T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

BÜLLÖZ PEMFİGOİD HASTALARINDA HALP SKORUNUN HASTALIK ŞİDDETİ VE EŞLİK EDEN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sanaz SOLTANZADEH

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Handan BİLEN

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Sanaz SOLTANZADEH	**Sınav tarihi:** 31 / 10 / 2025
Anabilim Dalı : Deri ve Zührevi Hastalıkları	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç.Dr.Handan BİLEN	

Tezin Konusu ve Başlığı : Büllöz Pemfigoid Hastalarında HALP Skorunun Hastalık Şiddeti Ve Eşlik Eden Hastalıklarla İlişkisinin Değerlendirilmesi
Belirlenme Tarihi : 12.09.2024

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç.Dr.Handan BİLEN	Deri Ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Erdal.PALA	Deri Ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi.Zeynep KARACA URAL	Deri Ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

‘Büllöz Pemfigoid Hastalarında HALP Skorunun Hastalık Şiddeti Ve Eşlik Eden Hastalıklarla İlişkisinin Değerlendirilmesi’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 27.09.2024 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/529 sayılı kararı ile Doç. Dr. Handan BİLEN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Sanaz SOLTANZADEH tarafından tez çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Büllöz Pemfigoid Tanım 3
2.1.1. Tarihçe 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.2. Patogenez 5
2.2.1. Otoimmünite 5
2.2.2. Genetik Faktörler 6
2.2.3. Uyarıcı Faktörler 6
2.2.4. Enfeksiyonlar 8
2.2.5. Fiziksel Faktörler 8
2.2.6. Yaş 9
2.2.7. Nörolojik Hastalıklar 9
2.2.8. Malignite 9
2.2.9. Dermatozlar 10
2.3. Klinik Özellikler 11
2.4. Klinik Varyantlar 12
2.5. Tanı ve Histopatoloji 13
2.5.1. Işık ve Elektron Mikroskobisi 13
2.5.2. Direkt İmmunfloresan Mikroskobi 13
2.5.3. İndirekt İmmunfloresan Mikroskobi (İİF) 14
2.5.4. İmmunokimyasal Teknikler ve Elisa 14
2.6. Tedavi 14

2.6.1. Topikal ve Sistemik Kortikosteroidler 15
2.6.2. İmmunsupresif Tedavi 16
2.6.3. Doksisiklin 17
2.6.4. Dapson 17
2.6.5. İmmunmodulatör Tedavi ve Biyolojik Ajanlar 18
2.7. AyırıcıTanı 19
2.8. Prognoz 20
2.9. Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Trombosit (HALP) Skoru 20
2.9.1. Klinik Kullanım Alanları 20
3. MATERYAL ve METOT 24
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 42
5.1. Çalışmanın Amaç ve Metodolojisinin İrdelenmesi 42
5.2. Çalışma Verilerinin İrdelenmesi 43
5.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları 52
6. SONUÇLAR 54
KAYNAKLAR 58
EKLER 70
EK-1. İntihal Tespit Raporu 70

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Antinükleer Antikor
Anti-BP180	Büllöz Pemfigoid Antijen 180 Antikoru
Anti-BP230	Büllöz Pemfigoid Antijen 230 Antikoru
AST	Aspartat Aminotransferaz
BP	Büllöz Pemfigoid
BPDAİ	Büllöz Pemfigoid Hastalık Alan İndeksi
BUN	Kan Üre Azotu
C3	Komplement 3
CRP	C-Reaktif Protein
D. Bilirübin	Direkt Bilirübin
DİF	Direkt İmmunfloresan
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FT4	Serbest Tiroksin
G6PD	Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GIST	Gastrointestinal Stromal Tümör
H&E	Hematoksin ve Eozin (Hematoxin & Eosin)
HALP Skoru	Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Trombosit Skoru
HBsAg	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
HCT	Hematokrit
HCV	Hepatit C Virüsü
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHV	Human Herpes Virus
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICI	Bağışıklık Kontrol Noktası İnhibitörü
IFN-γ	İnterferon gama
IgA	İmmünoglobulin A

IgE	İmmünoglobulin E
IgG	İmmünoglobulin G
IL	İnterlökin
IVIG	Intravenöz Immunoglobulin
İF	İmmünfloresan
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MHC	Majör Histouyumluluk Kompleksi
MMP	Mukozal Membran Pemfigoidi
MS	Multipl Skleroz
NLR	Nötrofil / Lenfosit Oranı
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLR	Platelet / Lenfosit Oranı
RPR	Sifiliz tarama testi
SVO	Serebrovasküler Olay
TİT	Tam İdrar Tetkiki
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TPHA	Treponema Pallidum Hemaglütinasyon (Sif
TSH	Tiroit Stimülan Hormon
TX/BX	Tanısal Eksizyon / Biyopsi
Vit B12	Vitamin B12
Vit D3	Vitamin D3
WBC	Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Grupların ve Cinsiyetin Dağılımı 27
Tablo 2. Hasta Grubunda Yaş ve Hastalık Süresi Dağılımı 27
Tablo 3. Hasta Grubunda Komorbiditelerin Dağılımı 28
Tablo 4. Hasta Grubunda Klinik Özelliklerin Dağılımı 28
Tablo 5. Hasta Grubunda Patoloji ve Seroloji Sonuçlarının Dağılımı 30
Tablo 6. Hasta Grubunda Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı 31
Tablo 7. Hastalık Şiddet Skoru'nun Dağılımı 32
Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun HALP Skor ve NLR Yönünden Karşılaştırılması 33
Tablo 9. Hasta Grubunda Cinsiyete Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 33
Tablo 10. Hasta Grubunda Yaş Gruplarına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 34
Tablo 11. Hasta Grubunda Akciğer Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 34
Tablo 12. Hasta Grubunda Hipertansiyon Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 35
Tablo 13. Hasta Grubunda Diyabet Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 35
Tablo 14. Hasta Grubunda Nörolojik Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 36
Tablo 15. Hasta Grubunda Koroner Arter Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 36
Tablo 16. Hasta Grubunda Nefrolojik Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 37
Tablo 17. Hasta Grubunda Çoklu Komorbidite Durumuna Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 38
Tablo 18. Hasta Grubunda Biyopsi Sonucuna (Büllöz pemfigoid ile uyumlu) Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 38

Tablo 19. Hasta Grubunda Anti BP 180 Pozitifliğine Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 39
Tablo 20. Hasta Grubunda Anti BP 230 Pozitifliğine Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 39
Tablo 21. Hasta Grubunda IF Sonuçlarına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması 40
Tablo 22. Hasta Grubunda BPDAİ ile Yaş, Hastalık Süresi, HALP Skoru ve NLR Korelasyon Analizi 41
Tablo 23. BPDAİ Skor Seviyesine Göre NLR ve HALP Skoru Kıyaslanması 41

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde bilgi, deneyim ve rehberliğini esirgemeyen değerli tez danışmanın Doç.Dr.Handan BİLEN hocama içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi boyunca desteklerini ve katkılarını gördüğüm Atatürk Üniversitesi Dermatoloji kliniğindeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatımda beni herzaman destekleyen sevgili Aileme teşekkür ederim.

Dr. Sanaz SOLTANZADEH

ÖZET

Büllöz Pemfigoid Hastalarında HALP Skorunun Hastalık Şiddeti Ve Eşlik Eden Hastalıklarla İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışma ile Büllöz pemfigoid hastalarında HALP skorunun hastalık şiddeti ve eşlik eden kronik hastalıklarla olan ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.09.2024 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/529 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Bu çalışmada Atatürk üniversitesi araştırma hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nde Büllöz pemfigoid tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden35hasta ve 46 kontrol dahil edilmiştir. Prospektif kesitsel bir çalışmadır.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması74,80±10,00 yıl olarak saptanmıştır. En sık görülen komorbidite hipertansiyon (%74,3) ve diyabet (%40) idi. Patoloji sonucu olarak büllöz pemfigoid ile uyum oranı %65,7 iken DİF pozitifliği %87,5 saptanmıştır. Hasta grubunda Anti BP180 pozitifliği %52,9 antiBP230 pozitifliği ise %17,6 saptanmıştır. BPDAİ ortalaması 40,51±19,27 olup hastaların %57,1'i 20 ile 57 puan arasındadır. Hasta ve kontrol grubu arasında HALP skoru (p=0,001) ve NLR (p=0,001) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Cinsiyet ve komorbiditeler yönünden NLR, BPDAİ ve HALP skor arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,005). BPDAİ ile NLR ve HALP skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,005).

Sonuçlar: Sonuç olarak, çalışmamızda büllöz pemfigoid hastalarında HALP skorunun anlamlı şekilde düşük, NLR değerinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, her iki parametrenin de sistemik inflamasyonu yansıtan biyobelirteçler olarak klinik değerlendirmede kullanılabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Büllöz Pemfigoid, BPDAİ, HALP Skoru, Nötrofil Lenfosit Oranı,

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between HALP Score, Disease Severity, and Comorbidities in Patients with Bullous Pemphigoid

Aim: This study aimed to evaluate the relationship between the HALP score and disease severity, as well as the presence of chronic comorbid conditions, in patients with Bullous pemphigoid.

Materials and Methods: Approval for the study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Atatürk University Faculty of Medicine (Decisionno: B.30.2.ATA.0.01.00/529, Date:27.09.2024).This is a prospective, descriptive, cross-sectional study. A total of 81 participants were included, consisting of 35 patients diagnosed with Bullous pemphigoid and 46 healthy controls, who were admitted to the Dermatology Department of Atatürk University Research Hospital and agreed to participate in the study.

Results: The meanage of the participants was 74.80 ± 10.00 years. The most common comorbidities in the patient group were hypertension (74.3%) and diabetes mellitus (40%). Histopathological findings were consistent with bullous pemphigoid in 52.9% of patients, and direct immunofluorescence positivity was found in 87.5%. Anti-BP180 anti body positivity was observed in 52.9%, while Anti-BP230 positivity was seen in 17.6% of the patients. The mean BPDAI scorewas 40.51 ± 19.27, and 57.1% of patients had scores between 20 and 57. There was a statistically significant difference between patient and control groups in terms of HALP score ($p = 0.001$) and NLR ($p = 0.001$). No statistically significant differences were observed in HALP, NLR, or BPDAI scores with respect to gender or comorbidity status ($p > 0.005$). Additionally, no significant correlation was found between BPDAI scores and either NLR or HALP values ($p > 0.005$).

Conclusion: Inconclusion, our study demonstrated that patients with bullous pemphigoid had significantly lower HALP scores and higher NLR values compared to healthy controls. These findings suggest that both markers may reflect systemic inflammation and could serve as supportive biomarkers in the clinical evaluation of Bullous pemphigoid.

Keywords: Bullous Pemphigoid, BPDAI, HALP Score, Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Büllöz pemfigoid (BP), yaşlı bireylerde daha sık görülen, otoimmün mekanizmalarla ortaya çıkan sub epidermal büllöz bir hastalıktır. Bu hastalık, bağışıklık sisteminin kendi otoantijenlerine karşı geliştirdiği antikorlar sonucu oluşan inflamatuar bir yanıtla karakterizedir. Özellikle BP180 ve BP230 gibi hemidesmozomal proteinlere karşı oluşan otoantikorlar, bazal membran bölgesinde inflamasyona neden olarak bül oluşumuna yol açar. BP'nin tipik klinik özellikleri, kaşıntılı bir prodromal fazın ardından genellikle gergin, seröz veya hemorajik içeriğe sahip subepidermal büller şeklinde ortaya çıkar. Hastalık genellikle uzun süreli bir seyir izler ve relaps ile remisyon dönemleri arasında gidip gelir. BP'nin patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olsa da, otoimmün yanıtın ve inflamatuar süreçlerin bu hastalıkta önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (1)

Hastalığın şiddeti, inflamatuar aktivite düzeyi ve hastanın genel sağlık durumu, BP'nin klinik seyrinde belirleyici faktörlerdir. İnflamatuar süreçlerin yoğunluğu, yalnızca deri lezyonlarının yaygınlığını değil, aynı zamanda hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtını da etkiler. Örneğin, bazı çalışmalarda serumdaki yüksek inflamatuar belirteç düzeylerinin daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi edilmediğinde veya etkili bir şekilde kontrol altına alınmadığında BP, yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilir ve potansiyel olarak ölümcül komplikasyonlara yol açabilir(2).

BP'ye sıklıkla demans, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve malignite gibi kronik hastalıklar eşlik etmektedir. Bu durum, BP'nin yönetimini daha karmaşık hale getirmektedir. Özellikle yaşlı bireylerde sık görülen komorbid durumlar hem hastalığın doğal seyrini hem de tedaviye yanıtı etkileyebilir. Demans gibi nörolojik hastalıkların BP ile ilişkili olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Demanslı hastalarda artan nörolojik inflamasyonun, BP'nin patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıkların da BP ile eş zamanlı görülme sıklığı yüksektir. Bu hastalıklar, BP'nin klinik seyrini ağırlaştırabileceği gibi, tedaviye yanıtı da olumsuz etkileyebilir (3).

Bu çalışmanın amacı, Büllöz pemfigoid hastalarında Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Trombosit (HALP) skorunun hastalık şiddeti ve eşlik eden kronik hastalıklarla olan ilişkisini değerlendirmektir. Ayrıca, HALP skorunun BP hastalarının klinik yönetimi ve prognoz tahmini için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını incelemektir. Bu doğrultuda, HALP skorunun hastalığın inflamatuar yükünü ve genel sağlık durumunu yansıtma kapasitesinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Büllöz Pemfigoid Tanım

Büllöz pemfigoid (BP), deri ve müköz membranlardaki hemidesmozomal proteinlere karşı gelişen otoantikorlarla karakterize edilen otoimmün bir subepidermal büllöz hastalıktır (4). BP, klinik olarak eritematöz, ürtikeriyal veya ekzematöz bir zeminde oluşan geniş, gergin, seröz ya da hemorajik bülllerle tanımlanır.

2.1.1. Tarihçe

BP ve diğer pemfigoid grubu hastalıklar, 1950'lerden önce kronik ve kalıcı büllü hastalıkların tümünü kapsayan pemfigus grubu içinde sınıflandırılmaktaydı. Lever, 1953 yılında subepidermal ayrışma ile tanımlanan, yaşlı bireylerde görülen ve kaşıntılı lezyonlarla ilerleyen Büllöz pemfigoidi, "pemfigoid" adıyla pemfigus vulgaristen ayrı bir hastalık olarak tanımlamıştır. Yaklaşık 10 yıl sonra, Jordon ve Beutner, serum ve doku örneklerinde dermoepidermal bölgede biriken otoantikorları tespit etmiştir (5).

2.1.2. Epidemiyoloji

Büllöz pemfigoidin insidansı ile ilgili verilerin çoğu, yıllık insidans oranlarının milyonda 4 ila 22 vaka arasında olduğunu belgeleyen Avrupa raporlarına dayanmaktadır. Bu veriler, büllöz pemfigoidin nadir bir hastalık olarak sınıflandırılmasını desteklemektedir (6, 7). Retrospektif çalışmaların sonuçları, BP insidansının artış göstermekte olduğunu düşündürmektedir (7-9). Bu artışlardan biri, Fransa'da yapılan bir retrospektif çalışmadan gelmektedir. Bu çalışmada, 2000-2005 yılları arasında yıllık insidans oranının (milyonda 22 vaka) 1986-1992 yılları arasında tahmin edilen insidans oranından üç kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (7). Bu hastalığın artan insidansına katkıda bulunan birçok faktör olabilir. Bunlar arasında yaşlanan nüfus ve buna bağlı olarak artan nörolojik hastalıklar (patogenezle bağlantılı olabilir), ilaç kaynaklı hastalıklarla ilişkili ilaç kullanımının artışı ve lokalize BP gibi varyant pemfigoid formlarının teşhisindeki artış yer almaktadır (9, 10).

BP, Avrupa'da en yaygın görülen otoimmün büllü hastalık olarak kabul edilmektedir. Ancak Tayland ve Malezya gibi bölgelerde pemfigus daha yaygın olabilir (11, 12).

BP esas olarak yaşlı yetişkinlerin hastalığıdır; vakaların büyük çoğunluğu 60 yaş üzerindeki bireylerde görülmekte olup çocuklarda görülmesi nadirdir (13-15). Birleşik Krallık'ta BP'li 869 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, hastaların başvuru sırasındaki ortalama yaşı 80 olarak bulunmuştur (16).

Yaşın ilerlemesiyle BP riskinin arttığı, 2001 ve 2002 yıllarında toplanan verilere dayanan iki Avrupa prospektif çalışması ile gösterilmiştir (6, 17). Almanya'da yapılan bir çalışmada, genel nüfusta tahmini insidans oranı milyonda 13 vaka olarak bulunmuş ancak 80 yaş üzerindeki bireylerde bu oran milyonda 189 vakaya yükselmiştir (17). Benzer şekilde, İsviçre'de yapılan bir çalışmada, BP insidansının genel nüfusta milyonda 12 vakadan 90 yaş üzerindeki bireylerde milyonda 163 vakaya yükseldiği gözlenmiştir (6).

Mukozal membran pemfigoidi (MMP), BP'den daha nadir görülmektedir. Yukarıda belirtilen Alman çalışmasında, genel nüfusta tahmini insidans oranı milyonda iki vaka olarak bulunmuştur (17). BP gibi, MMP de daha çok yaşlı bireylerde görülmekte olup çocuklarda nadirdir (13, 18). MMP'li hastalar en sık 60 ila 80 yaş aralığında olmaktadır (19).Cinsiyet de BP ve MMP riskinde rol oynayabilir. Birçok çalışma, bu hastalıklarda en azından hafif bir kadın predominansı olduğunu bildirmiştir (20).

Türkiye'de 145 BP hastası üzerinde yapılan retrospektif analizde, hastalığın esas olarak ileri yaş grubunda görüldüğü ve nörolojik rahatsızlıklar (özellikle inme) ile malignitelerin bu hastalarda daha yaygın olduğu saptanmıştır. Çalışmada, hastaların %19,3'ünün nörolojik bir hastalığa sahip olduğu ve anti-BP180 ile anti-BP230 otoantikor seviyelerinin nörolojik rahatsızlığı olanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, malignite oranlarının da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması, BP ile kanser arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir(21).

2.2. Patogenez

2.2.1. Otoimmünite

BP'nin patogenezi tam olarak açıklanamasa da, deri biyopsisinde bazal membrana bağlanan IgG, C3 ve serumda anti-BM otoantikorların varlığı, immunolojik bir mekanizmanın işleyişine işaret etmektedir. Bu otoantikorlar, hemidesmozomların iki önemli bileşeni olan distonin-e (BP230 ya da BPAg1 olarak da adlandırılır) ve kollajenXVII'yi (BP180 ya da BPAg2 olarak da bilinir) hedef almaktadır. Kollajen XVII, 180 kDa ağırlığında bir transmembran glikoprotein olup hücre içi bir N-terminal alanına sahiptir(4).İnsan anti-BP180 otoantikorlarının in vitro ortamda, lökositlerin varlığında insan derisi kesitlerinde dermal-epidermal ayrışmayı tetiklediği görülmüştür ve bu durum BP180'in BP patogenezindeki kilit rolünü desteklemektedir.8 BP180'e karşı gelişen IgG düzeyi (esas olarak IgG1 ve IgG4) otoantikor reaktivitesi ile hastalık aktivitesi arasındaki bağlantı, çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Ek olarak, anti-BP180 IgE'nin de BP ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. NC16A (BP180 antijeninin non-kollajenöz bölgesi) hedefli IgE antikorları, BP hastalarının %77'sinde tespit edilmiştir. Tedavi almayan BP hastalarının %70'inde artmış dolaşım IgE seviyeleri bulunmuştur(4).

BP230 (Distonin-E), plakin protein ailesine ait hücre içi bir proteindir. Anti-BP230 antikorunun patojenik rolü, anti-BP180 antikorunun aksine tartışmalıdır. Birçok hastanın serum örneğinde BP230'a karşı IgG ve IgEotoantikorları tespit edilmiştir; ancak bu antikorlar hastalık aktivitesi ile bağlantılı değildir. Anti-BP230 antikorları, BP'nin prurigo formu, ekzematöz veya ürtiker benzeri belirtiler ve lokalize BP tipi gibi atipik formlarıyla ilişkili olabilir(22).

