

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

**BÜLLÖZ PEMFİGOİD HASTALARINDA
ALERJENLERLE İLİŞKİLİ SPESİFİK IGE'LERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sanem ÇOLAK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU

ERZURUM-2024



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Sanem ÇOLAK	Sınav tarihi: 09 / 12 / 2024
Anabilim Dalı : Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU 23/11/2022	
Tezin Konusu ve Başlığı: Büllöz Pemfigoid Hastalarında Alerjenlerle İlişkili Spesifik IgE'lerin Araştırılması	
Belirlenme Tarihi :23/11/2022	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar () Prospektif () Retrospektif (X) 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 geçen tezsinin, 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 ilişkisinin 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	Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Handan BİLEN	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KARACA URAL	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi Dr. Sanem ÇOLAK'ın "Büllöz Pemfigoid Hastalarında Alerjenlerle
İlişkili Spesifik IgE'lerin Araştırılması" adlı çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Etik Kurulu'nun 01.12.2022 tarih, 9 nolu toplantı ve 73 nolu kararı ile tez çalışması
olarak uygun görülmüş olup onaylanmıştır.



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Büllöz Pemfigoid.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Patogenez.....	9
2.1.5. Klinik.....	12
2.1.6. Tanı.....	12
2.1.7. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi.....	12
2.2. Dermatolojide IgE.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	15
3.1. Etik Kurul.....	15
3.2. Çalışma Dizaynı ve Olgu Seçimi.....	15
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	15
3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	15
3.3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	16
3.4. Numunelerin Alınması, Saklanması, Çalışmaya Hazırlanması.....	16
3.5. Total IgE ve Spesifik IgE analizi.....	16
3.6. İstatistiksel Analiz.....	17
3.7. Finansal Destek.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34

KAYNAKLAR	36
EKLER	48
EK-1. Demografik Veri Formu	48
EK-2. BPDAI (Büllöz Pemfigoid Disease Area Index)	49
EK-3. BPDAI Pruritus Ölçeği.....	50



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Katılımcıların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	18
Tablo 2. Vaka ve kontrol grubunda hastalık başlangıç yaşı ve total IgE karşılaştırması	19
Tablo 3. Spesifik alerjenlerin içerikleri	19
Tablo 4. Vaka ve kontrol grubundaki hastaların en az bir spesifik alerjen pozitifliği açısından değerlendirilmesi	20
Tablo 5. Vaka ve kontrol grupları için alerjen-spesifik IgE değerlerinin karşılaştırılması	22
Tablo 6. Vaka grubunda BPDAI ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi	23
Tablo 7. Kontrol grubunda BPDAI ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi	24
Tablo 8. Vaka grubunda pruritus şiddeti ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi	25
Tablo 9. Kontrol grubunda pruritus şiddeti ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi	25
Tablo 10. Vaka grubunda kan %eo ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi	26
Tablo 11. Kontrol grubunda kan %eo ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi	27
Tablo 12. Vaka ve kontrol grubunda BPDAI, pruritus şiddeti ve kan %eo değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 13. Total IgE değerleriyle BPDAI, pruritus şiddeti ve kan eozinofil yüzdesinin karşılaştırılması	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Dermoepidermal bileşkede bulunan hemidesmozomların yapısı ve hastalık patogenezi (97)	10
Şekil 2. Vaka ve kontrol grubundaki hastalarda en az bir spesifik alerjen pozitifliğinin oranı	21
Şekil 3. Vaka ve kontrol grupları için alerjen-spesifik IgE değerlerinin karşılaştırılması	22



KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
BP	: Büllöz pemfigoid
BP AG	: Büllöz pemfigoid antijeni
BPDAI	: Büllöz Pemfigoid Disease Area Index
DİF	: Direkt immünofloresan
DPP-4i	: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü
FcεRI	: Yüksek afiniteli IgE reseptörü
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HHV	: Human Herpesvirus
HIV	: Human immunodeficiency virus
HLA	: Human leukocyte antigen
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
MHC	: Major histocompatibility complex
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz
NE	: Nötrofil elastaz
NSAID	: Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
PAF	: Platelet-activating factor, trombosit aktive edici faktör
PD-1	: Programmed cell death protein 1
PD-L1	: Programmed death ligand 1

RA	: Romatoid Artrit
RT	: Radyoterapi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TSLP	: Timik stromal lenfopoietin
UV	: Ultraviyole

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU, Doç. Dr. Handan BİLEN, Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA, Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ERKAYMAN, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KARACA URAL ve Doç. Dr. Zeynep UTLU'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim sürecimin yanında tez sürecinde de gösterdiği anlayış ve verdiği destek için tez danışmanım olan sayın hocam Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU'na ayrıca teşekkür ederim.

Dört yıllık süreçte tanıştığım, geride hatırlanacak güzel anılar biriktirdiğim tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan huzur ve mutluluk duyduğum hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma dostlukları ve yardımları için teşekkür ediyorum.

Her zorlukta desteğini hissettiğim daima yanımda olan eşim Dr. Bahattin BUZCU'ya, hayatımın her anında yanımda olan ve beni ileriye taşıyan her adımında büyük emekleri olan anneme, babama ve abime saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Büllöz Pemfigoid Hastalarında Alerjenlerle İlişkili Spesifik IgE'lerin Araştırılması

Giriş ve Amaç:

Büllöz pemfigoid (BP), cilt ve mukozalarda gergin büller ve erozyonlarla karakterize en yaygın otoimmün büllöz hastalıktır. Hastalık patogenezinde, hemidesmozom proteinleri olan BP180 ve BP230'a karşı gelişen IgG otoantikorları önemli rol oynar. BP hastalarında, total IgE yüksekliği mevcut olup IgE otoantikorlarının hastalık patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir.

BP hastalarında serum total IgE yüksekliğine hemidesmozom proteinlerine karşı gelişen IgE otoantikorlarının neden olduğu düşünülmektedir. Ancak, serum total IgE yüksekliğine otoantikorların yanında ekzojen alerjenlere karşı oluşan spesifik IgE'lerin eşlik edip etmediği yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışma, BP'yi tetikleyen diğer faktörlerin yanı sıra, alerjenlere karşı oluşan spesifik IgE antikorlarının hastalık etiopatogenezinde yer alıp almadığını araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem:

Mart 2023 – Ağustos 2024 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran BP tanısı konulan hastaların muayene edildiği güne ait total IgE değerine bakıldı ve total IgE değeri normal olan 15 ve total IgE değeri yüksek olan 15 hasta olmak üzere toplam 30 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Anti- IgE tedavi kullanan veya IgE değerini yükseltebilecek aktif enfeksiyonu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Spesifik IgE değerleri hormon analizöründe immünolojik analiz yöntemi ile kit üretici protokolüne uygun olarak ölçüldü. Total IgE düzeyleri ise kemiliüminesans yöntemiyle belirlendi. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 25.0 yazılımı kullanılarak yapıldı.

Bulgular:

Total IgE düzeyi normal olan grupta en az bir spesifik alerjen pozitiflik oranı %60 iken total IgE düzeyi yüksek olan grupta bu oran %73,3'tü. İki grup arasında en

az bir alerjen pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da total IgE değeri yüksek olan grupta alerjen pozitifliği oranı daha fazlaydı. Çalışmamıza katılan tüm BP hastaları değerlendirildiğinde %66,7'sinde en az bir spesifik alerjen pozitifliği vardı.

