik eozinofili ile tanımlanan hastalık aktivite ilişkisinin bu çalışmada doku eozinofilisi ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi planlanmıştır.

Kurulan hipotezin doğru olması ve çalışma sonucunda desteklenmesi halinde büllöz pemfigoid hastalığında tanı anında dokuda saptanan eozinofil miktarının önceden tespit edilmesi hastalığın klinik durum ve seyir özellikleri, tedavi ajanının tespiti ve hasta takip özelliklerini etkileyebileceği düşünülmektedir.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

İNCELENECEK PARAMETRELER

- 1-Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş-soygeçmiş özellikleri gibi demografik özellikleri
- 2-Hastalığın başlangıç yaşı, süresi ve klinik özellikleri
- 3-Hastalara tanı anında rutin yapılmış olan laboratuvar, histopatoloji, direkt immüno Floresans, ve büllöz pemfigoid antijenlerinin sonuçları
- 4-Hastalardan tanı amacıyla alınmış olan patolojik preparatlardaki eozinofil miktarı
- 5- Hastaların aldıkları tedavi, tedavi süresi ve tedaviye yanıt özellikleri
- 6-Hastalık sağ kalım süresi

**Tez danışmanı
Kontrol edilmiştir ve
uygundur.
İmza**

**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

EK-2:ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Büllöz Pemfigoid Hastalarında Doku Eozinofilisi İle Hastalık Aktivitesi, Klinik, Laboratuvar Ve Tedavi Özellikleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ayşe Esra KOKU AKSU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
İLAN	<input type="checkbox"/>				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzacının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

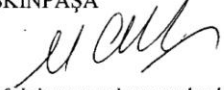
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Büllöz Pemfigoid Hastalarında Doku Eozinofilisi İle Hastalık Aktivitesi, Klinik, Laboratuvar Ve Tedavi Özellikleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi”		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
KARAR BİLGİLERİ	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DIĞER:	<input type="checkbox"/>	
	Karar No: 1672	Tarih:01.02.2019	
Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
				E	H	E	H	
Uz.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		İZİNLİ
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Uz.Dr.Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		Honoreli
Müh.Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması esastir.

EK-3: Büllöz Pemfigoid Hastalık Alan İndeksi ((BP Disease Area Index (BPDAI)

BPDAI					
SKIN	ACTIVITY		ACTIVITY		DAMAGE
Anatomical location	Erosions/Blisters	Number of Lesions if <3	Urticaria/ Erythema / Other	Number of Lesions if <3	Pigmentation / Other
	0 absent		0 absent		Absent 0, present 1
	1 1-3 lesions, none > 1 cm diameter		1 1-3 lesions, none >6 cm diameter		
	2 1-3 lesions, at least one > 1 cm diameter		2 1-3 lesions, at least one lesion > 6 cm diameter		
	3 >3 lesions, none > 2 cm diameter		3 >3 lesions, or at least one lesion > 10 cm		
	5 >3 lesions, and at least one >2 cm		5 >3 lesions and at least one lesion > 25 cm		
	10 >3 lesions, and at least one lesion >5 cm diameter or entire area		10 >3 lesions and at least one lesion > 50 cm diameter or entire area		
Head					
Neck					
Chest					
Left arm					
Right arm					
Hands					
Abdomen					
Genitals					
Back/Buttocks					
Left leg					
Right leg					
Feet					
Total skin	/120		/120		
MUCOSA	Erosions/Blisters				
	1 1 lesion				
	2 2-3 lesions				
	5 >3 lesions, or 2 lesions >2cm				
	10 entire area				
Eyes					
Nose					
Buccal mucosa					
Hard palate					
Soft palate					
Upper gingiva					
Lower gingiva					
Tongue					
Floor of Mouth					
Labial Mucosa					
Posterior Pharynx					
Anogenital					
Total Mucosa	/120				