IgG1 ve IgG4 otoantikorların hedeflerine bağlanması kompleman aktivasyonunu tetiklemektedir. Kompleman aktivasyonu, nötrofil ve eozinofil kemotaksisini ile mast hücre degranülasyonunu artırarak subepidermal ayrışma ile sonuçlanan inflamatuar kaskadı başlatmaktadır. Hem in vitro çalışmalar hem de in vivo hayvan modelleri, bazal membranı oluşturan bu iki antijenin, subepidermal ayrışmaya neden olarak BP gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir(23).

2.2.2. Genetik Faktörler

BP'nin genetik altyapısı tam olarak açıklanamasa da mevcut veriler genetik bir yatkınlığın varlığını göstermektedir. Bazı çalışmalar, BP'li hastalarda MHC klas II geni olan HLA-DQB10301li hastalarda MHC klas II geni olan HLA-DQB10301\u201in varlığını ortaya koymuştur. Rekombinant BP180 proteinlerine karşı MHC kısıtlı T hücresi tepkilerinin, BP hastalarında ve HLA-DQB10301 allelini eksprese eden sağlıklı kontrollerde benzer olduğu tespit edilmiştir.11 Almanya'da gerçekleştirilen bir çalışmanın bulguları, mitokondriyal olarak kodlanan ATP sentaz 8 genindeki (MT-ATP8) polimorfizmin BP patogenezi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.12 CYP2D6, ilaç metabolizmasında önemli bir rol oynayan sitokrom P450 izoenzimlerinden biridir ve son zamanlarda CYP2D6 gen polimorfizminin (CYP2D63/CYP2D6*4 genotipi) BP'li hastalarda kontrollere göre daha yaygın olduğu bulunmuştur. Bu durum, bazı vakalarda ilaca bağlı gelişen BP'nin nedeni olarak değerlendirilebilir(24).

Ayrıca, antikorların ve inflamatuar hücrelerin etkileşimi, IgG antikorlarının Fc bölgesinin ilgili reseptörlere bağlanması ile düzenlenir. Belirli bir Fc reseptör alt tipi, BP patogenezinde rol oynayan makrofajlarda eksprese edilmiştir ve BP'de bu reseptör polimorfizminin prevalansında artış olduğu gözlenmiştir(25).

2.2.3. Uyarıcı Faktörler

BP hastalarının %15'inde uyarıcı faktörler saptanmıştır. Bu faktörler arasında ilaçlar, enfeksiyonlar, UV ışınları ve fiziksel ajanlar bulunur (4). İleri yaşta olan BP hastalarında kullanılan çok sayıda ilaç, ilaca bağlı BP'nin tespitini zorlaştırmaktadır. CYP2D6 gen polimorfizminin bu süreçte etkili olabileceği ancak spesifik bir mutasyonun henüz tanımlanmadığı belirtilmiştir. Bazı ilaçların, düzenleyici T hücrelerini etkisizleştirerek otoantikor üretimini artırdığı düşünülmektedir (26).

DPP4 inhibitörleri (DPP4i), ICI, diüretikler, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, tiazidler ve PUVA gibi birçok ilacın BP gelişiminde etkili olduğu olgu raporlarında belirtilmiştir (26, 27). DPP4i, özellikle vildagliptin ve linagliptin, BP

riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Kridin ve arkadaşlarının çalışmasında, vildagliptinin BP riskini 10 kat, linagliptinin ise 6 kat artırdığı bulunmuştur (28). Ayrıca, diyabetes mellitus hastalarında BP riski iki kat artmış ve bu durum, cilt kırılganlığı ile ilişkilendirilmiştir (29).

DPP4i ile indüklenen BP, genetik yatkınlığı olmayan hastalarda görülürken; tetiklenen BP, önceden var olan hastalığın şiddetlenmesiyle ilişkilidir. İlaç kesilse de tetiklenen BP'nin seyri değişmeyebilir (30).

TNF-α, BP'nin inflamatuar fazında mast hücrelerinden salgılanarak önemli bir rol oynar ve büllöz lezyon sayısı ile hastalık şiddeti arasında pozitif ilişki bulunmaktadır. Anti-TNF ajanlar (etanersept, adalimumab, infliksimab) BP'ye neden olabilir; ancak ajan kesildiğinde iyileşme gözlenmiştir (30). TNF-α'nın Th1 ve Th2 kemokin üretimini artırarak immün yanıtı düzenlediği ve anti-TNF tedavisinin etkisinin IFN-γ ve IL-4 seviyelerine bağlı olduğu belirtilmiştir (31).

Antibiyotikler (penisilin, amoksisilin, sefalosporin gibi), otoantikor üretimini tetikleyerek BP gelişimine neden olabilir. Sulfhidril ve thiol grubu ilaçlar dermoepidermal bileşke hasarı oluştururken fenol grubu ilaçlar antikor oluşumunu tetikleyebilir (27). Levofloksasinle ilişkili BP'nin tip 4 hipersensitivite reaksiyonu ile geliştiği bildirilmiştir (32). Antimikotik ajanların da BP'yi tetiklediği rapor edilmiştir (33).

Diüretikler, BP'ye en sık neden olan ilaç grubu olup, furosemid, bumetanid ve spironolakton gibi ajanlar BP ile ilişkilidir (34). İmmun checkpoint inhibitörleri, otoimmün yanıtı artırarak BP oluşumuna neden olabilir. Bu ajanların yan etkileri arasında pruritus ve BP yer almaktadır (35).

Nöroleptikler (periciazin, haloperidol, risperidon gibi) ile BP arasında ilişki kurulmuş, ancak bu durumun nörolojik hastalıklardan mı yoksa ilaçlardan mı kaynaklandığı netleştirilememiştir (36). Kontakt pemfigoid ise topikal preparatların irritan veya alerjik etkileriyle BP'yi tetikleyebilir (37).

2.2.4. Enfeksiyonlar

Mikrobiyal patojenlerin otoimmün hastalıkları tetikleyebileceği çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Virüslerin B ve T lenfositlerle etkileşimı, Th1'den Th2'ye geçişi uyararak antikor üretimini ve IL-4 ile IL-10 salgısını artırabilir. Patojen kaynaklı antikorlar konak hücredeki epitoplarla çapraz reaksiyona girerek immün yanıtı tetikleyebilir. Ayrıca virüsler, direkt olarak keratinositleri etkileyerek bağışıklık sistemini uyarabilir(1). Bazı çalışmalarda CMV, EBV, HHV-6 ve HHV-8 gibi virüslerin DNA'sının hasta serumunda ve bül içeriğinde tespit edilmesi, bu virüslerin BP ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bunun yanı sıra, üç olgu raporunda HIV ile BP birlikteliği bildirilmiştir(38). HBV, HCV, Toxoplasma gondii ve Helicobacter pylori enfeksiyonlarının da BP patogenezinde yer alabileceği düşünülmüştür. Bir olgu raporunda, iki kez erizipel geçirme öyküsü olan bir hastada aynı bölgede lokalize BP geliştiği gözlenmiştir. Bu durum, bakteriyel enfeksiyonların da BP gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir(39). Sarcoptesscabiei kaynaklı BP vakaları da bildirilmiştir. Bu durum, Koebner fenomenine bağlı olarak paraziter hastalıkların BP'de etkili olabileceğini ortaya koyarken, skabiyez kaynaklı büllöz lezyonların BP'yi taklit edebileceği unutulmamalıdır(40).

2.2.5. Fiziksel Faktörler

BP gelişiminde fiziksel travma, UV maruziyeti, radyoterapi, fototerapi, termal ve elektrik yanıkları gibi fiziksel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. BP180 ve BP230 otoantikorları taşıyan hayvan modellerinde, UV radyasyonunun şiddetli inflamasyon ve bül oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir(41).Yaygın kullanılan topikal tedavilerin, irritasyon veya alerjik hipersensitivite etkisiyle BP'yi tetikleyebileceği düşünülmüştür(27). Psoriasis gibi deri hastalıklarının BP gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir. Psoriasis tedavisi için dar bant UVB alan hastalarda, eski psoriasis lezyonlarının bulunduğu yerlerde bül oluşumunun izlenmesi bu ilişkili desteklemektedir(42). Travma sonrası hasarlı dokudan salınan proinflamatuar maddelerin inflamatuar hücreleri bölgeye çekerek, granülositler ve kompleman sistemi yoluyla antikor oluşumunu tetiklediği ve epidermal ayrışmayla sonuçlandırdığı ileri sürülmüştür(43).

2.2.6. Yaş

Yaşlılık, BP patogenezindeki en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, BP riskinin 60 yaş üzerinde artış gösterdiği ve 90 yaş üzerinde bu riskin 60 yaşa oranla 300 kat arttığı tespit edilmiştir. Her yıl 80 yaş üzerindeki bir milyon kişiden 300'ü BP tanısı almaktadır(44).

2.2.7. Nörolojik Hastalıklar

10 yıllık bir çalışmanın sonucunda, BP'li hastaların %22 - 46'sında en az bir nörolojik hastalık saptandığı gösterilmiştir(23). BP, genellikle nörolojik hastalığı takip eden birkaç ay ile 5 yıl arasında başlamaktadır. Nörolojik hastalığın eşlik ettiği BP vakalarında mortalite oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. BP, demans, SVO, epilepsi, multiple skleroz (MS) gibi nörolojik hastalıkların yanı sıra psikiyatrik rahatsızlıklar ile ilişkilidir. Ayrıca, Alzheimer ve Parkinson gibi otoimmün mekanizmalarla oluşan dejeneratif nörolojik hastalıklar BP ile önemli derecede ilişkili bulunmuştur(45).

Alzheimer hastalığında, nöronal dejenerasyona yol açan spesifik nöronal antikorlar tespit edilmiştir. Merkezi ve periferal sinir sisteminde bulunan BP230 varyantının Alzheimer hastalığıyla aktive edilmesinin, deride bulunan BP230'un da tetiklenmesine yol açabileceği düşünülmektedir. Bu durumun, başlangıçta distonin geni tarafından kodlanan BPAg1'in nöronal izoformuna (BPAg1-n) yönelik otoimmün bir yanıtın, ikincil olarak BPAg1'in epitelyal izoformuna karşı da bir otoimmün yanıtı tetiklediği ileri sürülmüştür. Bu veriler, nörolojik hastalıkların BP için önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir(23).

2.2.8. Malignite

Yapılan çalışmalarda BP'li hastalarda malignite oranının normal populasyondan daha yüksek olduğu gözlenmiştir, ancak BP ile malignite arasındaki ilişkinin iki durumun da ileri yaşlarda ortaya çıkmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür(46). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, BP hastalarında hematolojik

kanserler ve non-hematolojik kanserlerle kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Japonya'da yapılan bir başka çalışmada ise Japonya'da en sık görülen gastrik kanserlerin BP ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Buna karşın, İsveç ve İngiltere'de yapılan geniş ölçekli çalışmalar BP ile malignite arasında herhangi bir ilişki göstermemiştir(47).

Almanya'da yapılan bir çalışmada non-hematolojik kanserlerle BP arasında ilişki bulunmazken, hematolojik kanserlerle özellikle Hodgkin hastalığı, non-folliküler lenfoma, matür T/NK-hücreli lenfoma ve myeloid lösemi gibi kanserlerle ilişki tespit edilmiştir. Bu hastaların yarısında hematolojik malignite, BP tanısından önce saptanmıştır. ICI'lar ile tedavi gören melanom hastalarında BP sıklığında artış bildirilmiştir(48).

Bazı neoplazmlarda BP ile ortak antijenlerin (laminin-332 gibi) bulunması nedeniyle paraneoplastik otoimmünitenin BP'yi tetikleyebileceğini öngören çalışmalar mevcuttur. Ancak malignitenin BP'yi tetiklediğini kesin olarak söyleyebilmek için daha fazla araştırma gerekmektedir. Malignite ile BP arasındaki ilişki tam olarak netleştirilemese de BP hastalarının klinik kontrollerinde yaşının gerektirdiği kanser tarama testlerinin mutlaka yapılması önerilmektedir(49).

2.2.9. Dermatozlar

Bazı çalışmalarda, BP'nin psoriasis ve liken planus gibi sık görülen dermatolojik hastalıklarla birlikte ortaya çıktığı ve bu hastalıklara ait lezyonlar üzerinde büllerin geliştiği gözlenmiştir. Bunun, Koebner fenomeni ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Liken planus ve BP birlikteliği nadir görülse de, BP180 antijenine karşı gelişen otoantikorlarla patojenik bir bağlantı olasılığı öne sürülmüştür(50).

Psoriasis ve BP arasında iki vaka kontrol çalışmasında anlamlı bir birliktelik bulunmuştur. Psoriasis patogenezindeki antijenlere karşı otoreaktif T lenfositlerin saldırısı sonucu gelişen ikincil bir immün tepkinin ("epitop yayılımı" fenomeni) BP'yi tetikleyebileceği öne sürülmüştür(51). Ayrıca, psoriasis tedavisinde kullanılan katran ve PUVA'nın BP gelişiminde tetikleyici rol oynayabileceği belirtilmiştir(46).

Psoriasisli hastalarda T helper (Th) 17 hücreleri ve interlökin(IL)-17kin(IL)-17\u201nin tetikleyici rolü iyi bilinmektedir. BP hastalarından alınan biyopsilerde IL-17 artışı gösterilemese de, bül sıvılarında IL-6, IL-17, IL-22 ve IL-23 sitokinlerinin artış gösterdiği bulunmuştur. Lezyon alanındaki nötrofillerin artmış IL-17 üretimi de bu sitokinin BP patogenezindeki rolünü desteklemektedir(52).

2.3. Klinik Özellikler

BP önemli klinik özellikleri arasında, büllerin gelişiminden önce görülen belirtiler, büllerin morfolojisi ve deri tutulumunun dağılımı yer alır.

Prodromal Faz: BP gelişmeden önce haftalar ila aylar sürebilen bir prodromal faz gözlenebilir (53, 54). Bu fazda, kaşıntılı, ekzematöz, papüler veya ürtiker benzeri deri lezyonları ortaya çıkabilir (55). Bazı hastalarda Büllöz pemfigoid, büller gelişmeden bu şekilde seyreder ve büller hiç oluşmaz.

Lezyon Morfolojisi: Büller geliştiğinde, klasik lezyonlar 1-3 cm çapında, gergin büller olarak tanımlanır. Bu büller genellikle eritematöz, ürtikeryal veya inflamasyon göstermeyen bir zemin üzerinde bulunur ve yaygın hale gelebilir (55). Büllerin gergin yapısı, BP lezyonlarını pemfigus gibi diğer hastalıklardan ayırır. Pemfigus lezyonları, flaksit (gevşek) büllerle karakterizedir ve Nikolsky bulgusu, pemfigusun orta düzeyde hassas ancak oldukça spesifik bir bulgusudur (56).

Zamanla büller patlar ve nemli erozyonlar ile kabuklanmalara neden olur. Bu lezyonlar, genellikle iz bırakmadan iyileşir. Ancak, yalnızca erozyonların bulunduğu durumlarda, BP ve pemfigus arasında klinik olarak ayrım yapmak zor olabilir. Kaşıntı, sık görülen bir semptomdur ve genellikle şiddetlidir (57-59).

Dağılım: Trunkus (gövde), ekstremite fleksörleri, aksiller ve inguinal kıvrımlar en sık deri tutulumu görülen bölgelerdir (60). Mukozal lezyonlar, hastaların %10-30'unda bulunur (61). Mukozal tutulum en sık ağız mukozasında görülür. Daha nadir olarak, larinks, genital bölge ve anüs gibi diğer mukozal bölgeler etkilenebilir (61). Ayrıca, tırnak değişiklikleri de gelişebilir (62, 63).

BP lokalize formları, vakaların %30'una kadar görülebilir (63). Örnekler arasında sadece alt bacakları tutan (63, 64), anogenital bölge (65, 66), peristomal deri (67, 68) veya travmatik ya da iyatrojenik travma bölgeleri (örneğin, radyoterapi) (69-71) yer alır. Lokalize bölgelerde başlayan hastalık, bu bölgelerde sınırlı kalabilir veya genelleşmiş tutulum geliştirebilir (72, 73).

2.4. Klinik Varyantlar

BP klinik varyantları, büllsüz formlar, liken planus pemfigoidleri ve diğer nadir varyantları içerir.

Büllsüz Görünümler: BP formları, ekzematöz, ürtiker benzeri ve prurigo benzeri (pemfigoid nodülaris) görünümleri içerir. Ayrıca primer deri lezyonları olmaksızın yalnızca kaşıntı ile seyreden (büllsüz pruritik pemfigoid) vakalar da bulunur. Bu durumlarda tanı, laboratuvar bulgularıyla desteklenir (74, 75).

Tahminlere göre, BP hastalarının yaklaşık %20'si büllsüz belirtilerle başvurmaktadır (76). BP hastası üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, en yaygın görünümler kaşıntılı papüller veya nodüller (%37) ve primer deri lezyonları olmadan kaşıntı (%22) olarak tespit edilmiştir. Bazı hastalarda bu durum, zamanla büllöz bir hastalığa ilerleyebilir(77).

Liken Planus Pemfigoidleri: Liken planus pemfigoidleri, büllöz pemfigoidin nadir bir varyantıdır. Liken planus sırasında bazal membran bölgesinde meydana gelen hücresel inflamatuar süreçlerin, bazal membran antijenlerini açığa çıkardığı ve bu sürecin antikor gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (78).

Bu varyantta, hastalar genellikle normal görünüme sahip deri veya mukozada gelişen büllerle başvurur. Büller, genellikle liken planusun başlamasından haftalar ila aylar sonra ortaya çıkar (55).

Diğer Nadir Varyantlar: Nadir görülen BP varyantları şunları içerir:

- Pemfigoid vegetans: İntertrijinöz bölgelerde verrüköz plaklar (79).
- Dişidrosiform pemfigoid: Palmar ve/veya plantar deri tutulumu (dishidrotik egzamayı andırır), genellikle hemorajik (80).
- Veziküler büllöz pemfigoid: Dermatitis herpetiformis benzeri lezyonlar (81).
- Geçici palmo plantar keratoderma ile ilişkili BP: Palmo plantar keratoderma ile birlikte ortaya çıkan durumlar (82).

2.5. Tanı ve Histopatoloji

BP tanısında, belirgin klinik özellikler, histopatolojik bulgular ve direkt ya da indirekt immunfloresan (İF) mikroskobi sonuçları önemlidir. Direkt İF mikroskobisi negatif olan, tanıda şüphe duyulan ya da klinik belirtileri tam gelişmemiş hastalarda, BP180 ve BP230 antijenlerine karşı otoantikorların varlığının gösterilmesi gereklidir(23).

2.5.1. Işık ve Elektron Mikroskobisi

Non-büllöz BP ve atipik varyantlarda ışık mikroskobi incelemelerinde yalnızca subepidermal ayrışma ve eozinofilik spongioz görülebileceğinden tanı koymada sınırlı fayda sağlar. Erken bül oluşumu evresinde, genellikle eozinofil ve mononükleer hücrelerden oluşan dermal inflamasyonun eşlik ettiği subepidermal bül oluşumu (lamina lucida seviyesinde) gözlenebilir(83).

2.5.2. Direkt İmmunfloresan Mikroskobi

Direkt immunfloresan (DİF) mikroskobi incelemesi için biyopsi, perilezyonel deriden alınır. Bazal membran boyunca lineer IgG (özellikle IgG4 ve IgG1) ve C3 birikimi saptanır. Perilezyonel derinin %0,09 NaCl çözeltisiyle ayrıştırılmasıyla yapılan tuz ayırma testi, BP'yi diğer büllöz hastalıklardan ayırmada yardımcıdır. BP'de birikimler epidermal tarafta veya her iki tarafta da görülebilir(84).Lineer infiltrat incelendiğinde BP'de n-tırtıklı birikim, edinilmiş epidermolizis büllöza'da ise u-tırtıklı

birikim gözlenir(85). Bilgisayarlı FOAM tekniği, atipik durumlarda birikimlerin daha ayrıntılı incelenmesini sağlar(86).

2.5.3. İndirekt İmmunfloresan Mikroskobi (İİF)

İndirekt immunfloresan mikroskobi için eskiden kullanılan maymun özofagusu veya sağlam insan derisi yerine artık tuzla ayrıştırılmış insan derisi tercih edilmektedir. Hastaların %60-80'inde dolaşımda IgG sınıfı anti-bazal membran antikorları ve daha az sıklıkla IgA ile IgE sınıfı antikorlar tespit edilebilir. Antikorlar genellikle epidermal tarafta birikir, ancak tuzla ayrıştırılmış deride her iki tarafta da birikim görülebilir(24).