T3 (huş ağacı), G2 (domuz ayrığı), G70 (arpa), G8 (çayır salkım otu), G14 (buğday) alerjenleri kontrol grubunda daha yüksek oranda pozitif görülürken TP5 (kızıl ağaç, kavak, fındık, karaağaç, söğüt ağacı), MP1 (Aspergillus fumigatus, Alternaria tenuis, Candida albicans, Cladosporium herbarum, Penicillium notatum), EP1 (kedi tüyü epiteli, köpek tüyü, at tüyü, inek tüyü) alerjenleri için vaka grubunda daha yüksek oranda pozitiflik görüldü. Tüm BP hastaları değerlendirildiğinde en çok pozitiflik gözlenen alerjenler vaka grubunda da daha yüksek görülen TP5, MP1 ve EP1 alerjenleriydi. İki grup arasında alerjen pozitif hasta sayılarındaki en yüksek fark MP1 alerjeninde gözlemlendi. Ancak her spesifik alerjen için pozitiflik oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç:

Çalışmamızda spesifik alerjen pozitiflik oranı, total IgE değeri yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla bulunmuştur. Ayrıca literatürde aynı yaş grubundaki alerjik hastalık öyküsü olan ve/veya olmayan yaşlılarla yapılan spesifik alerjenlere yönelik çalışmalarla karşılaştırıldığında büllöz pemfigoid hastalarında spesifik alerjen pozitiflik oranı daha yüksek görünmektedir. Yaşla birlikte spesifik IgE pozitifliğinin azalmasına rağmen görülen bu yüksek oranlar alerjen spesifik IgE'lerin ve alerjik etiyojinin de BP patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. BP ile spesifik alerjenler ve alerjik etiopatogenez ilişkisini araştırmak için daha çok sayıda ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Büllöz pemfigoid, Total IgE, Spesifik IgE

ABSTRACT

Investigation of Allergen-Associated Specific IgEs in Bullous Pemphigoid Patients

Introduction and Aim

Bullous pemphigoid (BP) is the most common autoimmune bullous disease, characterized by tense bullae and erosions on the skin and mucous membranes. In the pathogenesis of the disease, IgG autoantibodies against hemidesmosomal proteins BP180 and BP230 play a significant role. In patients with bullous pemphigoid, elevated total IgE levels are present, and IgE autoantibodies are known to play a role in the pathogenesis of the disease.

In BP patients, elevated serum total IgE levels are thought to be caused by IgE antibodies targeting hemidesmosomal proteins. However, it has not been sufficiently studied whether specific IgE against exogenous allergens accompanies the increase in serum total IgE, in addition to autoantibodies. This study aims to investigate whether specific IgE antibodies against allergens, in addition to other factors triggering BP, play a role in the etiopathogenesis of the disease.

Material and Method:

The total IgE levels of patients diagnosed with BP (Bullous Pemphigoid) who were admitted to the Dermatology and Venereal Diseases outpatient clinic at Atatürk University Faculty of Medicine Hospital between March 2023 and August 2024 were analyzed based on the blood samples taken on the day of their clinical examination. A total of 30 adult patients were included in the study, consisting of 15 patients with normal total IgE levels and 15 patients with elevated total IgE levels. Patients receiving anti-IgE therapy or those with active infections that could raise IgE levels were excluded from the study. Specific IgE levels were measured using an immunological assay method in accordance with the kit manufacturer's protocol on a hormone analyzer. Total IgE levels were determined using the chemiluminescence method. The statistical analysis of the data obtained from the study was performed using SPSS version 25.0 software.

Results:

In our study, at least one specific allergen positivity was observed in 66.7% of all BP patients, compared to 60% in the control group with normal total IgE levels and 73.3% in the case group with high total IgE levels. Although there was no statistically significant difference between the two groups in terms of positivity for at least one allergen, the positivity rate was higher in the group with elevated total IgE levels.