2.5.4. İmmunokimyasal Teknikler ve Elisa

Hastaların %60-100'ünde, epidermisten alınan örneklerde immuno kimyasal tekniklerle BP180 ve BP230 antijenlerine bağlanan IgG yapıdaki otoantikorlar tespit edilir(87). Daha az sıklıkla IgA ve IgE otoantikorları da görülebilir. BP180 ve BP230'un rekombinant formları otoantikorların gösterilmesinde giderek daha sık kullanılmaktadır(88). Ancak ELISA, son yıllarda immuno kimyasal tekniklerin yerini almıştır. ELISA sonuçları negatif olsa bile, klinik olarak BP ile uyumlu hastalarda diğer yöntemlerin kullanılması gerekebilir(89).

2.6. Tedavi

Büllöz pemfigoid (BP), spontan alevlenmelerle seyreden kronik bir hastalık olup, aylar veya yıllar içerisinde kendiliğinden sınırlanabilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde tedavinin ilk yılında relapslar görülürken, tedavi kesildikten sonra hastaların yaklaşık yarısında 3 ay içinde nüks meydana gelir. İleri yaş, hastalığın yaygınlığı ve ileri derece demans, prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir(90).

Klinik pratikte tedavi seçimi, hastalığın şiddeti, hastanın genel sağlık durumu ve komorbiditelerine göre yapılır. Şiddetli kaşıntı, erode ve impetiginize alanların varlığı, ciddi komorbiditelere ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmalara yol açtığı için

dikkatli bir tedavi yaklaşımı zorunludur. Yaşlı hastalarda tedavi planlanırken, etkinliğin yanı sıra tolerabilite de dikkate alınmalıdır(23).

Bir Cochrane incelemesi, BP tedavisiyle ilgili çalışmalarda kanıt eksikliğine dikkat çekmiştir(91). BP tedavisi, kontrollü çalışmalar yerine daha çok klinik tecrübelere ve ulusal ile uluslararası tedavi protokollerine dayanılmaktadır. Optimal tedavi süresi için kesin bir bilgi bulunmamakla birlikte, BP hastalarının 6-12 ay kesintisiz tedavi alıp hastalık aktif olmadığında bile düşük doz sistemik veya topikal steroidlerle tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir(92).

Tedavide, BP'nin inflamatuar ve immünolojik yanıtlarını baskılamak için antiinflamatuar, immüsupresif ve immunmodulatör ilaçlar kullanılır(23).

2.6.1. Topikal ve Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler, BP tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Tüm vücutta yaygın inflamasyon bulunan ve/veya günlük 10 ve üzeri bül oluşumu görülen şiddetli hastalıklarda, 0,5-1 mg/kg/gün dozda prednizolon tedavisi en yaygın kabul gören tedavi yöntemidir(90). Bu tedavi, genellikle 1-2 hafta içinde hastalığın baskılanmasını sağlar. Sistemik prednizolon dozu, 6-9 ay veya daha uzun bir süre boyunca yavaş yavaş azaltılmalıdır. Ancak, yüksek doz prednizolon tedavisinin, özellikle yaşlı hastalarda komorbid durumlara bağlı olarak ciddi yan etkileri olabileceği bilinmektedir, 0,5 mg/kg/gün gibi ortalama bir dozun çok şiddetli olmayan hastalıkta etkili olduğu, daha düşük dozların ise yetersiz olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz prednizolon tedavisinin, morbidite ve mortalite riskinin, tüm vücut genelinde yüksek potensli topikal steroidlerin kullanımına göre daha fazla olduğu saptanmıştır(92).

Yan etkilerinin azlığı ve etkinliği nedeniyle topikal steroidlerin mümkün olduğu durumlarda birinci tedavi seçeneği olarak kullanılması önerilmektedir. Doğru uygulanan topikal steroid tedavisiyle hastaların %95'inde tedavi başlandıktan 1-2 hafta sonra hastalık kontrol altına alınmıştır(93).Ancak, kortikosteroide bağlı deri atrofisi ve yaşlı hastaların tedaviyi uygulamakta zorlanması gibi nedenlerle bu tedavinin uzun

süreli kullanımı tartışılabilir. Yapılan bir çalışmada, topikal steroid tedavisine uyum sağlamada zorluk çeken hastalarda nüks riskinin dört kat arttığı gözlenmiştir(94).

2.6.2. İmmunsupresif Tedavi

İmmunsupresif ajanlar, kortikosteroidlerin yetersiz kaldığı ya da tolere edilemediği durumlarda, hastalık kontrolünü sağlamak ve kortikosteroid bağımlılığını azaltmak amacıyla ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar, özellikle hastalığın şiddetli ve dirençli formlarında etkili bir alternatif sunar. BP tedavisinde yaygın olarak kullanılan immunsupresif ajanlar arasında azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, klorambusil ve siklofosfamid bulunmaktadır. Siklosporin, nefrotoksisite riski nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda genellikle tercih edilmemektedir (92).

Azatioprin, BP tedavisinde kortikosteroidlerden kurtarıcı ve immunsupresif bir ajan olarak yaygın şekilde kullanılmakta olup, hastalığın uzun vadeli kontrolünde önemli bir yer tutmaktadır(95).

Mikofenolat mofetil ise, özellikle azatioprin kullanımına uygun olmayan hastalarda veya yan etkilerden kaçınılması gereken durumlarda güvenli ve etkili bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bu ajan, BP dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklarda kullanım alanını genişletmiştir. Mikofenolat mofetilin kortikosteroid ihtiyacını azaltması ve tolere edilebilirliği, tedavi seçenekleri arasında tercih edilmesini sağlamaktadır(96).

Metotreksat, BP tedavisinde sıklıkla topikal steroidlerle kombine edilerek kullanılan metotreksat, düşük dozlarda uygulandığında topikal kortikosteroidlerin etkinliğini artırmakta ve yanıt sürekliliğini sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda, metotreksatın bu kombinasyonla etkin olduğu ve hastalığı kontrol altında tutmada başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Ancak, metotreksat kullanımı sırasında hepatotoksisite ve diğer potansiyel yan etkiler nedeniyle düzenli kan takibi gereklidir (97)

Klorambusil ve siklofosfamid, özellikle dirençli ve şiddetli BP vakalarında kullanılan diğer immunsupresif ajanlardır. Klorambusil, bağışıklık sistemini baskılayarak hastalığın ilerlemesini durdurmada etkili bir seçenek sunar. Siklofosfamid ise yüksek toksisite profili nedeniyle yalnızca şiddetli ve refrakter vakalarda uygulanır. Bu ilaçların ciddi yan etkileri arasında miyelosupresyon ve infeksiyon riski bulunduğundan, kullanımları sırasında dikkatli izlem gereklidir (98).

2.6.3. Doksisiklin

Doksisiklin, BP tedavisinde anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle özellikle hafif ve orta şiddetli vakalarda etkili bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Doksisiklin, inflamasyonu baskılayarak ve metalloproteinazları inhibe ederek bül oluşumunu azaltır. Randomize çalışmalar, doksisiklinin prednizolon kadar etkili olabileceğini ve daha az yan etki ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Genellikle günde 200 mg dozunda uygulanır ve tedavi inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra doz kademeli olarak azaltılır. Topikal kortikosteroidlerle kombinasyonu, etkinliği artırarak cilt lezyonlarının iyileşmesini hızlandırır. Yan etkileri arasında gastrointestinal rahatsızlıklar ve fotosensitivite bulunmakla birlikte, bu etkiler genellikle tolere edilebilir düzeydedir. Hafif ve orta şiddetli BP vakalarında maliyet etkinliği ve güvenliği ile tercih edilen doksisiklin, ciddi vakalarda immunsupresif ajanların yanında kullanılabilir veya yerini alabilir(99).

2.6.4. Dapson

Dapson, özellikle mukozal tutulum bulunan BP hastalarında, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği bulunmadığı sürece, topikal veya sistemik kortikosteroid tedavisine ek olarak etkili bir seçenek sunar. Dapson, anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkileri ile BP lezyonlarının kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynar. Mukozal tutulumun yanı sıra dirençli BP vakalarında da kullanımı yaygınlaşmaktadır. Tedavi sırasında, dapsonun etkili bir şekilde kullanılabilmesi için düzenli kan testleri ile hastanın hemoglobin düzeyleri izlenmelidir. Yaşlı hastalarda, dapsonun doza bağımlı olarak gelişen hemolitik anemi, methemoglobinemi ve nadir

de olsa aşırı duyarlılık sendromu gibi potansiyel olarak ciddi yan etkileri dikkatle değerlendirilmelidir(100).

2.6.5. İmmunmodulatör Tedavi ve Biyolojik Ajanlar

Takrolimus gibi topikal immunmodulatör ajanlar, lokalize ve jeneralize BP'de tek başına veya sistemik ajanlarla birlikte kullanılabilir(101). Atrofi yan etkisinin olmaması, bu ajanların topikal steroidler yerine tercih edilmesini sağlamaktadır. Ancak yüksek maliyeti kullanımını sınırlayan bir etkendir(100). Yüksek doz IVIG tedavisi, tek başına veya diğer sistemik ajanlarla birlikte, kortikosteroide dirençli şiddetli ve refrakter BP vakalarında alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir(102).Geçmişte plazmaferez tedavisi yaygınken günümüzde yerini immunaferez tedavisi almıştır, ancak bu konuda çalışmalar sınırlıdır(103).

Rituksimab ve etanersept gibi biyolojik ajanlarla ilgili kanıtlar sınırlıdır. Dirençli ve refrakter olgularda, bu ajanlar kortikosteroid veya diğer ajanlarla birlikte kullanılmıştır. Çoğu vakada, rituksimab ile kortikosteroid ve diğer ajanlar bırakılabilmiş, ancak sonuçlar değişken olmuş ve ölüm dahil ciddi yan etkiler gözlenmiştir(104).Çok dirençli BP vakalarında, rituksimab ve IVIG tedavisinin birlikte kullanılmasıyla klinik remisyon sağlanmış ve yan etki izlenmemiştir(105). Bazı olgu serilerinde TNF antagonistlerinin BP'yi indüklediği belirtilse de, psoriasisi olan bir BP hastasında etanersept ile her iki hastalıkta da remisyon sağlanmıştır(106).

Omalizumab, anti-BP180 IgE antikorlarının hastalıkta önemli rolü nedeniyle, IgE bağlanmasını engelleyerek tedaviye dirençli BP vakalarında başarıyla kullanılmaktadır. BP, inflamatuar sitokinler ve proteazların arttığı bir otoimmün büllöz hastalık olduğundan, IL-23 ve IL-17 yolaklarına yönelik ustekinumab tedavisinin, hem BP hem de psoriasisi olan hastalarda etkili olduğu görülmüştür. Ancak, ustekinumab ile tedavi edilen bir psoriatik artrit hastasında BP gelişimi, bu molekülün paradoksal etkiler gösterebileceğini işaret etmektedir(107-109). Son zamanlarda Dupilumab, Benralizumab, Mepolizumab, Avdoralizumab gibi ajanlar deneysel düzeyde bahsedilmiştir(110).

2.7. AyırıcıTanı

BP ve MMP, klinik belirtileri nedeniyle diğer pemfigoid varyantları ve büllöz veya büllöz olmayan birçok hastalıkla karıştırılabilir. Gebelik pemfigoidi, gebelik ve postpartum dönemde görülen otoimmün bir hastalıktır. Genellikle BP180 antikorlarının varlığı ile karakterize olup, karında başlayan şiddetli kaşıntılı papüller, ürtiker plakları, veziküller ve büller ile seyreder; bu lezyonlar yüz ve mukoz membranları genellikle tutmaz (111, 112). Anti-p200 pemfigoidi, laminin gamma-1 antikorlarına bağlı bir pemfigoid varyantıdır ve genellikle daha genç hastalarda görülür. Klinik olarak BP'ye benzer ancak daha nadir görülür ve tanı koymak için ileri laboratuvar teknikleri gereklidir. Brunsting-Perry pemfigoidi ise genellikle yaşlı erkeklerde baş ve boyun bölgesinde skar bırakan lokalize büllerle kendini gösterir (112).

Cilt lezyonları açısından, ürtiker ve ekzematöz dermatit, BP'nin prodromal dönemindeki kaşıntılı döküntülerle karışabilir ancak BP lezyonları kalıcıdır ve DIF biyopsi çalışmalarıyla ayırt edilebilir. Epidermolizis bülloza acquisita, deri ve mukoz membranlarda sub epidermal büllerle karakterizedir ve IIF'de bazal membranın dermal tarafına bağlanan antikorlarla tanınır. Pemfigus hastalığında flasid büller görülür ve DIF ile interepitelyal antijenlere karşı otoantikorlar tespit edilir. Lineer IgA hastalığı, genellikle mücevher dizilimini andıran gruplar halinde veziküller ve büllerle seyreder; DIF incelemede lineer IgA birikimi görülür. Dermatitis herpetiformis, şiddetli kaşıntılı, inflamatuar papüller ve veziküllerle kendini gösterir, dermal papilla içinde nötrofilik mikroapseler ve IgA birikimi tanıyı destekler. Büllöz lupus eritematozus, nötrofil infiltrasyonu ile birlikte subepidermal büller oluşturur ve lupus eritematozusun sistemik bulgularıyla ilişkilidir (112).

Mukozal lezyonlar açısından, pemfigus varyantları özellikle mukoz membranları etkilerken, lineer IgA dermatozu, mukozal tutulumlu epidermolizis bülloza acquisita, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, HIV ilişkili lezyonlar, Behçet sendromu ve aftöz ülserler de ayırıcı tanıya dahil edilmelidir. Bu durumların ayırt edilmesi için DIF ve ELISA gibi ileri laboratuvar testleri kritik öneme sahiptir (113).

2.8. Prognoz

BP, tedavi sırasında yüksek BP180 antikor düzeyleri, geniş hastalık yayılımı ve demans gibi faktörlerle relaps riski artan kronik bir hastalıktır; BP180 antikor düzeylerindeki yetersiz azalma da relaps olasılığını artırabilir (114). Bir yıllık ölüm oranları %11 ile %48 arasında değişirken, Avrupa'da bu oranlar genellikle daha yüksektir; Fransa'da yapılan bir çalışmada %38 (7), İsviçre'de ise %21 ila %39 arasında olduğu bildirilmiştir(115). Ölüm nedenleri arasında kalp hastalıkları, enfeksiyonlar ve nörolojik hastalıklar yer alırken, tedaviye bağlı komplikasyonlar da önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (115).

2.9. Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Trombosit (HALP) Skoru

Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Trombosit (HALP) skoru, sistemik inflamasyon ve beslenme durumunu yansıtan, rutin kan testlerinden kolaylıkla hesaplanabilen, maliyet etkin ve geniş klinik uygulama alanına sahip bir prognostik biyobelirteçtir. Bu skor, inflamatuar süreçler, bağışıklık sistemi durumu ve beslenme yetersizliklerini aynı anda değerlendirerek hastaların klinik durumlarının daha kapsamlı bir şekilde incelenmesini sağlar. HALP şu formül ile hesaplanır:

HALP = (Hemoglobin × Albümin × Lenfosit) ÷ Trombosit.

2.9.1. Klinik Kullanım Alanları

1. Kanserlerde HALP Skoru: HALP skoru, kanser hastalarında prognozu değerlendirmek için önemli bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Düşük HALP skorları, birçok kanser türünde kötü prognoz ile ilişkilidir:

- Mide, Kolorektal ve Akciğer Kanserleri: Çalışmalar, düşük HALP skorlarının genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) oranlarının azalması ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu göstermiştir (116).

- Hepatoselüler Karsinom: Düşük HALP skorları, ameliyat sonrası daha kötü klinik sonuçlar ve sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir (117).
- Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma: HALP, bu lenfoma türünde bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmış olup, düşük skorlar kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (118).
- Gastrointestinal Stromal Tümörler (GIST): HALP, nükssüz sağkalımın önemli bir belirleyicisi olarak tanımlanmış ve bu tümörlerde düşük HALP skoru kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (119).

2. Kanser Dışı Kullanım Alanları: Kanser hastalıklarının ötesinde, HALP skoru birçok farklı hastalıkta değerli bir prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır:

- Akut İskemik İnme: HALP skoru, inme sonrası düşük mortalite ve nüks riski ile ilişkilendirilmiş, bu da inflamasyonun ve bağışıklık sisteminin bu tür hastalıklardaki rolünü ortaya koymuştur (120).
- Kronik Böbrek Hastalığı: HALP skoru, malnütrisyon ve inflamasyon göstergesi olarak değerlendirilmekte ve düşük HALP skorları, artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir(121).
- Kronik Kalp Yetmezliği: Non-ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (NSTEMI) hastalarında yapılan bir çalışmada, düşük HALP skorunun artmış mortaliteyle ilişkili olduğu ve prognoz belirlemede etkili olabileceği belirtilmiştir(122).
- Sistemik Lupus Eritematozus (SLE): HALP skoru, lupus gibi otoimmün hastalıklarda da sistemik inflamasyonu yansıtan bir belirteç olarak değerlendirilmektedir(123).
- Divertikülit: Akut divertikülit hastalarında HALP skoru, komplike seyri öngörmede etkili bulunmuştur(124).
- Ürtiker: HALP scoru kronik spontan ürtiker hastalarında tedavi yanıtını öngören kapsamlı bir gösterge olarak bilinen yeni bir indeks olduğu ortaya konulmuştur (125).

- Atopik dermatit hastalarında Atopik İnflamasyon İndeksi (AII) araştırılmıştır. AII'nin yaklaşımını açıklarken benzer literatürdeki indeksleri örnek göstererek HALP dan bahsetmişler(126).
- Psöriazis: Yayın aşamasında olan bir çalışmada, Psoriasisli bireylerin HALP skorları ile hastalık şiddeti ve inflamasyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir. Psoriasisli hastalarda HALP skoru, sistemik inflamasyonun göstergesi olarak düşük saptanmıştır. Bu da HALP skorunun sadece malignitelerde değil, aynı zamanda kronik inflamatuar cilt hastalıklarında da potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır (127).

3. Bağışıklık ve Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi: HALP, sistemik inflamasyon ve beslenme durumu hakkında kapsamlı bilgi sağlayarak çoklu komorbiditeli hastaların yönetimine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle, özellikle yaşlı ve kronik hastalığı olan bireylerde sağlık durumunun izlenmesinde kullanılabilir (128).

4. Dermatolojik Hastalıklarda NLR'nin Değerlendirilmesi

Sistemik inflamasyon için yeni belirteçler olarak nötrofil-lenfosit oranı (NLR) Akut veya kronik inflamasyon (mutlak nötrofil sayısı yoluyla) ile adaptif bağışıklık (lenfosit sayısı yoluyla) arasındaki dengeyi yansıttığı düşündürmektedir (128).

- Enfeksiyöz, onkolojik, kardiyovasküler ve dermatolojik ve otoimmün hastalıklarda potansiyel bir prognostik belirteç olarak araştırılmıştır (128).
- Psoriasis: NLR, psoriasisli hastalarda PASI skoru ile pozitif korelasyon göstermektedir ve hastalık şiddetini yansıtabilir(129).Biyolojik tedavi alan hastalarda NLR düşüşü**,** tedaviye yanıtı yansıtmaktadır(130).Meta-analizler, psoriasis hastalarında NLR'nin sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ortaya koymuştur(131).
- Vitiligo: Vitiligo hastalarında yapılan çalışmalarda NLR değerlerinin sağlıklı bireylere kıyasla yüksek olduğu saptanmış ve bu artış, hastalığın sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu desteklemiştir(132).

- Atopik Dermatit: NLR’nin atopik dermatitli bireylerde de artmış olduğu ve hastalık alevlenmeleriyle paralellik gösterdiği ifade edilmiştir(132).
- Sistemik Sklerozis (Skleroderma):Bu hastalıkta NLR yüksekliği, daha ağır vasküler tutulum ve fibrozis ile ilişkili bulunmuş ve prognostik değeresahip olabileceği bildirilmiştir(132).

3. MATERYAL ve METOT

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine Ağustos 2024-Ağustos 2025 tarihleri arasında başvuran BP hastaları üzerinde prospektif olarak yapıldı. Çalışmada polikliniğimize başvuran 35 hasta ve 46 sağlıklı kontrol) yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş genel papülasyondan oluşan) olmak üzere 81 kişi yer aldı.

Hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların genel fizik muayene ve dermatolojik muayene bulguları değerlendirilerek kaydedildi. Hastalığın klinik şiddeti Büllöz Pemfigoid Hastalık Alan İndexi (BPDAI) ile belirlendi. Her hasta için ilk başvuruda BPDAI, HALP skoru, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), serum eozinofil değeri, total IgE ve BP otoantikor değerleri (anti BP 180 IgG ve anti BP 230 IgG) kaydedildi. Her hastadan yeni çıkan sağlam bir bülün lezyonel ve perilezyonel bölgesinden biyopsi alındı. Histopatolojik ve DIF değerlendirme sonuçları kaydedildi.

Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin HALP skoru karşılaştırıldı. Hasta gruptaki bireylerin HALP skoru ile BPDAI değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Her hasta için ilk başvuruda eşlik eden hastalıklar varsa kayıt edildi ve kendi aralarında gruplandırıldı. HALP skoru ile NLR oranı karşılaştırıldı.

HALP Skoru Hesaplama

HALP skoru, sistemik inflamasyon ve beslenme durumunu yansıtan bir biyobelirteçtir. Skor, aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$\text{HALP Skoru} = \frac{\text{Hemoglobin (g/L)} \times \text{Albümin (g/L)} \times \text{Lenfosit sayısı (/L)}}{\text{Trombosit sayısı (/L)}}$$

- Hemoglobin: g/L (genellikle g/dL × 10)
- Albümin: g/L (g/dL × 10)
- Lenfosit ve trombosit sayıları: /L (genellikle $\times 10^9$/L cinsinden)

BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index) Hesaplama

BPDAİ, büllöz pemfigoid hastalığının aktivitesini ve hasar derecesini değerlendirmek amacıyla kullanılan, yarı nicel bir klinik skorlama sistemidir. Skorlamada üç ana bölüm değerlendirilir:

1. Hastalığın Aktivitesi
    - Derideki büllöz lezyonlar: (0–120 puan)
    - Ürtikeröz / eritematöz lezyonlar: (0–120 puan)
    - Mukozal tutulum: (0–120 puan)

2. Hastalığın Hasarı
    - Pigmentasyon, skar vb. lezyonlar değerlendirilir (0–36 puan)

3. Toplam BPDAI Skoru = Aktivite Skoru + Hasar Skoru

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 40 yaş üstü olmak;
- Klinik, biyopsi ve DİF ile BP tanısı almak;
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak.

Çalışmanın dışlama kriterleri:

- 40 yaş altı olmak;
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamamak;
- Eşlik eden malignite hikayesi olmak;
- Son bir ay içinde sistemik steroid kullanma hikayesi olmak.

İstatistiksel analizler SPSS formac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (***histogram ve olasılık grafikleri***) ve analitik yöntemlerle (***Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri***) incelenmiştir.

Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için ***Mann Whitney U testive Kruskall Wallis Testi*** yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin korelasyonunda **Spearman Korelasyon Testi** yapılmıştır. Korelasyon ilişkileri: r =0,05-0,30 ise düşük veya önemsiz korelasyon, r=0,30-0,40 ise düşük-orta derecede korelasyon, r=0,40-0,60 ise orta derecede korelasyon, r=0,60-0,70 ise İyi derecede korelasyon, r=0,70-0,75 ise çok iyi derecede korelasyon, r= 0,75-1,00 ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 81 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların %56,8'i (n=46) kontrol grubunda, %43,2'si (n=35) hasta grubunda yer almaktadır. Cinsiyet açısından ise katılımcıların %49,4'ü (n=40) kadın, %50,6'sı (n=41) erkektir.

Tablo 1'de çalışma gruplarının ve cinsiyetin dağılımı sunulmuştur.

Tablo 1. Grupların ve Cinsiyetin Dağılımı

		n	%
Grup	Kontrol	46	56,8
	Hasta	35	43,2
	Total	81	100
Cinsiyet	Kadın	40	49,4
	Erkek	41	50,6
	Total	81	100

Tablo 2'de hasta grubunda (n=35) yaş ve hastalık süresi dağılımı gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 74,80±10,00 yıl olup, medyan yaş 77 yıl (min: 49 – max: 91) olarak saptanmıştır. Hastalık süresi açısından bakıldığında, ortalama süre 3,67±4,64 ay iken, medyan süre 2 ay (min: 0,5 – max: 24) olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. Hasta Grubunda Yaş ve Hastalık Süresi Dağılımı

	n	Ort	SS	Median	Min	Max
Yaş	35	74,80	10,00	77	49	91
Hastalık süresi (Ay)	35	3,67	4,64	2	0,5	24

Tablo 3'de hasta grubunda (n=35) komorbiditelerin dağılımı sunulmuştur. En sık görülen komorbidite hipertansiyon olup hastaların %74,3'ünde (n=26) saptanmıştır. Bunu sırasıyla diyabet (%40, n=14), Parkinson, Alzheimer ve Serebrovasküler olaylardan oluşan nörolojik hastalıklar (%28,6, n=10), koroner arter hastalığı (KAH) (%22,9, n=8), akciğer hastalıkları (%17,1, n=6) ve nefrolojik

hastalıklar (%14,3, n=5) izlemektedir. Daha nadir olarak allerji %2,9 (n=1) oranında görülürken, maligniteye dışlama kriteri olduğu için rastlanmamıştır (%0).

Tablo 3. Hasta Grubunda Komorbiditelerin Dağılımı

	n=35	%
Hipertansiyon	26	74,3
Diyabet	14	40
Nörolojik hastalık	10	28,6
KAH	8	22,9
Akciğer hastalıkları	6	17,1
Nefrolojik Hastalık	5	14,3
Allerji	1	2,9
Malignite	0	0

Tablo 4'te hasta grubunda (n=35) klinik özelliklerin dağılımı sunulmuştur. Hastaların %65,7'sinde (n=23) dermatolojik TX/BX sonucu uyumlu sonuçlanmıştır, %2,9'unda (n=1) mukozal ve kutanöz tutulum, %97,1'inde (n=34) Sadece kutanöz tutulum saptanmıştır. Kutanöz tutulumun%5,8'inde (n=2) Bül izlenmemiş olup, kutanöz bulgular ürtikeryal lezyon ve kaşıntı olarak saptanmıştır. Tek başına mukozal tutulum saptanmamıştır. Ailede dermatolojik hastalık öyküsü bulunan hasta olmamıştır (%0, n=0).

Tablo 4. Hasta Grubunda Klinik Özelliklerin Dağılımı

	n	%
Ailede dermatolojik hastalık	0	0
Uyumlu Dermatolojik TX/BX sonucu	23	65,7
Mukozal ve kutanöz tutulum birlikte	1	2,9
Sadece kutanöz tutulum	34	97,1
Sadece mukozal tutulum	0	0

Tablo 5'te hasta grubunda (n=35) patoloji ve seroloji sonuçlarının dağılımı sunulmuştur. Biyopsi sonuçlarında histopatolojik bulgulara göre hastaların %65,7'u (n=23) BP ile uyumluyken %34,3'i (n=12) BP tanısını desteklememektedir. DİF

değerlendirilmesinde %12,5'i (n=4) negatif, %9,4'ü (n=3) IgG (+), %18,8'i (n=6) C3 (+), %59,4'ü (n=19) ise IgG (+) ve C3 (+) olarak saptanmıştır.

Antikor testlerinde, Anti-BP180 hastaların %47,1'inde (n=16) negatif, %52,9'unda (n=18) pozitif; Anti-BP230 ise %82,4'ünde (n=28) negatif, %17,6'sında (n=6) pozitif bulunmuştur.

Tümör markerleri ve gaita sonuçları tüm hastalarda negatif olup (%100, n=35), pozitiflik saptanmamıştır. TİT sonuçları incelendiğinde %77,1'i (n=27) normal, %22,9'u (n=8) normal dışı bulunmuştur.

Viral serolojilerde, HBsAg %94,3 (n=33) negatif, %5,7 (n=2) pozitif; Anti-HBc %80 (n=28) negatif, %20 (n=7) pozitif; Anti-HIV %97,1 (n=34) negatif, %2,9 (n=1) pozitif olarak saptanmıştır. RPR ve TPHA testlerinin tamamı negatif bulunmuştur (%100, n=35).

ANA testi sonuçlarında %91,4 (n=32) negatif, %8,6 (n=3) pozitiflik saptanmıştır. Quantiferon testi ise hastaların %51'inde yapılmıştır ve yapılan kişilerin %66,7'inde (n=12) negatif, %33,3'ünde (n=6) pozitif bulunmuştur.

Tablo 5. Hasta Grubunda Patoloji ve Seroloji Sonuçlarının Dağılımı

		n	%
Histopatolojik bulgular	BP ile uyumlu	23	65,7
	BP tanısını desteklemeyen	12	34,3
DİF sonucu	IG G (+) ve C3 (+)	19	59,4
	IG G (+)	3	9,4
	C3 (+)	6	18,8
	Negatif	4	12,5
ANTİ BP180	Pozitif	18	52,9
	Negatif	16	47,1
ANTİ BP 230	Pozitif	6	17,6
	Negatif	28	82,4
Tümör marker	Pozitif	0	0
	Negatif	35	100
Gaita	Pozitif	0	0
	Negatif	35	100
TİT	Normal	8	22,9
	Enfeksiyon Bulguları Mevcut	27	77,1
HBSAG	Pozitif	2	5,7
	Negatif	33	94,3
ANTİ HBC	Pozitif	7	20
	Negatif	28	80
ANTİ HİV	Pozitif	1	2,9
	Negatif	34	97,1
RPR	Pozitif	0	0
	Negatif	35	100
TPHA	Pozitif	0	0
	Negatif	35	100
ANA	Pozitif	3	8,3
	Negatif	32	91,4
Quantiferon	Pozitif	6	33,3
	Negatif	12	66,7
Biyopsi Sonucu	H&E (+), DİF (+)	20	57,2
	H&E (+),DİF (-)	3	8,57
	H&E (-), DİF (-)	1	2,86
	H&E (-), DİF (+)	11	31,43

Hasta grubunda laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Hasta Grubunda Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	n	Ort	SS	Median	Min	Max	Sınır değeri
HALP skor	35	36,91	17,33	35,6199	5,88	72,75	------
NLR	35	3,65	1,92	3,1769	1	7,87	------
WBC ($10^3/\mu L$)	35	9608	3069,55	9490	4850	17640	3900-10800
Nötrofil ($10^3/\mu L$)	35	6307	2286,22	6110	2570	10760	1910-7610
Lenfosit ($10^3/\mu L$)	35	2060	1013,40	1810	680	5770	1160-3610
Eozinofil ($10^3/\mu L$)	35	631	763,58	380	0	3000	10-470
Basofil ($10^3/\mu L$)	35	0,37	0,30	0,3	0	1,2	100-950
Monosit (%)	35	7,53	2,54	7,4	0,5	12,4	280-960
Hemoglobin (g/dL)	35	13,20	2,01	13,5	9,3	18	11,9-16,3
HCT (%)	35	40,34	6,11	39,9	29,4	57,7	35,4-46,2
Platelet (* /µL)	35	283657	91403	273000	123000	496000	145000-345000
IGE (IU/mL)	32	527,59	406,28	419,5	30	1619	1,31-165
BUN (mg/dL)	35	25,42	15,66	20	5	77	6-22
Kreatinin (mg/dL)	35	0,95	0,37	0,82	0,27	1,7	0,55-1,02
CRP (mg/L)	35	13,87	16,72	8,7	0,95	91	0-5
Albümin (g/dL)	35	3,60	0,30	3,6	2,8	4,13	3,5-5,2
Glukoz (mg/dL)	35	131,85	72,86	103	59	320	74-106
Potasyum (mmol/L)	34	4,25	0,43	4,255	3	5,1	3,5-5,1
Sodyum (mmol/L)	35	137,20	2,69	137	133	144	136-145
Kalsiyum (mg/dL)	35	9,21	0,61	9,12	8,1	10,3	8,8-10,6
Fosfor (mg/dL)	35	3,37	1,21	3,3	1,2	9	2,5-4,5
ALT (U/L)	35	18,66	13,48	13,6	5,6	64	0-35
AST (U/L)	35	21,91	12,61	19	8,6	62	0-35
Alkalen fosfataz (U/L)	35	94,21	66,86	77	40	419	30-120
GGT (U/L)	35	29,07	15,00	27	11	56	0-40
T. Protein (g/dL)	35	6,81	0,46	6,9	5,9	7,6	6,6-8,3
Sedimentasyon (mm/saat)	35	28,11	21,60	25	3	80	0-20
Ürik asit (mg/dL)	35	5,42	1,50	5,31	3,22	9,41	2,5-6
Trigliserit (mg/dL)	35	132,20	85,08	109	58	456	0-150
T. Kolesterol (mg/dL)	35	179,71	37,74	180	106	262	0-200
HDL (mg/dL)	35	46,26	14,93	41	32	81	45-65

Tablo 6. (Devamı)

LDL (mg/dL)	35	101,34	21,61	101	59	141	100-130
T. Bilirübin (mg/dL)	35	0,49	0,21	0,46	0,14	1,02	0,3-1,2
D. Bilirübin (mg/dL)	35	0,10	0,04	0,09	0,03	0,25	0,01-0,2
Vit B12 (pg/mL)	32	280,63	208,73	203	67	801	126-505
Vit D3 (ng/mL)	27	13,52	9,08	8,5	3	33	------
Ferritin (ng/mL)	29	50,87	41,58	36	7	152	23-336
Folik asit (ng/mL)	32	6,58	2,95	5,75	1,5	14	5,2-24,9
LDH (U/L)	35	251	64,69	240	123	403	0-250
TSH (µIU/mL)	35	2,22	2,24	1,5	0,29	12,3	0,38-5,6
FT4 (ng/dL)	35	0,83	0,35	0,87	0,1	1,5	0,58-1,38
DDİMER (ng/mL FEU)	3	2576	1639	3319	697	3712	500-700
ANTİ GLİADİN İGG (U/mL)	3	13,70	12,66	12,3	1,8	27	0-20

Hastalık şiddet indeksi olarak kullanılan BPDAİ'nin ortalama değeri 40,51±19,27 (medyan=40, min=0, max=76) saptanmıştır.

Tablo 7'de hasta grubunda (n=35) Hastalık Şiddet Skoru (BPDAİ) dağılımı verilmiştir. Buna göre hastaların %14,3'ü (n=5) *<20* skoruna, %57,1'i (n=20) *20–57* arası skoruna sahipken, %28,6'sı (n=10) *>57* skoruna sahiptir.

Tablo 7. Hastalık Şiddet Skoru'nun Dağılımı

	BPDAİ	n	%
Hafif	<20	5	14,3
Orta	20-57	20	57,1
Şiddetli	>57	10	28,6
	Total	35	100

Tablo 8'de hasta (n=35) ve kontrol (n=46) gruplarının HALP skoru ve NLR değerleri karşılaştırılmıştır. HALP skoru hasta grubunda 36,91 ± 17,33 (median: 35,61) iken, kontrol grubunda 49,60 ± 16,20 (median: 47,76) bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). NLR değeri hasta grubunda

3,65 ± 1,92 (median: 3,17) iken, kontrol grubunda 2,41 ± 1,11 (median: 2,27) olarak saptanmıştır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun HALP Skor ve NLR Yönünden Karşılaştırılması

Değişken	Hasta (n=35) Ort±SS (Medyan)	Kontrol (n=46) Ort±SS (Medyan)	p
HALP Skor	36,91 ± 17,33 (35,61)	49,60 ± 16,20 (47,76)	0,001
NLR	3,65 ± 1,92 (3,17)	2,41 ± 1,11 (2,27)	0,001

Tablo 9'da hasta grubunda cinsiyete göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. Kadın hastalarda HALP skoru 35,64 ± 16,31 (median: 33,67) iken, erkek hastalarda 38,42 ± 18,89 (median: 42,10) olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,643). NLR değerleri kadınlarda 3,49 ± 1,85 (median: 2,77), erkeklerde ise 3,85 ± 2,04 (median: 3,43) olup, bu fark da anlamlı bulunmamıştır (p=0,594). Benzer şekilde BPDAİ skorları kadınlarda 42,05 ± 14,54 (median: 43,00), erkeklerde 38,69 ± 24,12 (median: 37,50) olarak hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,614).

Tablo 9. Hasta Grubunda Cinsiyete Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	Kadın (n=19) Ort±SS (Medyan)	Erkek (n=16) Ort±SS (Medyan)	p
HALP Skor	35,64 ± 16,31 (33,67)	38,42 ± 18,89 (42,10)	0,643
NLR	3,49 ± 1,85 (2,77)	3,85 ± 2,04 (3,43)	0,594
BPDAİ	42,05 ± 14,54 (43,00)	38,69 ± 24,12 (37,50)	0,614

Tablo 10. Hasta grubunda yaş gruplarına göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ'nin kıyaslanması istatistiksel olarak aşağıda değerlendirilmiştir. HALP skoru, 65 yaş altı bireylerde 47,34 ± 15,05 (medyan: 49,27), 65 yaş ve üzeri bireylerde ise 33,83 ± 16,98 (medyan: 32,67) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında HALP skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,045). Bu sonuca göre, 65 yaş altı hastalarda HALP skorunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmektedir. NLR, 65 yaş altı grupta 3,01 ± 1,91 (medyan: 2,60), 65 yaş üstü

grupta ise 3,84 ± 1,92 (medyan: 3,45) olarak bulunmuştur. NLR açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,290).BPDAİ değeri, 65 yaş altı hastalarda 36,63 ± 13,67 (medyan: 37,5), 65 yaş üstü hastalarda 41,67 ± 20,73 (medyan: 43,00) olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında BPDAİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,398).

Tablo 10. Hasta Grubunda Yaş Gruplarına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

	Yaş<65 (n=8)	Yaş>65 (n=27)	
Değişken	**Ort ± SS (Medyan)**	**Ort ± SS (Medyan)**	**p**
HALP skor	47,34 ± 15,05 (49,27)	33,83 ± 16,98 (32,67)	0,045
NLR	3,01 ± 1,91 (2,60)	3,84 ± 1,92 (3,45)	0,290
BPDAİ	36,63 ± 13,67 (37,5)	41,67 ± 20,73 (43)	0,398

Tablo 11'de hasta grubunda akciğer hastalığı varlığına göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. Akciğer hastalığı bulunan hastalarda HALP skoru 34,92 ± 15,66 (median: 32,52) iken, akciğer hastalığı olmayanlarda 37,33 ± 17,88 (median: 35,62) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,762). NLR değerleri akciğer hastalığı olan grupta 4,02 ± 1,62 (median: 3,73), olmayan grupta ise 3,58 ± 1,99 (median: 3,18) olup, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,614). Benzer şekilde BPDAİ skorları akciğer hastalığı olanlarda 44,50 ± 29,48 (median: 45,50), olmayanlarda ise 39,69 ± 17,09 (median: 38,00) olarak hesaplanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,586).

Tablo 11. Hasta Grubunda Akciğer Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	**Akciğer Hastalığı Var (n=6)**	**Akciğer Hastalığı Yok (n=29)**	**p**
	Ort±SS (Medyan)	**Ort±SS (Medyan)**	
HALP Skor	34,92 ± 15,66 (32,52)	37,33 ± 17,88 (35,62)	0,762
NLR	4,02 ± 1,62 (3,73)	3,58 ± 1,99 (3,18)	0,614
BPDAİ	44,50 ± 29,48 (45,50)	39,69 ± 17,09 (38,00)	0,586

Tablo 12'de hasta grubunda hipertansiyon varlığına göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. Hipertansiyonu olan hastalarda HALP skoru

36,40 ± 17,79 (median: 33,17), hipertansiyonu olmayanlarda ise 38,39 ± 16,85 (median: 37,64) olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,772). NLR değerleri hipertansiyonu olan grupta 3,66 ± 1,87 (median: 3,21), olmayan grupta ise 3,64 ± 2,17 (median: 2,77) olup, bu fark da anlamlı değildir (p=0,977). BPDAİ skorları hipertansiyon varlığında 42,12 ± 20,99 (median: 43,50), hipertansiyon yokluğunda ise 35,89 ± 13,05 (median: 35,00) olarak bulunmuş, ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir (p=0,412).

Tablo 12. Hasta Grubunda Hipertansiyon Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	Hipertansiyon Var (n=26)	Hipertansiyon Yok (n=9)	p
HALP Skor	36,40 ± 17,79 (33,17)	38,39 ± 16,85 (37,64)	0,772
NLR	3,66 ± 1,87 (3,21)	3,64 ± 2,17 (2,77)	0,977
BPDAİ	42,12 ± 20,99 (43,50)	35,89 ± 13,05 (35,00)	0,412

Tablo 13'de hasta grubunda diyabet varlığına göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. Diyabeti olan hastalarda HALP skoru 35,12 ± 15,28 (median: 33,21), diyabeti olmayanlarda ise 38,11 ± 18,84 (median: 37,52) olarak bulunmuş olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,624). NLR değerleri diyabet varlığında 3,33 ± 1,66 (median: 3,21), yokluğunda ise 3,87 ± 2,08 (median: 2,77) olarak saptanmış, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,422). BPDAİ skorları açısından diyabetli hastalarda 42,79 ± 14,72 (median: 45,50), diyabeti olmayanlarda ise 39,00 ± 22,02 (median: 38,00) değerleri elde edilmiş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,577).

Tablo 13. Hasta Grubunda Diyabet Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	Diyabet Var (n=14)	Diyabet Yok (n=21)	p
HALP Skor	35,12 ± 15,28 (33,21)	38,11 ± 18,84 (37,52)	0,624
NLR	3,33 ± 1,66 (3,21)	3,87 ± 2,08 (2,77)	0,422
BPDAİ	42,79 ± 14,72 (45,50)	39,00 ± 22,02 (38,00)	0,577

Tablo 14'de hasta grubunda nörolojik hastalık varlığına göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. Nörolojik hastalığı olan hastalarda HALP skoru 31,90 ± 10,51 (median: 32,71), nörolojik hastalığı olmayanlarda ise 38,92 ± 19,22 (median: 41,42) olarak saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,285). NLR değerleri karşılaştırıldığında, nörolojik hastalığı olanlarda 3,44 ± 1,29 (median: 3,01), olmayanlarda ise 3,74 ± 2,14 (median: 3,18) olarak hesaplanmış, ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0,689). BPDAİ skorları ise nörolojik hastalığı olanlarda 48,90 ± 15,81 (median: 50,00), olmayanlarda 37,16 ± 19,79 (median: 37,00) olarak bulunmuş, fark daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (p=0,104).

Tablo 14. Hasta Grubunda Nörolojik Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	Nörolojik Hastalık Var (n=10)	Nörolojik Hastalık Yok (n=25)	p
HALP Skor	31,90 ± 10,51 (32,71)	38,92 ± 19,22 (41,42)	0,285
NLR	3,44 ± 1,29 (3,01)	3,74 ± 2,14 (3,18)	0,689
BPDAİ	48,90 ± 15,81 (50,00)	37,16 ± 19,79 (37,00)	0,104

Tablo 15'te hasta grubunda koroner arter hastalığı (KAH) varlığına göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. KAH bulunan hastalarda HALP skoru 32,19 ± 16,13 (median: 32,02), KAH olmayanlarda ise 38,31 ± 17,71 (median: 37,52) olarak saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,388). NLR değerleri incelendiğinde, KAH olanlarda 3,80 ± 1,59 (median: 3,93), olmayanlarda 3,61 ± 2,03 (median: 2,76) bulunmuş olup gruplar arasındaki fark anlamlılık göstermemektedir (p=0,811). BPDAİ skorları ise KAH bulunan hastalarda 44,63 ± 16,78 (median: 48,50), bulunmayanlarda 39,30 ± 20,09 (median: 38,00) olarak hesaplanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,465).

Tablo 15. Hasta Grubunda Koroner Arter Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	KAH Var (n=8)	KAH Yok (n=27)	p
HALP Skor	32,19 ± 16,13 (32,02)	38,31 ± 17,71 (37,52)	0,388
NLR	3,80 ± 1,59 (3,93)	3,61 ± 2,03 (2,76)	0,811
BPDAİ	44,63 ± 16,78 (48,50)	39,30 ± 20,09 (38,00)	0,465

Tablo 16'da hasta grubunda nefrolojik hastalık varlığına göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. Nefrolojik hastalığı bulunan hastalarda HALP skoru 42,07 ± 16,25 (median: 37,64) iken, nefrolojik hastalığı olmayanlarda 36,05 ± 17,62 (median: 34,65) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,481). NLR açısından değerlendirildiğinde, nefrolojik hastalığı olanlarda 3,42 ± 1,34 (median: 3,45), olmayanlarda ise 3,69 ± 2,01 (median: 2,97) değerleri saptanmış, fark anlamlılık göstermemiştir (p=0,776). BPDAİ skorları ise nefrolojik hastalık varlığında 43,80 ± 20,33 (median: 38,00), yokluğunda 39,97 ± 19,40 (median: 41,50) olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,687).

Tablo 16. Hasta Grubunda Nefrolojik Hastalığına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	Nefrolojik Hastalık Var (n=5)	Nefrolojik Hastalık Yok (n=30)	p
HALP Skor	42,07 ± 16,25 (37,64)	36,05 ± 17,62 (34,65)	0,481
NLR	3,42 ± 1,34 (3,45)	3,69 ± 2,01 (2,97)	0,776
BPDAİ	43,80 ± 20,33 (38,00)	39,97 ± 19,40 (41,50)	0,687

Tablo 17'de hasta grubunda çoklu komorbidite varlığına göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. HALP skoru, çoklu komorbiditesi olan bireylerde 36,85 ± 17,02 (medyan: 34,64), olmayan bireylerde ise 37,09 ± 19,26 (medyan: 45,21) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında HALP skoru açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,999).NLR, çoklu komorbidite varlığında 3,55 ± 1,68 (medyan: 3,21), yokluğunda 3,95 ± 2,58 (medyan: 2,66) olarak belirlenmiştir. NLR açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,881).BPDAİ, çoklu komorbiditesi olan grupta 44,08 ± 18,00 (medyan: 45,51), olmayan grupta ise 30,22 ± 20,17 (medyan: 24,00) olarak ölçülmüştür. BPDAİ değeri, iki grup arasında anlamlılık düzeyine yakın bir farklılık göstermiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p=0,052).

Tablo 17. Hasta Grubunda Çoklu Komorbidite Durumuna Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

	Çoklu komorbidite var (n=26)	**Çoklu komorbidite yok (n=9)**	
Değişken	**Ort ± SS (Medyan)**	**Ort ± SS (Medyan)**	**p**
HALP skor	36,85 ± 17,02 (34,64)	37,09 ± 19,26 (45,21)	0,999
NLR	3,55 ± 1,68 (3,21)	3,95 ± 2,58 (2,66)	0,881
BPDAİ	44,08 ± 18,00 (45,51)	30,22 ± 20,17 (24,00)	0,052

Tablo 18'de biyopsi sonucuna göre (BP ile uyumlu veya değil) HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. BP ile uyumlu biyopsi sonucu olanlarda HALP skoru 35,95 ± 19,12 (median: 33,21) iken, uyumlu olmayanlarda 38,66 ± 15,95 (median: 37,64) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,659). NLR değerleri incelendiğinde, BP ile uyumlu grupta 3,75 ± 2,29 (median: 2,70), uyumlu olmayan grupta ise 3,49 ± 1,51 (median: 3,42) saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,698). BPDAİ skorları ise BP ile uyumlu olanlarda 40,89 ± 17,30 (median: 37,50), uyumlu olmayanlarda 41,31 ± 21,84 (median: 44,00) olarak benzer bulunmuş ve anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0,951).

Tablo 18. Hasta Grubunda Biyopsi Sonucuna (Büllöz pemfigoid ile uyumlu) Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	**BP ile uyumlu (n=23)**	**BP ile uyumlu değil (n=12)**	**p**
HALP Skor	35,95 ± 19,12 (33,21)	38,66 ± 15,95 (37,64)	0,659
NLR	3,75 ± 2,29 (2,70)	3,49 ± 1,51 (3,42)	0,698
BPDAİ	40,89 ± 17,30 (37,50)	41,31 ± 21,84 (44,00)	0,951

Tablo 19'da Anti-BP180 pozitifliği durumuna göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. Anti-BP180 pozitif olan hastalarda HALP skoru 33,78 ± 18,17 (median: 33,17) iken, negatif olanlarda 41,09 ± 16,40 (median: 41,42) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,229). NLR değerleri Anti-BP180 pozitif grupta 3,91 ± 2,10 (median: 3,09), negatif grupta ise 3,31 ± 1,76 (median: 3,18) olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,374). BPDAİ skorları Anti-BP180 pozitif hastalarda 45,94 ± 17,28 (median:

50,5), negatif hastalarda ise 35,63 ± 20,44 (median: 34,0) olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (p=0,125).

Tablo 19. Hasta Grubunda Anti BP 180 Pozitifliğine Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	Anti BP180 Pozitif (n=17)	Anti BP180 Negatif (n=16)	p
HALP Skor	33,78 ± 18,17 (33,17)	41,09 ± 16,40 (41,42)	0,229
NLR	3,91 ± 2,10 (3,09)	3,31 ± 1,76 (3,18)	0,374
BPDAİ	45,94 ± 17,28 (50,5)	35,63 ± 20,44 (34,0)	0,125

Tablo 20'de Anti-BP230 pozitifliği durumuna göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. Anti-BP230 pozitif hastalarda HALP skoru 33,11 ± 13,54 (median: 31,57) iken, negatif olanlarda 38,10 ± 18,32 (median: 37,64) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0,534). NLR değerleri pozitif grupta 3,91 ± 1,71 (median: 3,84), negatif grupta ise 3,57 ± 2,01 (median: 3,18) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,704). BPDAİ skorları ise Anti-BP230 pozitif hastalarda 45,00 ± 22,23 (median: 43,0), negatif hastalarda 40,25 ± 18,92 (median: 40,0) olarak hesaplanmış ve anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0,591).

Tablo 20. Hasta Grubunda Anti BP 230 Pozitifliğine Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	Anti BP230Pozitif (n=6)	Anti BP230Negatif (n=28)	p
HALP Skor	33,11 ± 13,54 (31,57)	38,10 ± 18,32 (37,64)	0,534
NLR	3,91 ± 1,71 (3,84)	3,57 ± 2,01 (3,18)	0,704
BPDAİ	45,00 ± 22,23 (43,0)	40,25 ± 18,92 (40,0)	0,591

Tablo 21'de DİF sonuçlarına göre HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerleri karşılaştırılmıştır. HALP skoruna bakıldığında; negatif grupta 38,82 ± 15,66 (median: 35,10), yalnızca IgG (+) grupta 60,62 ± 5,32 (median: 59,24), yalnızca C3 (+) grupta 30,60 ± 15,11 (median: 30,59) ve hem IgG(+) hem C3(+) olan grupta 33,88 ± 16,15 (median: 35,62) değerleri saptanmıştır. En yüksek HALP skorunun yalnızca IgG (+)

grubunda olduğu görülse de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,059). NLR değerleri negatif grupta 2,87 ± 1,49 (median: 2,40), IgG (+) grupta 2,42 ± 0,87 (median: 1,99), C3 (+) grupta 3,46 ± 1,65 (median: 3,01) ve IgG(+) + C3 (+) grubunda 4,28 ± 2,06 (median: 3,77) olup, en yüksek NLR IgG(+) ve C3 (+) grubunda gözlenmiştir. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,281). BPDAİ skorları incelendiğinde; negatif grupta 57,75 ± 5,74 (median: 57,5), IgG (+) grupta 38,33 ± 21,50 (median: 38,0), C3 (+) grupta 35,00 ± 25,40 (median: 34,5) ve IgG(+) + C3 (+) grubunda 40,32 ± 19,06 (median: 40,0) bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,335).

Tablo 21. Hasta Grubunda IF Sonuçlarına Göre HALP Skoru, NLR ve BPDAİ'nin Kıyaslanması

Değişken	Negatif	IgG (+)	C3 (+)	IgG(+) ve C3 (+)	p
HALP Skor	38,82 ± 15,66 (35,10)	60,62 ± 5,32 (59,24)	30,60 ± 15,11 (30,59)	33,88 ± 16,15 (35,62)	0,059
NLR	2,87 ± 1,49 (2,40)	2,42 ± 0,87 (1,99)	3,46 ± 1,65 (3,01)	4,28 ± 2,06 (3,77)	0,281
BPDAİ	57,75 ± 5,74 (57,5)	38,33 ± 21,50 (38,0)	35,00 ± 25,40 (34,5)	40,32 ± 19,06 (40,0)	0,335

Tablo 22'de hasta grubunda BPDAİ skoru ile yaş, hastalık süresi, HALP skoru ve NLR arasındaki korelasyon incelenmiştir. Sonuçlara göre, yaş ile BPDAİ arasında pozitif fakat zayıf bir korelasyon (r=0,188) bulunmuş olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,278). Hastalık süresi ile BPDAİ arasında ise negatif yönde zayıf bir ilişki (r=-0,144) saptanmış, ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,408). HALP skoru ile BPDAİ arasında negatif yönlü orta düzeyde bir korelasyon eğilimi (r=-0,287) gözlenmiş olup bu ilişki istatistiksel sınırda anlamlılık göstermemektedir (p=0,095). Buna karşılık, NLR ile BPDAİ arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon eğilimi (r=0,294) bulunmuş, fakat bu da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,086).

Tablo 22. Hasta Grubunda BPDAİ ile Yaş, Hastalık Süresi, HALP Skoru ve NLR Korelasyon Analizi

	BPDAİ Skoru	
Değişken	**r**	**p**
Yaş (Yıl)	0,188	0,278
Hastalık süresi (Ay)	-0,144	0,408
HALP skoru	-0,287	0,095
NLR	0,294	0,086

BPDAİ skor seviyelerine göre HALP skoru ve NLR değerlerinin karşılaştırılması Tablo 23'te sunulmuştur. HALP skoru, BPDAİ <20 grubunda 47,86 ± 8,79 (medyan: 49,06), 20–57 grubunda 36,24 ± 17,41 (medyan: 36,57) ve >57 grubunda 32,78 ± 19,34 (medyan: 26,27) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında HALP skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,193). Nötrofil lenfosit oranı (NLR) değerleri ise sırasıyla BPDAİ <20 grubunda 2,49 ± 1,28 (medyan: 1,99), 20–57 grubunda 3,71 ± 1,95 (medyan: 3,21) ve >57 grubunda 4,12 ± 2,04 (medyan: 4,16) olarak saptanmıştır. NLR açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,217).

Tablo 23. BPDAİ Skor Seviyesine Göre NLR ve HALP Skoru Kıyaslanması

	BPDAİ	n	Ort	SS	Medyan	p
HALP skor	<20	5	47,86	8,79	49,06	0,193
	20-57	20	36,24	17,41	36,57	
	>57	10	32,78	19,34	26,27	
NLR	<20	5	2,49	1,28	1,99	0,217
	20-57	20	3,71	1,95	3,21	
	>57	10	4,12	2,04	4,16	

5. TARTIŞMA

5.1. Çalışmanın Amaç ve Metodolojisinin İrdelenmesi

Büllöz pemfigoid, başlıca ileri yaş grubunda görülen, bazal membran zonunun hemidesmozomal proteinleri olan BP180 ve BP230'a karşı gelişen otoantikorlarla karakterize, kronik seyirli, sub epidermal büllöz bir dermatozdur. Klinik olarak gergin büller, eritematöz plaklar ve belirgin pruritus ile seyreden BP, yaşam kalitesini belirgin düzeyde azaltan ve mortalite ile morbiditeye yol açabilen bir hastalıktır(133).BP'nin patogenezinde otoimmün mekanizmaların yanı sıra yaşa bağlı immünsenesans, inflamatuvar süreçler ve sistemik komorbiditelerin rol oynadığı bildirilmektedir. Literatürde hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kardiyo vasküler hastalıklar ile demans ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik patolojilerin BP ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir(134, 135). Bu komorbid durumların varlığı, hastalığın klinik seyrini, tedavi yanıtını ve prognozunu doğrudan etkilemektedir. Ayrıca bu hastalar, fonksiyonel bağımsızlık kaybı ve artmış hastane yatış oranları açısından da risk altındadır(136).

Son yıllarda sistemik inflamasyon ve beslenme durumu ile ilişkili prognostik biyobelirteçlerin klinik kullanımı önem kazanmıştır. HALP skoru (Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Trombosit sayılarının formülize edilmesiyle elde edilir), başta solid organ maligniteleri olmak üzere birçok hastalıkta immünolojik ve nutrisyonel durumun yansıması olarak prognostik bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Düşük HALP skoru, artmış inflamatuvar yük, immünsüpresyon ve kötü beslenme durumunu yansıtmakta olup, olumsuz klinik sonuçlarla korelasyon göstermektedir(137). Bununla birlikte, HALP skorunun inflamatuvar temelli deri hastalıkları ve özellikle BP ile olan ilişkisi henüz yeterince aydınlatılamamıştır.

Bu bağlamda, çalışmamızın amacı; BP hastalarında HALP skorunun hastalık şiddeti ile olan ilişkisini ortaya koymak ve eşlik eden komorbid durumlarla olan olası korelasyonlarını değerlendirmektir. Bu değerlendirme, HALP skorunun BP'de klinik karar alma süreçlerinde öngörücü bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmak açısından önem arz etmektedir.

5.2. Çalışma Verilerinin İrdelenmesi

Çalışmamıza toplam 81 birey dahil edilmiş olup, bunların 35'i BP tanılı hasta**,** 46'sı ise sağlıklı kontrol grubunu oluşturmaktadır. Hasta grubunda 19 kadın (%54,3) ve16 erkek (%45,7) yer almakta olup, cinsiyet dağılımı açısından hastalık kadınlarda daha fazla oranda saptanmıştır. Literatürde BP'nin kadınlarda daha sık görüldüğüne dair bulgular mevcuttur. Örneğin Radičević ve Minić(135) tarafından yapılan çalışmada, 80 BP hastasının %58,8'inin kadın, %41,3'ünün erkek olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, Lee ve ark. (134) tarafından gerçekleştirilen bir vaka-kontrol çalışmasında da ortalama yaşın 76 olduğu ve çalışmaya dahil edilen hastaların %53 orandakdın olduğu belirtilmiştir. Huttelmaier ve ark.(133), ileri yaş kadın bireylerde BP insidansının daha yüksek olduğunu vurgulamaktadır. Elde edilen sonuçlara göre kadın/erkek oranı, mevcut literatürle büyük ölçüde uyumlu tespit edilmiştir. Bu durum, hasta grubumuzun BP epidemiyolojisini yansıtma açısından temsili nitelikte olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda BP tanılı hastaların yaş ortalaması 74,80 ± 10,00 yıl**,** medyan yaşı ise 77 yıl olarak saptanmıştır (yaş aralığı: 49–91 yıl). Bu bulgu, BP'nin ileri yaş hastalıkları arasında yer aldığını desteklemektedir. Literatürde de benzer yaş dağılımları dikkat çekmektedir. Svecova ve ark.(138) tarafından yapılan çalışmada, BP tanısı konan olguların %81,4'ünün klasik büllöz formda olduğu ve ortalama yaşın 75 yıl civarında olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, Titou ve ark.(139) tarafından Faslı hastalar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada ortalama yaş 71,3 yıl olarak bildirilmiştir. Ayrıca Teixeira ve ark. (140) tarafından Portekiz'de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, BP tanılı bireylerin ortalama yaşının 72,6 yıl olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda BP tanılı hasta grubundaki komorbidite dağılımı incelendiğinde, en sık eşlik eden hastalığın hipertansiyon olduğu görülmektedir. BP hastalarının %74,3'ünde (n=26) hipertansiyon tespit edilmiştir. Bu oran, literatürde bildirilen bulgularla büyük ölçüde örtüşmektedir. Örneğin, Radičević ve Minić(135) tarafından yapılan çalışmada BP hastalarının %73,75'inde hipertansiyon mevcuttu ve hipertansiyonun BP patogeneziyle ilişkili kronik inflamatuvar süreçlerle bağlantılı

olabileceği öne sürülmüştür. İkinci en yaygın komorbidite olan diyabet mellitus, hasta grubumuzda %40 (n=14) oranında saptanmıştır. Bu bulgu da literatürde bildirilen %25–43 oranları ile paralellik göstermektedir. Özellikle diyabetin, bağ dokusu bozuklukları ve yaşlanma ile birlikte BP'nin patogenezine katkı sağladığı düşünülmektedir. Lee ve ark.(134)**,** diyabetin BP hastalarında hem prevalansının yüksek olduğunu hem de hastalık seyrini kötüleştirebileceğini bildirmiştir. Çalışmamızda nörolojik hastalıklar (Alzheimer, Parkinson, inme sekelleri vb.) %28,6 (n=10) oranında görülmüştür. BP ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki pek çok çalışmada gösterilmiştir. Pankakoski ve ark.(141) tarafından yapılan çalışmada bu oran %46 olarak rapor edilmiş, BP'nin sinir dokusu ile paylaştığı antijenler nedeniyle nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisinin biyolojik bir temele dayandığı ifade edilmiştir. Koroner arter hastalığı (KAH) ise hasta grubumuzda %22,9 (n=8) oranında tespit edilmiştir. KAH, yaşlanma ve inflamasyonla ilişkili sistemik etkilerle BP'ye sık eşlik edebilen bir komorbiditedir. Literatürde BP hastalarında KAH prevalansı %20–30 arasında değişmektedir ve bu durum kardiyovasküler riskin BP yönetiminde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Akciğer hastalıkları (özellikle KOAH ve astım) hasta grubumuzda %17,1 (n=6) oranında mevcuttur. Bu oran da literatürde bildirilen %10–20 aralığıyla uyumludur. Son olarak, nefrolojik hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği, nefropati vb.) hasta grubumuzda %14,3 (n=5) oranında saptanmıştır. BP ile böbrek hastalıkları arasındaki ilişki, artmış yaş, vasküler hastalıklar ve immünolojik mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir. Bu oran da BP literatüründe sıklıkla bildirilen %10–20 prevalans aralığına karşılık gelmektedir. Elde ettiğimiz veriler, BP hastalarında çoklu komorbiditelerin oranı %80 olmak üzere yüksek görünmektedir. Literatöre göre BP hastalarının önemli bir kısmında çoklu komorbidite (birden fazla sistemik hastalık eşliği) görünmektedir. Deri, böbrek ve sinir sisteminde bazal membranın bulunması, BP hastalarındaki multiorgan tutulumunu açıklamaktadır. Türkiyede yapılan bir çalışmada 37 yıllık bir süreçte takip edilen 169 BP hastasında en çok hipertansiyon olmak üzerere sırayla diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik hastalıklardan inme daha yüksek oranda saptanmıştır. Analizlere göre çoklu morbidite sağ kalımı ve hastalık seyrini olumsuız etkilemiştir(110).Çalışmamızdaki hastalık ve çoklu morbidite dağılımı, literatürde bildirilen oranlarla uyumlu bulunmaktadır.

Çalışmamızda, HALP skoru, Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) ve Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAİ) değerlerinin çoklu komorbidite varlığına göre anlamlı düzeyde farklılık göstermediği saptanmıştır. HALP skoru, çoklu komorbiditesi olan grupta 36,85 ± 17,02 iken olmayan grupta 37,09 ± 19,26 olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,999). Literatürde HALP skorunun diyabetik nefropati(121), status epileptikus(123) ve kalp hastalıkları gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da, büllöz pemfigoide özgü çalışma yoktur. NLR değeri açısından da çoklu komorbiditesi olan ve olmayan gruplar arasında fark izlenmemiştir. Oysa önceki çalışmalarda NLR'nin psöriyazis(130), lupus ve diğer kronik inflamatuar cilt hastalıklarında sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanıldığı bildirilmiştir(132). BPDAİ açısından ise çoklu komorbidite bulunan bireylerde skor daha yüksek saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Literatürde BPDAİ ile komorbid hastalıklar arasındaki ilişkiyi doğrudan ele alan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte, yapılan pek çok çalışmada diabetes mellitus ve nörolojik hastalıkların BP'nin prognozunu olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir. Örneğin, Koneru ve ark. (142) tarafından yapılan çalışmada BP hastalarında kardiyovasküler, nörolojik hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi komorbiditelerin yaygınlığı vurgulanmıştır. Aynı şekilde, Jiirasutat ve ark. (143) tarafından yapılan sistematik derlemede, diyabetin BP gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, Kalińska-Bienias ve ark. (144) çalışmasında BP ile demans arasında güçlü bir ilişki (OR = 7.89) saptanmış; yaşlı hastalarda demansın BP prognozunu kötüleştirebileceği ifade edilmiştir. Ancak, bu çalışmalarda BPDAİ gibi hastalık şiddetini doğrudan ölçen skorların komorbiditelerle ilişkilendirilmesine dair spesifik istatistiksel analizler yer almamaktadır. Bu yönüyle, bizim çalışmamız HALP skoru, NLR ve BPDAİ'nin komorbidite varlığına göre karşılaştırıldığı nadir çalışmalardan biri olarak literatüre katkı sağlamaktadır. Özellikle BPDAİ değerinin komorbiditeye göre anlamlılık sınırında farklılık göstermesi (p=0,052), bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin klinik anlamda önemli olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda histopatolojik sonuçlarına göre BP tanısı alan hastaların,%65,7'u (n=23) BP ile uyumluyken %34,3'i (n=12) BP tanısını destekleyici

bulgular göstermemektedir. Kurniawan ve Arisanty(145), BP tanısında altın standardın klinik bulgularla birlikte histopatoloji ve direkt immünofloresan (DIF) yöntemlerinin kombine kullanımı olduğunu bildirmiştir. Çalışmalarında, olguların %89,5'inde subepidermal büller histopatolojik olarak izlenmiş olsa da yalnızca %36'sında DIF ile BP'ye özgü immün birikim saptanmıştır. Benzer şekilde, Fudge ve Crawford (146), 10 yıllık geniş ölçekli çalışmalarında BP tanısında ilk biyopsiyle DIF'in bazen negatif çıkabileceğini ve tanının kesinleşmesi için tekrar biyopsi gerekebileceğini ortaya koymuştur. Hastaların %1,04'ünde ilk negatif DIF sonucuna rağmen ikinci biyopside pozitif sonuç alınmıştır. Ayrıca, Meijer ve ark. (147), BP'nin bullöz ve non-bullöz varyantlarının tanısında tek başına histopatolojik bulguların yetersiz olduğunu, DIF ve indirekt immünofloresan (IIF) testlerinin eş zamanlı uygulanmasının tanı doğruluğunu artırdığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada, DIF'in tanıdaki duyarlılığı %88,3 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda BP tanısı alan hastaların yaklaşık %65,7 inde biyopsi ile uyumlu bulgu elde edilmiştir ve bu oran literatöre kıyasen yüksek bulunmuştur fakat buna rağmen histopatolojik çalışmanın tanıda yüksek hassasiyete sahip olmadığını göstermektedir. Bu konu literatürde de sıkça vurgulanan tanısal zorlukları yansıtmaktadır ve histopatolojik incelemelerin BP tanısında tek başına yetersiz kalabileceği (biyops alınan bölgenin uygun olmaması ya da erken veya geç bir lezyondan biyopsi alınması sebeplerile) gibi destekleyici tanı yöntemlerine (örneğin DİF, serolojik testler) ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, direkt immünofloresan (DİF) incelemesi yapılan 32 hastanın %59,4'ünde (n=19) IgG (+) ve C3(+), %18,8'inde (n=6) sadece C3(+), %9,4'ünde (n=3) yalnızca IgG (+), %12,5'inde (n=4) ise negatif sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgular, literatürde bildirilen DİF pozitiflik oranlarıyla genel olarak uyumludur; ancak bazı çalışmalarda DİF duyarlılığının daha yüksek olduğu da bildirilmiştir. Örneğin, Smoller ve Woodley(148), BP hastalarının %94'ünde C3 ve %83'ünde IgG pozitifliği saptamış; IgG+C3 birlikte pozitiflik oranının da oldukça yüksek olduğunu bildirmiştir ve DİF de bazal membran boyunca IgG ile veya IgG olmaksızın C3'ün vurgulanması %82 ile %90,5 arasında değişen bir duyarlılığa ve %98 özgüllüğe sahiptir. Benzer şekilde, Eftekhari ve ark. (149), hastalarının tamamında IgG ve C3 birikiminin %100 hastada olduğunu, ancak bazı olgularda yalnızca C3 pozitifliğinin

daha yüksek şiddet de görülebildiğini bildirmiştir. Çalışmamızda DİF %12,5 oranda negatif sonuçlanmış olup, bu oran literatürde nadir olarak bildirilse de bazı olgularda görülebilmektedir. Bunun lezyonun yaşı veya teknik yetersizlikler gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu duruma dikkat çeken bir diğer çalışma ise Fudge ve Crawford (146) tarafından yürütülmüştür. Yazarlar, ilk biyopsilerde DİF negatif olan bazı BP olgularının ikinci biyopsilerde pozitif hale geldiğini göstermiştir. Son olarak, Damman ve ark. (150), DİF ile IgG/C3 negatif olan BP olgularında C4d boyamasının tanıya katkı sağlayabileceğini bildirmiştir. Bu, DİF negatif olguların otomatik olarak tanı dışı bırakılmaması gerektiğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak çalışmamızda DİF ile elde edilen IgG ve C3 pozitiflik oranları, BP için karakteristik bulguları yansıtmakta olup, literatürle uyumludur. DİF sonuçlarında negatif değerlendirme olası olabilmekle beraber çalışmamızda bu oran literatöre göre daha yüksek tesbit edilmiştir, buna rağmen çalışmamızdaki tanı oranının yüksekliği, klinik değerlendirme, histopatoloji, DİF ve ELİSAnın bir arada yapıldığına bağlı olabilmektedir. Bu ihtimal dolayısıyla DİF'in BP tanısında tek başına değil klinik, histopatolojik ve serolojik bulgularla desteklenmelidir.

Çalışmamızda, BP tanısı alan hastaların %52,9'unda (n=18) Anti-BP180 antikoru pozitif, %47,1'inde (n=16) ise negatif bulunmuştur. Anti-BP230 antikoru ise %17,6 oranında (n=6) pozitif, %82,4 oranında (n=28) negatif saptanmıştır. BP'de hedeflenen otoantijenlerden biri olan BP180 (BPAG2), epidermal bazal membran zonunda yer alan transmembran bir proteindir ve hastalık aktivitesi ile daha yüksek oranda ilişkilidir. Bu nedenle Anti-BP180, literatürde serolojik tanı açısından daha duyarlı bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda Anti-BP180 antikor pozitifliğinin %69 ila %97,9 arasında değiştiği bildirilmiştir(151-153). Çalışmamızda Anti-BP180 pozitiflik oranının bu değerlerin altında kalması; hasta grubumuzun klinik alt tipleri, hastalık süresinin erken evrede olması, kullanılan ELISA kitinin duyarlılığı veya bireysel antikor düzeyi farklılıkları ile ilişkili olabilir. Anti-BP230 ise sitoplazmik bir protein olan BPAG1e'ye karşı gelişen otoantikorlardır ve genellikle BP tanısında daha düşük duyarlılığa sahiptir. Literatürde bu antikora yönelik pozitiflik oranı %55 ila %72 arasında bildirilmektedir(151, 153). Çalışmamızda Anti-BP230 pozitifliğinin %17,6 gibi oldukça düşük bir düzeyde

bulunması, bu antikorun hastalık evresiyle ilişkili olarak daha geç dönemde ortaya çıkabileceğini veya hastalık alt tipine göre değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Anti-BP230'un, bazı olgularda tanıya anlamlı katkı sağlamadığı da bildirilmektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen antikor pozitiflik oranları literatürle genel hatlarıyla benzer olmakla birlikte, daha düşük saptanan oranlar test duyarlılığı, hastalık evresi ve bireysel değişkenlik gibi faktörler ışığında değerlendirilmelidir. BP tanısında serolojik testlerin tek başına yeterli olmadığı, klinik, histopatolojik ve immünolojik verilerin birlikte ele alınması gerektiği bir kez daha anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda ANA testi pozitifliği %8,6 oranında bulunmuştur. Literatürde, BP hastalarında ANA pozitifliği genellikle düşük oranlarda saptanmakta, çoğunlukla başka otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterdiği durumlarda ortaya çıkmaktadır. Örneğin, Danno ve ark.'nın(154) vakasında yüksek ANA titresi gösteren BP hastasında, ANA'ların BMZ üzerindeki pemfigoid antikorlarını maskeleyebileceği bildirilmiştir. Bu bağlamda, çalışmamızdaki düşük ANA pozitiflik oranı, BP ile ilişkili önceki bulgularla tutarlıdır ve ANA testinin tanıda sınırlı bir rol oynadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda her hasta için immünosupresif tedavi planlanmadığı için, Quantiferon testi sadece 18 hastada yapılmıştır, test yapılan kişilerin %33,3'ündepozitif sonuç saptanmıştır. Quantiferon testinin sonucu T hücrelerinin antijene yanıt varebilme kapasitesine dayanır ve doğrudan hücresel immünitenin bir göstergesidir. Test çalışan kişilerde %33 pozitif oranı, latent tüberküloz enfeksiyonunun genel prevalansı ve hücresel bağışıklık yanıtlarındaki aktivasyonla ilişkili olabilir. Literatürde BP hastalarında Quantiferon test sonuçlarını doğrudan raporlayan çalışma sayısı oldukça sınırlı olmakla birlikte, bu testin özellikle immünsupresif tedavi öncesi latent tüberküloz enfeksiyonunu değerlendirmek amacıyla kullanımı önem arz etmektedir. Goodfellow ve ark.(155) tarafından bildirilen bir olguda, BP tanısı almış hastada latent tüberküloz varlığı, interferon-gamma salınım testi (IGRA) ile doğrulanmıştır ve testin, özellikle deri tutulumunun yaygın olduğu durumlarda tüberkülin deri testi (TDT) yerine tanısal bir alternatif sunduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, Miyamoto ve ark.(156) tarafından yapılan derlemede, yaşlı BP

hastalarında komorbiditelerin ve latent enfeksiyonların sıklıkla eşlik ettiği, bu nedenle immünsüpresif tedavi planlanmadan önce enfeksiyonların dışlanmasının önemli olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda saptanan yüksek Quantiferon pozitiflik oranı, latent enfeksiyon prevalansının yaşlı popülasyonda artmış olması ve BP'nin hücresel immün yanıtlarla ilişkisinin bir göstergesi olabilir. Bu bulgu, ilerleyen çalışmalarda BP ve tüberküloz enfeksiyonu ilişkisini değerlendirecek daha geniş kohort çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda Bullous Pemphigoid DiseaseArea Index (BPDAI) ortalaması 40,51±19,27 olarak saptanmış olup, hastaların %14,3'ü (<20), %57,1'i (20–57) ve %28,6'sı (>57) skor aralıklarında yer almıştır. Bu dağılım, hastalık şiddetinin önemli bir kısmının orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Bulgularımız, literatürde bildirilen çeşitli verilerle benzerlik göstermektedir. Örneğin, Lévy-Sitbon ve ark.(157) tarafından yapılan prospektif çalışmada, ortalama BPDAI başlangıç skoru 46,7±25 olarak saptanmış ve bu değerin ≥56 olanların "şiddetli BP" grubunda değerlendirilebileceği belirtilmiştir. Benzer şekilde, Wijayanti ve ark.(158) BPDAI'nin yüksek güvenilirlik ve geçerlilik düzeyine sahip olduğunu ve hastalık şiddetini doğru yansıttığını vurgulamıştır. Çalışmamızdaki medyan değerin 40 olması, hastaların çoğunun orta şiddette hastalığa sahip olduğunu göstermektedir. Bu dağılım, Clapé ve ark.(159) tarafından yapılan çalışmada bildirilen bulgularla da örtüşmektedir; burada mukozal tutulum gösteren hastalarda BPDAI skorlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve genellikle daha şiddetli seyirli oldukları gösterilmiştir. Çalışmamızdaki BPDAI skorlarının orta düzeyde tespit edilmesi, mukozal tutulumun düşük olması ile körele olabileceğini düşündürmektedir. Bulgular, BPDAI'nin klinik şiddeti belirlemede değerli olduğunu desteklemektedir. çalışmamızda sadece bir kişide mukokutanöz tutulum olduğu sebebi ile, bu klinik BPDAİ ile karşılaştırılamamıştır.

HALP skoru sistemik inflamasyonun ve immün yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan yeni nesil biyobelirteçlerden biridir. Çalışmamızda BP hastalarında HALP skoru ortalaması 36,91 ± 17,33 (35,61) iken, sağlıklı kontrol grubunda bu skor 49,60 ± 16,20 (47,76) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. HALP skorundaki bu düşüklük, BP'nin sistemik inflamasyonla ilişkili bir hastalık olduğunu ve immün yanıt parametrelerinin bu hastalarda belirgin şekilde etkilendiğini

göstermektedir. Literatürde benzer şekilde HALP skorunun kronik inflamatuar cilt hastalıklarında düşük saptandığına dair sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. HALP scoru kronik spontan ürtiker hastalarında tedavi yanıtını öngören bir gösterge olarak ortaya konulmuştur (125), Atopik dermatit de Atopik İnflamasyon İndeksi(AII) araştırılan bir çalışmada HALP dan bahsetmişler(126), Psöriaziste HALP skoru, sistemik inflamasyonun göstergesi olarak düşük saptanmıştır (127). Özellikle Liu ve Zuo(160) tarafından yapılan çalışmada, BP'nin klinik değerlendirmesinde çeşitli biyokimyasal parametrelerin önemine dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte HALP skoru ile BP hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma literatörde yer almamaktadır. Bu nedenle, çalışmamız HALP skorunun BP hastalarında belirgin olarak düşük olduğunu gösteren ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bu bulgu, HALP skorunun BP hastalarında hem inflamasyonun değerlendirilmesinde hem de hastalık şiddetinin tahmininde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu alandaki literatürün sınırlı olması nedeniyle, ileride yapılacak geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla HALP skorunun prognostik değerinin daha ayrıntılı biçimde incelenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Nötrofil/Lenfosit (NLR) Oranı, inflamatuar yanıtın basit ve ucuz bir biyobelirteci olarak birçok hastalıkta değerlendirilmektedir. HALP ile NLR'ninbirlikte bakılması, inflamasyon düzeyinin değerlendirilmesi ve hastalık şiddeti veya eşlik eden komorbiditelerle ilişkisini araştırılması açısından daha bütünleyici bir bakışaçısı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, bullöz pemfigoidli (BP) hasta grubunda –NLR ortalaması 3,65 ± 1,92 iken kontrol grubunda 2,41 ± 1,11 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgu, literatürdeki çeşitli çalışmalarla uyumludur. Örneğin, Sun ve ark. (161) tarafından yapılan bir çalışmada, BP hastalarında NLR düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş ve NLR'nin BP hastalığının aktivitesiyle pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada, NLR düzeyleri ile BPDAI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu, dolayısıyla NLR'nin hastalık şiddetini yansıtabilecek bir parametre olabileceği vurgulanmıştır. Benzer şekilde, Şereflican ve Parlak (162) tarafından Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada, BP hastalarında NLR değerlerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha

yüksek olduğu bulunmuştur. Yazarlar, NLR'nin BP gibi otoimmün dermatolojik hastalıklarda inflamasyonun ucuz ve erişilebilir bir göstergesi olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda elde ettiğimiz NLR seviyeleri literatürde bildirilen değerlerle uyumlu olup, BP hastalarında sistemik inflamasyonun artmış olduğunu desteklemektedir. NLR'nin hem tanı hem de hastalık aktivitesinin takibi açısından pratik bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda cinsiyet ve komorbidite varlığı ile NLR, BPDAI ve HALP skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, BP klinik şiddetinin ve inflamatuar biyobelirteçlerinin yalnızca cinsiyet veya eşlik eden hastalıklardan etkilenmeyebileceğini göstermektedir. Literatürde de bu bulguyu destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Sun ve ark.(161) retrospektif çalışmasında, BP hastalarında NLR ve PLR gibi inflamatuar belirteçlerin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu, ancak bu ilişkilerin yaş, cinsiyet veya komorbid hastalıklarla anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada cinsiyetin NLR seviyeleri üzerinde belirleyici bir etkisinin olmadığı da vurgulanmıştır. Benzer şekilde, Şereflican ve Parlak(162) tarafından yürütülen bir çalışmada da BP hastalarında NLR ve PLR değerlerinin yaş ve cinsiyet gibi demografik değişkenlerden bağımsız olarak yükseldiği gösterilmiştir. HALP skoru ile ilgili literatür daha sınırlı olsa da mevcut veriler bu skorun sistemik inflamasyonu yansıttığını, ancak komorbiditelerin birebir bu skoru anlamlı düzeyde değiştirmediğini göstermektedir. Ayrıca, Liu ve Zuo'da(160) BP'de sistemik inflamasyon göstergelerinin klinik özelliklerden tamamen bağımsız olarak değişkenlik gösterebileceğine işaret etmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda cinsiyet ve komorbiditelerin NLR, BPDAI ve HALP skorlarına olan etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, mevcut literatürle genel olarak uyumlu olup, BP'de bu parametrelerin bireyler arasındaki immün yanıt farklılıklarına bağlı olarak değişken immün-inflamatuar profillerden kaynaklı olabileceğini öne sürmektedir.

Çalışmamızda BPDAI ile yaş, hastalık süresi, HALP skoru ve NLR arasındaki korelasyonlar incelenmiş; ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkiler saptanmamıştır. Yaş ile BPDAI arasında zayıf pozitif korelasyon izlenmiş olup yaş

arttıkça HALP skoru değerinde arış izlenmiştir. Şikayetleri olan olan süresi ile BPDAI arasında zayıf negatif korelasyon olup, klinik olarak tanı ve tedavi almadan uzun bir süre şikayetleri olan kişilerin BPDAİ değerleri düşük hesaplanmıştır. HALP skoru ile BPDAI arasında orta düzeyde negatif eğilim olup, hastalık şiddeti arttıkça HALP skorunda düşme eğilimi saptanmıştır. NLR ile BPDAI arasında orta düzeyde pozitif eğilim bulunmuştur, HALP skorunun artışında NLR oranında yükselme eğilimi izlenmiştir. Literatürde benzer korelasyon analizleri yapan çalışmalar bu bulgularımızı genel olarak desteklemektedir. Örneğin, Sun ve ark. (161) çalışmasında BPDAI skoru ile NLR arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış, ancak bu ilişkinin orta düzeyde olduğu ve NLR'nin tek başına hastalık şiddetini öngörmede sınırlı olabileceği belirtilmiştir. Benzer şekilde, Şereflican ve Parlak'da(162) BP hastalarında NLR ile BPDAI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiş, bu parametrenin daha çok sistemik inflamasyonun göstergesi olduğunu ancak klinik skorlarla doğrudan örtüşmeyebileceğini vurgulamıştır. HALP skoruna ilişkin veriler literatürde oldukça sınırlıdır. Ancak genel eğilim, düşük HALP skorlarının artmış sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu ve dolayısıyla daha yüksek BPDAI skorları ile ters orantılı olabileceği yönündedir. Bu durum çalışmamızda da orta düzeyde negatif korelasyon eğilimiyle gözlenmiş, ancak istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda BPDAI ile yaş, hastalık süresi, HALP skoru ve NLR arasındaki korelasyonlar literatürde bildirilen genel eğilimlerle uyumludur. Ancak bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı hale gelmesi için daha büyük örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Bu sonuçlar, klinik ve biyobelirteç temelli değerlendirmelerin birlikte kullanılması gerektiğini desteklemektedir.

5.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız bazı önemli kısıtlılıklar içermektedir. Öncelikle, hasta ve kontrol grubundaki sınırlı örnekleme büyüklüğü, özellikle istatiksel olarak anlamsız sonuçların sebep olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamız tek merkezli bir tasarıma sahip olduğundan, epidemiyolojik veriler üzerine etkisi sınırlıdır. HALP skoru gibi yeni biyobelirteçlerin dermatolojik hastalıklardaki kullanımıyla ilgili literatür verilerinin sınırlı olması da bulgularımızın önceki çalışmalarla kapsamlı bir biçimde karşılaştırılmasını zorlaştırmıştır. Ek olarak, komorbid hastalıkların sadece

varlığı değerlendirilmiş; şiddet düzeyi, kontrol altında olup olmadığı gibi parametreler dikkate alınmamıştır. Son olarak, hastaların uzun dönem takip verileri çalışmaya dahil edilmediğinden, elde edilen biyobelirteç düzeylerinin hastalık prognozu ve tedavi yanıtı ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Tüm bu nedenlerle, çalışmamızın sonuçlarının daha geniş ve çok merkezli, prospektif tasarımlı araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

‘Büllöz Pemfigoid Hastalarında Halp Skorunun Hastalık Şiddeti Ve Eşlik Eden Hastalıklarla İlişkisinin Değerlendirilmesi’ konulu çalışmanın sonuçları;

- BP hastalarında HALP skoru şiddetden bağımsız anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bu durum, sistemik inflamasyonun ve immün yanıtın HALP skoru ile yansıtılabileceğini göstermekte ve HALP’in potansiyel bir inflamatuar biyobelirteç olarak BP’de kullanılabileceğine işaret etmektedir.
- NLR değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, NLR’nin BP’de inflamasyon düzeyini yansıtan güvenilir, ucuz ve erişilebilir bir parametre olduğunu göstermektedir.
- BPDAI ile HALP skoru ve NLR arasında orta düzeyde korelasyonlar saptanmıştır. Hasta grubunda hastalık şiddeti ve BPDAİ arttıkça HALP skorunda azalma ve NLR de artış saptanmıştır, fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu bulgular, HALP ve NLR'nin hastalık şiddetini yansıtma potansiyeli olduğunu göstermektedir. Özellikle BPDAI hesaplamasındaki zorluklar sebebi ile (zaman alıcılığı, olası hasta uyumsuzluğu, muayene yeteneği) alternatif olarak HALP skoru ve NLR kullanımının göz önüne bulundurulması gerekmekte olup bu ilişkinin daha geniş örneklemlerle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

- Çalışmamızda, komorbiditelerin dağılımı literatürde bildirilen oranlarla uyumlu sonuçlanmıştır.
- HALP skoru, NLR ve BPDAİ değerlerinin çoklu komorbidite varlığına göre anlamlı düzeyde farklılık göstermediği saptanmıştır.

HALP skoru, çoklu komorbiditesi olan grupta daha düşük saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmamıştır. NLR değeri açısından da komorbiditesi olan ve olmayan gruplar arasında fark izlenmemiştir. BPDAİ açısından çoklu komorbidite bulunan bireylerde skor daha yüksek saptanmıştır, bu fark

istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasada, BPDAİ değerinin komorbiditeye göre anlamlılık sınırında farklılık göstermesi, bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin klinik anlamda önemli olabileceğine işaret etmektedir.

Literatürde BPDAİ ile komorbid hastalıklar arasındaki ilişkiyi doğrudan ele alan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu yönüyle, çalışmamız HALP skoru, NLR ve BPDAİ'nin komorbidite varlığına göre karşılaştırıldığı nadir çalışmalardan biri olarak literatüre katkı sağlamaktadır.

- 65 yaş ve üzeri hastalarda (65 yaş altı hastalara kıyasla) HALP skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu grupta BPDAİ daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu konunun yaşlı hastalardaki immünsenesans, inflamatuvar süreçlerin şiddetli seyri ve artmış sistemik komorbiditelerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
- Cinsiyet ile HALP, NLR ve BPDAI skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç, BP'de bu parametrelerin bireyler arasındaki immün yanıt farklılıklarına bağlı olarak değişken immün-inflamatuar profillerden kaynaklı olabileceğini öne sürmektedir.
- Çalışmamızda hastalık süresi ile BPDAI arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
- BPDAI ortalama değeri 40,51 olup hastaların çoğu orta düzeyde hastalık şiddetine sahiptir. Bu dağılım, daha önce literatürde bildirilen değerlerle büyük ölçüde uyumludur.
- BP tanılı hastaların %65inde biyopside, BP ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Bu durum, tek başına histopatolojik değerlendirmenin BP tanısında yetersiz kalabileceğini ve destekleyici tanı yöntemlerinin (ör, DİF, serolojik testler) kullanımının önemini ortaya koymaktadır.
- DİF incelemesi yapılan hastaların %59,4'ünde IgG (+) ve C3(+), %18,8'inde sadece C3(+), %9,4'ünde yalnızca IgG (+) sonuçlanmıştır, veriler literatörle uyumlu bulunmaktadır.

DİF sonuçlarında negatif oranın(%12,5) literatöre göre daha yüksek tesbit edilmesine rağmen, tanı oranının yüksekliği, klinik değerlendirme, histopatoloji, DİF ve ELİSAnın bir arada yapıldığına bağlı olabilmektedir.

Bu ihtimal dolayısıyla DİF'in BP tanısında tek başına değil klinik, histopatolojik ve serolojik bulgularla desteklenmelidir.

- Anti-BP180 pozitifliği %52,9, Anti-BP230 pozitifliği ise %17,6 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, literatürle kısmen uyumlu olup, serolojik testlerin sensitivitesinin sınırlı olabileceğini göstermektedir.
- Quantiferon testi bakılan kişilerde (hastaların %51,4'ü) pozitiflik oranı yüksek (%33,3) olup, latent TB taramasının BP hastalarında özellikle immünsupresif tedavi öncesi önemli olduğu görülmektedir.

Öneriler

- HALP ve NLR gibi biyobelirteçlerin BP tanı ve takibinde kullanımı teşvik edilmeli; bu göstergelerin klinik geçerliliğini değerlendiren daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalar yapılmalıdır.
- HALP ve NLR nin BP de ve benzeri kronik inflamatuar dermatolojik astalıklarda prognsotik faktör olarak araştırılması.
- BPDAI skorunun standart bir hastalık şiddet değerlendirme aracı olarak rutin klinik uygulamaya dâhil edilmesi.
- BPDAI hesaplamasındaki zorluklar sebebi ile alternatif olarak HALP skoru ve NLR nin kullanımının araştırılması.
- Biyopsi ve DIF testlerinin sınırlı sensitivitesi göz önünde bulundurularak tanıda serolojik testler, klinik değerlendirme ve histopatolojik bulgular birlikte kullanılmalıdır.
- Komorbiditelerin ve yaş gibi faktörlerin hastalık şiddetini öngörmede yetersiz kalabileceği göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş hasta değerlendirme yaklaşımları geliştirilmelidir.

- BP hastalarında latent tüberküloz açısından dikkatli olunmalı, immünsupresif tedavi planlanan tüm hastalarda Quantiferon gibi testlerle tarama yapılmalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda BP hastalarında HALP skorunun anlamlı şekilde düşük, NLR değerinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, her iki parametrenin de sistemik inflamasyonu yansıtan biyobelirteçler olarak klinik değerlendirmede kullanılabileceğini desteklemektedir. BPDAI ile HALP ve NLR arasındaki korelasyon eğilimleri, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasadabu göstergelerin hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, cinsiyet, komorbidite varlığı ve yaş gibi demografik özelliklerle hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. BPDAİ ile çoklu komorbidite bulunan bireylerde anlamlılık sınırında yükseklik saptanmıştır. BPDAİ pratik olarak kullanımı ve uygulanması zor ve uzun bir süre gerektirdiği için alternatif olarak inflamatuar biyobelirteçler olarak bilinenNLR ve HALP skoru gibi kolay uygulanabilir hematolojik parametrelerin bu yönde kullanılabileceği düşünülmektedir. bu konuda daha geniş örneklemli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Schiavo AL, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. Clinics in dermatology. 2013;31(4):391-9.
2. Schmidt E, Della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. Dermatologic clinics. 2011;29(3):427-38.
3. Li J-H, Zuo Y-G. The “entanglement” between bullous pemphigoid and diabetes mellitus: a comprehensive review and expert recommendations. Expert Review of Clinical Immunology. 2024:1-14.
4. Bağcı IS, Horváth ON, Ruzicka T, Sárdy M. Bullous pemphigoid. Autoimmunity reviews. 2017;16(5):445-55.
5. Raap U, Werfel T. Bullous pemphigoid. New England Journal of Medicine. 2015;373(17):1659-.
6. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. Br J Dermatol. 2009;161(4):861-8.
7. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. J Invest Dermatol. 2012;132(8):1998-2004.
8. Försti AK, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K. Increasing incidence of bullous pemphigoid in Northern Finland: a retrospective database study in Oulu University Hospital. Br J Dermatol. 2014;171(5):1223-6.
9. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. Front Med (Lausanne). 2018;5:220.
10. Brick KE, Weaver CH, Lohse CM, Pittelkow MR, Lehman JS, Camilleri MJ, et al. Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):92-9.
11. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Sirikudta W, Pinkaew S. Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid. Asian Pac J Allergy Immunol. 2011;29(1):66-72.
12. Adam BA. Bullous diseases in Malaysia: epidemiology and natural history. Int J Dermatol. 1992;31(1):42-5.
13. Lara-Corrales I, Pope E. Autoimmune blistering diseases in children. Semin Cutan Med Surg. 2010;29(2):85-91.
14. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. J Invest Dermatol. 2011;131(3):637-43.
15. Zhao CY, Chiang YZ, Murrell DF. Neonatal Autoimmune Blistering Disease: A Systematic Review. Pediatr Dermatol. 2016;33(4):367-74.

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(7662):a180.

17. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. J Dtsch Dermatol Ges. 2009;7(5):434-40.

18. Kharfi M, Khaled A, Anane R, Fazaa B, Kamoun MR. Early onset childhood cicatricial pemphigoid: a case report and review of the literature. Pediatr Dermatol. 2010;27(2):119-24.

19. Knudson RM, Kalaaji AN, Bruce AJ. The management of mucous membrane pemphigoid and pemphigus. Dermatol Ther. 2010;23(3):268-80.

20. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. Trans Am Ophthalmol Soc. 1986;84:527-663.

21. Kılıç Sayar S, Sun GP, Küçükoğlu R. Comorbidities of bullous pemphigoid: A single-center retrospective case–control study from Turkey. Dermatologic Therapy. 2021;34(5):e15031.

22. Honda Y, Dainichi T, Nishie W, Ujiie H, Hattori Y, Miyachi Y, et al. Subepidermal autoimmune bullous disease affecting predominantly mucocutaneous junctions and the palms with autoantibodies to BP230 and laminin γ1. British Journal of Dermatology. 2016;175(3):619-21.

23. Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. American journal of clinical dermatology. 2017;18:513-28.

24. Rychlik-Sych M, Barańska M, Wojtczak A, Skrętkowicz J, Żebrowska A, Waszczykowska E. The impact of the CYP 2D6 gene polymorphism on the risk of pemphigoid. International journal of dermatology. 2015;54(12):1396-401.

25. Weisenseel P, Martin S, Partscht K, Messer G, Prinz J. Relevance of the low-affinity type of the Fcγ-receptor IIIa-polymorphism in bullous pemphigoid. Archives of dermatological research. 2007;299:163-4.

26. Stavropoulos P, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014;28(9):1133-40.

27. Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF. A systematic review of drug-associated bullous pemphigoid. Acta dermato-venereologica. 2020;100(15).

28. Kridin K, Cohen AD. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. 2021. p. 501-3.

29. Guo W, Rathi S, Marquez J, Smith H, Kuruvilla A, Tonnesen MG, et al. Prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid patients in the absence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Archives of Dermatological Research. 2023;315(8):2207-13.

30. de Nicolas-Ruanes B, Ballester-Martinez A, Garcia-Mouronte E, Berna-Rico E, Azcarraga-Llobet C, Fernandez-Guarino M. From molecular insights to clinical

perspectives in drug-associated bullous pemphigoid. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(23):16786.

31. Liu LY, Bates ME, Jarjour NN, Busse WW, Bertics PJ, Kelly EA. Generation of Th1 and Th2 chemokines by human eosinophils: evidence for a critical role of TNF-α. The Journal of Immunology. 2007;179(7):4840-8.
32. Ma HJ, Hu R, Jia CY, Yang Y, Song LJ. Case of drug-induced bullous pemphigoid by levofloxacin. The Journal of Dermatology. 2012;39(12):1086-7.
33. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. International journal of dermatology. 1991;30(5).
34. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid: a case-control study. Archives of dermatology. 1996;132(3):272-6.
35. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. Frontiers in pharmacology. 2017;8:49.
36. Varpuluoma O, Jokelainen J, Försti A-K, Turpeinen M, Timonen M, Huilaja L, et al. Drugs used for neurologic and psychiatric conditions increase the risk for bullous pemphigoid: A case–control study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;81(1):250-3.
37. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Contact pemphigus: does it exist? European Journal of Dermatology. 2021;31(6):702-4.
38. Foerster Y, Sollfrank L, Rechtien L, Harrer T, Berking C, Sticherling M. Case report: Bullous pemphigoid in HIV-1-positive patients: interplay or coincidence? A case series and review of the literature. Frontiers in Immunology. 2023;14:1179294.
39. Löffel F, Stücker M. Localized bullous pemphigoid triggered by erysipelas. Der Hautarzt. 2016;67:829-32.
40. Deotto ML, Spiller A, Sernicola A, Alaibac M. Bullous pemphigoid: An immune disorder related to aging. Experimental and Therapeutic Medicine. 2022;23(1):1-8.
41. Mitsuhashi Y, Nakano H, Murai T, Ohta T, Sawamura D, Hanada K, et al. Bullous pemphigoid sera induce bullous-pemphigoid-like lesions in neonatal mice pretreated with a limited dose of ultraviolet B irradiation. Dermatology. 1994;189(1):76-81.
42. George P. Bullous pemphigoid possibly induced by psoralen plus ultraviolet A therapy. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. 1995;11(5-6):185-7.
43. Giang J, Seelen MA, Van Doorn MB, Rissmann R, Prens EP, Damman J. Complement activation in inflammatory skin diseases. Frontiers in immunology. 2018;9:639.

44. Langan S, Smeeth L, Hubbard R, Fleming K, Smith C, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. Bmj. 2008;337.

45. Lai Y, Yew Y, Lambert W. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016;30(12):2007-15.

46. Ruocco E, Wolf R, Caccavale S, Brancaccio G, Ruocco V, Schiavo AL. RETRACTED: Bullous pemphigoid: Associations and management guidelines: Facts and controversies. Clinics in dermatology. 2013;31(4):400-12.

47. Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid and malignant disease: a case control study. British journal of dermatology. 1990;123(4):439-45.

48. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. The Journal of investigative dermatology. 2015;135(5):1445-7.

49. Sharon B, Steinberg S, Tzanani I, Barzilai A, Lyakhovitsky A. Prevalence, Spectrum and clinical implications of malignancies in patients with bullous pemphigoid. Acta Dermato-Venereologica. 2023;103.

50. Chen Y, Wu C, Lin M, Chen T, Liao K, Chen Y, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. British Journal of Dermatology. 2011;165(3):593-9.

51. Wilczek A, Sticherling M. Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship? International journal of dermatology. 2006;45(11):1353-7.

52. Le Jan S, Plée J, Vallerand D, Dupont A, Delanez E, Durlach A, et al. Innate immune cell–produced IL-17 sustains inflammation in bullous pemphigoid. Journal of Investigative Dermatology. 2014;134(12):2908-17.

53. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. Dermatol Clin. 2011;29(3):427-38, viii-ix.

54. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(4):513-28.

55. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Autoimmunity. 2012;45(1):55-70.

56. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. J Am Acad Dermatol. 2006;54(3):411-5.

57. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):477-81.

58. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):482-9.

59. Hashimoto T, Kursewicz CD, Fayne RA, Nanda S, Shah SM, Nattkemper L, et al. Pathophysiologic mechanisms of itch in bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 2020;83(1):53-62.

60. Yancey KB, Egan CA. Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. Jama. 2000;284(3):350-6.

61. Kridin K, Bergman R. Assessment of the Prevalence of Mucosal Involvement in Bullous Pemphigoid. JAMA Dermatol. 2019;155(2):166-71.

62. Benmously-Mlika R, Hammami-Ghorbel H, Mokhtar I. Onychomadesis during bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6):e306-7.

63. Tosti A, André M, Murrell DF. Nail involvement in autoimmune bullous disorders. Dermatol Clin. 2011;29(3):511-3, xi.

64. Kitajima Y, Suzuki M, Johkura Y, Yaoita H. Localized bullous pemphigoid: report of a case with an immunofluorescence and electron microscopical studies on the lesional distribution of 180-KD bullous pemphigoid antigen, beta 4 integrin, and type VII collagen. J Dermatol. 1993;20(7):406-12.

65. Urano S. Localized bullous pemphigoid of the vulva. J Dermatol. 1996;23(8):580-2.

66. Saad RW, Domloge-Hultsch N, Yancey KB, Benson PM, James WD. Childhood localized vulvar pemphigoid is a true variant of bullous pemphigoid. Arch Dermatol. 1992;128(6):807-10.

67. Batalla A, Peón G, De la Torre C. Localized bullous pemphigoid at urostomy site. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011;77(5):625.

68. Vande Maele DM, Reilly JC. Bullous pemphigoid at colostomy site: report of a case. Dis Colon Rectum. 1997;40(3):370-1.

69. Sheerin N, Bourke JF, Holder J, North J, Burns DA. Bullous pemphigoid following radiotherapy. Clin Exp Dermatol. 1995;20(1):80-2.

70. Mul VE, van Geest AJ, Pijls-Johannesma MC, Theys J, Verschueren TA, Jager JJ, et al. Radiation-induced bullous pemphigoid: a systematic review of an unusual radiation side effect. Radiother Oncol. 2007;82(1):5-9.

71. Quartey-Papafio CM, Hudson PM. Bullous pemphigoid initially localized to sites of burns (scalds) in a patient on sulphasalazine for ulcerative colitis. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):281.

72. Tran JT, Mutasim DF. Localized bullous pemphigoid: a commonly delayed diagnosis. Int J Dermatol. 2005;44(11):942-5.

73. Kaplan RP. Cutaneous involvement in localized forms of bullous pemphigoid. Clin Dermatol. 1987;5(1):43-51.

74. 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.

75. Zhang W, Liu Y, Li C. Generalised nodules in pemphigoid nodularis. Lancet. 2017;389(10082):1930.

76. Meijer JM, Diercks GFH, de Lang EWG, Pas HH, Jonkman MF. Assessment of Diagnostic Strategy for Early Recognition of Bullous and Nonbullous Variants of Pemphigoid. JAMA Dermatol. 2019;155(2):158-65.

77. Lamberts A, Meijer JM, Pas HH, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: Insights in clinical and diagnostic findings, treatment responses, and prognosis. J Am Acad Dermatol. 2019;81(2):355-63.

78. Zillikens D, Caux F, Mascaro JM, Wesselmann U, Schmidt E, Prost C, et al. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. J Invest Dermatol. 1999;113(1):117-21.

79. Kim J, Chavel S, Girardi M, McNiff JM. Pemphigoid vegetans: a case report and review of the literature. J Cutan Pathol. 2008;35(12):1144-47.

80. Kim YJ, Kim MY, Kim HO, Park YM. Dyshidrosiform bullous pemphigoid. Acta Derm Venereol. 2004;84(3):253-4.

81. Lai FJ, Sheu HM, Lee JY, Cheng CL, Chen W. Vesicular pemphigoid with circulating autoantibodies against 230-kDa and 180-kDa proteins, and additional autoantibodies against 97-kDa and 45-kDa proteins. Int J Dermatol. 2007;46(2):206-9.

82. Duretz C, Antonicelli F, Muller C, Antonicelli N, Plee J, Viguier M, et al. Association of Transient Palmoplantar Keratoderma With Clinical and Immunologic Characteristics of Bullous Pemphigoid. JAMA Dermatol. 2019;155(2):216-20.

83. Di Zenzo G, Grosso F, Terracina M, Mariotti F, Mastrogiacomo A, Sera F, et al. Characterization of the anti-BP180 autoantibody reactivity profile and epitope mapping in bullous pemphigoid patients. Journal of investigative dermatology. 2004;122(1):103-10.

84. Gammon W, Kowalewski C, Chorzelski T, Kumar V, Briggaman R, Beutner E. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride—separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. Journal of the American Academy of Dermatology. 1990;22(4):664-70.

85. Terra JB, Meijer JM, Jonkman MF, Diercks GF. The n-vs. u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. British Journal of Dermatology. 2013;169(1):100-5.

86. De Jong MC, Bruins S, Heeres K, Jonkman MF, Nieboer C, Boorsma DM, et al. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: Differentiation by fluorescence overlay antigen mapping. Archives of Dermatology. 1996;132(2):151-7.

87. Labib R, Anhalt G, Patel H, Mutasim D, Diaz L. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950). 1986;136(4):1231-5.

88. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. Clinics in dermatology. 2012;30(1):3-16.

89. Charneux J, Lorin J, Vitry F, Antonicelli F, Reguiai Z, Barbe C, et al. Usefulness of BP230 and BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assays in the initial

diagnosis of bullous pemphigoid: a retrospective study of 138 patients. Archives of dermatology. 2011;147(3):286-91.

90. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. New England Journal of Medicine. 2002;346(5):321-7.

91. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010(10).

92. 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. British journal of dermatology. 2015;172(4):867-77.

93. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Delaporte E, D'incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. Journal of investigative dermatology. 2009;129(7):1681-7.

94. Sobocinski V, Duvert-Lehembre S, Bubenheim M, Lesage C, Bernard P, Bénichou J, et al. Assessment of adherence to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. British Journal of Dermatology. 2016;174(4):919-21.

95. Burton J, Harman R, Peachey R, Warin R. A controlled trial of azathioprine in the treatment of pemphigoid. British Journal of Dermatology. 1978;99(s16):14-.

96. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. Archives of dermatology. 2007;143(12):1536-42.

97. Hannoodee M, Mittal M. Methotrexate. 2020.

98. Croft J, Hall A, Walker K, Sherborne AL, Ellis S, Price A, et al. Cyclophosphamide, pomalidomide and dexamethasone significantly improves response over Poma/Dex in Relapsed/Refractory Myeloma patients previously treated with cyclophosphamide combination therapy-initial results of the randomised multicentre mukseven trial. Blood. 2018;132:3274.

99. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. The Lancet. 2017;389(10079):1630-8.

100. Venning V, Taghipour K, Mohd Mustapa M, Highet A, Kirtschig G, Hughes J, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. British Journal of Dermatology. 2012;167(6):1200-14.

101. Chu J, Bradley M, Marinkovich MP. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. Archives of dermatology. 2003;139(6):813-5.

102. Gaitanis G, Alexis I, Pelidou S-H, Gazi IF, Kyritsis AP, Elisaf MS, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. European Journal of Dermatology. 2012;22(3):363-9.

103. Müller P, Bröcker E, Klinker E, Stoevesandt J, Benoit S. Adjuvant treatment of recalcitrant bullous pemphigoid with immunoadsorption. Dermatology. 2012;224(3):224-7.

104. Schmidt E, Seitz C, Benoit S, Bröcker E, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. British Journal of Dermatology. 2007;156(2):352-6.

105. Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74(4):700-8. e3.

106. Yamauchi PS, Lowe NJ, Gindi V. Treatment of coexisting bullous pemphigoid and psoriasis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006;54(3):S121-S2.

107. Kenneth KY, Crew AB, Messingham KA, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;71(3):468-74.

108. Loget J, Plée J, Antonicelli F, Bernard P. A successful treatment with ustekinumab in a case of relapsing bullous pemphigoid associated with psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology. 2017;31(5).

109. Nakayama C, Fujita Y, Watanabe M, Shimizu H. Development of bullous pemphigoid during treatment of psoriatic onycho-pachydermo periostitis with ustekinumab. The Journal of Dermatology. 2015;42(10):996-8.

110. E A. Büllöz Pemfigoid Hastalarında Prognostik Faktörler Ve Sağ Kalım Oranlarının Değerlendirilmesi, (Uzmanlık Tezi). 2025.

111. Ambros-Rudolph CM, Black MM. From prurigo gestationis Besnier to atopic eruption of pregnancy: the confusing nosology of the less well-defined dermatoses of pregnancy has been largely clarified. Clin Dermatol. 2006;24(6):545-7.

112. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. J Am Acad Dermatol. 2006;54(3):395-404.

113. Meijer JM, Diercks GF, Schmidt E, Pas HH, Jonkman MF. Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid. JAMA Dermatol. 2016;152(8):897-904.

114. Bernard P, Reguiai Z, Tancrède-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. Arch Dermatol. 2009;145(5):537-42.

115. Cortés B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. Br J Dermatol. 2011;165(2):368-74.

116. Farag CM, Antar R, Akosman S, Ng M, Whalen MJ. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. Oncotarget. 2023;14:153.

117. Hashimoto K, Kanno H, Sakai H, Miyazaki D, Fukutomi S, Arai S, et al. Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score As a Predictor of Prognosis After Hepatectomy. Anticancer Research. 2024;44(8):3669-78.

118. Guo Y, Shi D, Zhang J, Mao S, Wang L, Zhang W, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is a novel significant prognostic factor for patients with metastatic prostate cancer undergoing cytoreductive radical prostatectomy. Journal of Cancer. 2019;10(1):81.

119. Zhao Z, Yin X-N, Wang J, Chen X, Cai Z-L, Zhang B. Prognostic significance of hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet in gastrointestinal stromal tumors: a propensity matched retrospective cohort study. World Journal of Gastroenterology. 2022;28(27):3476.

120. Tian M, Li Y, Wang X, Tian X, Pei L-l, Wang X, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is associated with poor outcome of acute ischemic stroke. Frontiers in Neurology. 2021;11:610318.

121. Tel BMA, Tel MR, Bilgin S, Duman T, Aktas G. Diagnostic Value of HALP Score in Detecting Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences. 2024.

122. Kılıç R, Güzel T, Aktan A, Güzel H, Kaya A, Çankaya Y. The effectiveness of HALP score in predicting mortality in non-ST-elevation myocardial infarction patients. Coronary Artery Disease. 2024;36:39-44.

123. Fu J, Chen X, Li J, Rong B, Peng L. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score Predicts the Prognosis of Adults with Status Epilepticus: A Retrospective Study. Journal of Inflammation Research. 2024;17:9625-35.

124. Barlas A, Altıner S, Başpınar A, Aydın SM, Doğanay E, Kaymak Ş, et al. Predicting complicated acute diverticulitis with the HALP score: A retrospective study. Asian journal of surgery. 2024.

125. Erdal H, Gunaydin F. HALP score for chronic spontaneous urticaria: Does it differ from healthy subjects? Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2023;40(4):677-80.

126. Ye C, Zhou X, Zou Y. A Cost-Effective Screening Inflammation Indicator for Atopic Dermatitis Suitable for Primary Care and Self-Assessment. Diagnostics. 2025;15(19):2483.

127. Fan M, Zhang L, Yin Q, Bao F, Zhou Y, Zhao E. Association between hemoglobin albumin lymphocyte and platelet (HALP) score and psoriasis: Evidence from NHANES. Journal of the National Medical Association. 2025.

128. Antar R, Farag C, Xu V, Drouaud A, Gordon O, Whalen MJ. Evaluating the baseline hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score in the United States adult population and comorbidities: an analysis of the NHANES. Frontiers in Nutrition. 2023;10:1206958.

129. Kommoss K, Bieler T, Ringen J, Lehmann A, Mihalceanu S, Hobohm L, et al. A simple tool for evaluation of inflammation in psoriasis: Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio as markers in psoriasis patients and related murine models of psoriasis-like skin disease. Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany). 2023;102:247-55.

130. Albayrak H. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-to-Monocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Immune-Inflammation Index in Psoriasis Patients: Response to Treatment with Biological Drugs. Journal of Clinical Medicine. 2023;12.

131. Ye J, Zhang Y, Naidoo K, Ye S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Archives of dermatological research. 2024;316 3:85.

132. Maharani PT, Mahariski P, Izawati E, Anjani IAW. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in dermatology perspective: a review. Bali Dermatology Venereology and Aesthetic Journal. 2023.

133. Huttelmaier J, Benoit S, Goebeler M. Comorbidity in bullous pemphigoid: update and clinical implications. Frontiers in Immunology. 2023;14.

134. Lee S, Rastogi S, Hsu D, Nardone B, Silverberg J. Association of bullous pemphigoid and comorbid health conditions: a case–control study. Archives of Dermatological Research. 2020;313:327-32.

135. Radičević M, Minić S. Epidemiology and comorbidities in bullous pemphigoid in the period from January of 2019 to the January of 2021. Medicinski podmladak. 2022.

136. Ouakrat R, Peiffer B, David J, Belmondo T, Sbidian É, Canouï-Poitrine F, et al. Functional decline among bullous pemphigoid patients: A retrospective monocentric cohort study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2024;39:357-63.

137. Dusunceli I, Sargin Z, Celik U, Sargın F. The ability of HALP score to distinguish between malignant and benign colorectal neoplasms and its prognostic importance in colorectal cancers. Medicine Science | International Medical Journal. 2023.

138. Svecova D, Nemsovska J, Babal P. Clinical manifestation variability of bullous pemphigoid. Bratislavske lekarske listy. 2024;125 11:685-92.

139. Titou H, Kerrouch H, Frikh R, Hjira N. The association between bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Moroccan patients. Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica. 2022;31 1:7-11.

140. Teixeira V, Cabral R, Brites M, Vieira R, Figueiredo A. Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients*. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2014;89:274-9.

141. Pankakoski A, Sintonen H, Ranki A, Kluger N. Comorbidities of bullous pemphigoid in a Finnish cohort. European Journal of Dermatology. 2018;28:157-61.

142. Koneru Y, Wilson A, Patil S. A case series of comorbidities seen in bullous pemphigoid. International Journal of Research in Dermatology. 2024.

143. Jiirasutat N, Pongchareon P, Weschawalit S. Bullous pemphigoid and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Dermatology. 2024;63.

144. Kalińska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Bienias P, Kowalewski C, Woźniak K. The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: Case-control study in a specialized Polish center. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2019;28 5:637-42.

145. Kurniawan F, Arisanty R. Clinico histopathological Characteristics and Immunofluorescent Studies of Bullous pemphigoid in Anatomical Pathology Department, Cipto Mangunkusumo General Hospital within 2011-2018. Majalah Patologi Indonesia. 2020.

146. Fudge J, Crawford R. Bullous Pemphigoid: A 10-Year Study of Discordant Results on Direct Immunofluorescence. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2018;22:472-5.

147. Meijer J, Diercks G, De Lang E, Pas H, Jonkman M. Assessment of Diagnostic Strategy for Early Recognition of Bullous and Nonbullous Variants of Pemphigoid. JAMA Dermatology. 2019;155:158.

148. Smoller B, Woodley D. Differences in direct immunofluorescence staining patterns in epidermolysis bullosa acquisita and bullous pemphigoid. Journal of the American Academy of Dermatology. 1992;27 5 Pt 1:674-8.

149. Eftekhari H, Rafiei R, Yousefkhani L, Rafiei E, Darjani A, Alizade N, et al. Association between Immunofluorescence Pattern and Mucosal Involvement in Patients with Bullous Pemphigoid. Acta dermatovenerologica Croatica : ADC. 2018;26 3:243-8.

150. Damman J, Edwards G, Van Doorn M, Horváth B, Diercks G. Diagnostic Utility of C4d by Direct Immunofluorescence in Bullous Pemphigoid. The American Journal of Dermatopathology. 2020;43:727-9.

151. Chanprapaph K, Ounsakul V, Pruettivorawongse D, Thadanipon K. Anti-BP180 and anti-BP230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis and disease activity tracking of bullous pemphigoid: A prospective cohort study. Asian Pacific journal of allergy and immunology. 2019.

152. Lee E, Kim YH, Kim S, Kim S-E, Kim S-C. Usefulness of Enzyme-linked Immunosorbent Assay Using Recombinant BP180 and BP230 for Serodiagnosis and Monitoring Disease Activity of Bullous Pemphigoid. Annals of Dermatology. 2012;24:45-55.

153. Charneux J, Lorin J, Vitry F, Antonicelli F, Reguiai Z, Barbe C, et al. Usefulness of BP230 and BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assays in the initial diagnosis of bullous pemphigoid: a retrospective study of 138 patients. Archives of dermatology. 2011;147 3:286-91.

154. Danno K, Okamoto H, Miyauchi H, Imamura S. Bullous pemphigoid and antinuclear antibodies. Unmasking of basement membrane fluorescence in sodium chloride-treated substrates. Archives of dermatology. 1982;118 1:37-9.

155. Goodfellow A, Keeling D, Hayes R, Webster D. Utility of an Interferon-γ Release Assay for Latent Tuberculosis Diagnosis in a Case of Bullous Pemphigoid. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2009;13:280-2.

156. Miyamoto D, Santi C, Aoki V, Maruta C. Bullous pemphigoid*. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2019;94:133-46.

157. Lévy-Sitbon C, Barbe C, Plée J, Goeldel A-L, Antonicelli F, Reguiaï Z, et al. Assessment of Bullous Pemphigoid Disease Area Index during Treatment: A Prospective Study of 30 Patients. Dermatology. 2014;229:116-22.

158. Wijayanti A, Zhao C, Boettiger D, Yi C, Ishii N, Hashimoto T, et al. The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAI and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use? Acta dermato-venereologica. 2017;97 1:24-31.

159. Clapé A, Muller C, Gatouillat G, Jan SL, Barbe C, Pham B, et al. Mucosal Involvement in Bullous Pemphigoid Is Mostly Associated with Disease Severity and to Absence of Anti-BP230 Autoantibody. Frontiers in Immunology. 2018;9.

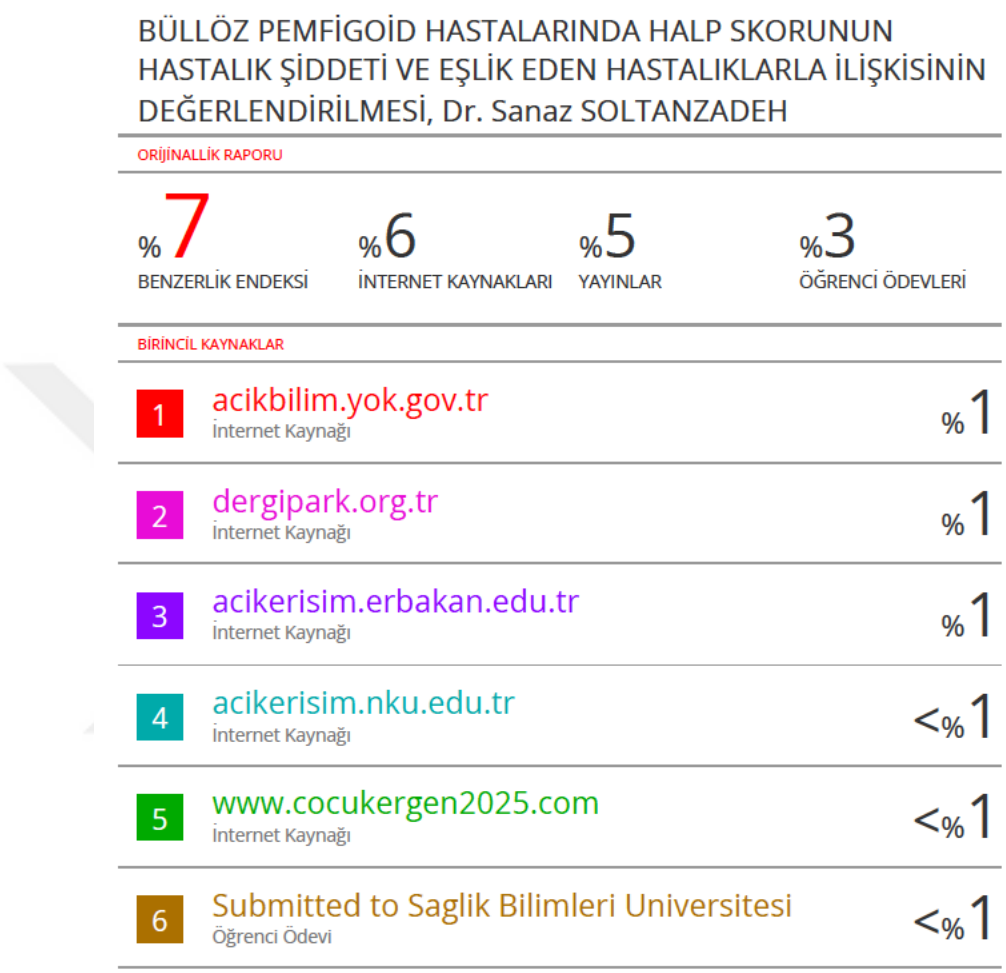
160. Liu Y, Zuo Y. Clinical measures of bullous pemphigoid. Chinese Journal of Dermatology. 2016;49:65-8.

161. Sun C, Li X, Qian H, Liang G-J, Xiang R, Zhao C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity of bullous pemphigoid. Archives of Dermatological Research. 2023;315:2383-91.

162. Sereflican B, Parlak A. Clinical, Demographical Features, Accompanying Diseases and Neutrophil to Lymphocyte Ratio- Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Bullous Pemphigoid in Bolu. Cumhuriyet Medical Journal. 2019.

EKLER

EK-1. İntihal Tespit Raporu



BÜLLÖZ PEMFİGOİD HASTALARINDA HALP SKORUNUN HASTALIK ŞİDDETİ VE EŞLİK EDEN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, Dr. Sanaz SOLTANZADEH

ORİJİNALLİK RAPORU

%7	%6	%5	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	acikerisim.nku.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	www.cocukergen2025.com İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1