In the control group, a higher rate of positivity was observed for the allergens T3 (birch), G2 (orchard grass), G70 (barley), G8 (Kentucky bluegrass) and G14 (wheat), while in the case group, a higher rate of positivity was observed for the allergens TP5 (alder, poplar, hazel, elm, willow trees), MP1 (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria tenuis*, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*), and EP1 (cat hair epithelium, dog hair, horse hair, cow hair). Among all BP patients, the most commonly observed positive allergens were TP5, MP1 and EP1, which were also more prevalent in the case group. The greatest difference in the number of patients with allergen positivity between the two groups was observed with the MP1 allergen. However, when the positivity rates for each specific allergen were compared, there was no statistically significant difference between the two groups.

Conclusion:

In our study, the rate of specific allergen positivity was higher in the group with high total IgE levels, although this difference was not statistically significant. Additionally, when compared with studies in the literature conducted on elderly individuals of the same age group, with and/or without a history of allergic diseases, the positivity rate for specific allergens appears to be higher in patients with bullous pemphigoid. Despite the decrease in specific IgE positivity with age, these elevated rates suggest that allergen-specific IgEs and allergic etiology may also play a role in the pathogenesis of BP. Further large-scale and advanced studies are needed to explore the relationship between BP, specific allergens, and allergic etiopathogenesis.

Keywords: Bullous Pemphigoid, Total IgE, Specific IgE

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Büllöz pemfigoid hemidesmozomların yapısal proteinlerine karşı gelişen otoantikorlar sonucu cilt veya mükoz membranlarda meydana gelen gergin büller ve erozyonlarla karakterize en yaygın otoimmün büllöz hastalıktır (1,2). Büllöz pemfigoid, genellikle 70'li yaşların sonlarındaki ileri yaş bireyleri etkiler ve 50 yaşından genç bireylerde nadiren görülür (3).

BP'nin patogeneğinde, dermoepidermal bileşkede bulunan hemidesmozom proteinleri olan BP180 ve BP230'a karşı oluşan IgG otoantikorları rol oynar (4). Anti-BP180 IgG'nin serum seviyeleri, BP'de hastalık aktivitesi ile ilişkili olup (5) anti-BP230 IgG antikor titreleri ise hastalık aktivitesi ile ilişki göstermez (1). BP hastalarında yüksek total IgE seviyeleri (%70) ilk olarak 1974'te rapor edilmiştir. Son zamanlarda, BP180 ve BP230'a karşı oluşan IgE'nin, BP patogeneğinde yer aldığı kanıtlanmıştır (6). BP hastalarının %30-77'sinde BP180'e karşı dolaşımda IgE antikorları gözlenmiş ve çeşitli çalışmalarda hastalık aktivitesi ile korele edilmiştir. BP230'a karşı IgE antikorları, daha az çalışılmış olmasına rağmen, BP hastalarının %22-67'sinde tespit edilmiştir. Serum total IgE yüksekliği ile hemidesmozom proteinlerine karşı gelişen IgE'lerin birbiriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Yapılan çalışmalarda deride, bazal membran bölgesi boyunca lineer IgE birikintileri ve dermiste eozinofillere ve mast hücrelerine bağlı IgE tespit edilmiştir (4).

IgE, yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεRI) bağlı IgE'lerin çapraz bağlanması yoluyla mast hücrelerinin ve bazofillerin degranülasyonunu indükleyerek alerjik tepkilerin anahtar bir aracısı olarak rol oynar (4). Literatürde BP'de total IgE seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu, eozinofil infiltrasyonu ve mast hücre aktivasyonu gibi alerjik reaksiyonlara benzer mekanizmalar ve Th2 hücre ilişkili bir immün disregülasyonun bulunduğu gösterilmiştir (8). Bu durum, BP180 ve BP230 gibi proteinlere karşı gelişen IgE otoantikorlarının yanında alerjik mekanizmaların da hastalık patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde, serum total IgE yüksekliğine eşlik edebilecek ekzojen antijenlere/alerjenlere karşı IgE'lerin varlığını araştıran yeteri kadar çalışma

bulunmamaktadır. Çalışmamızda BP hastalarında alerjenlerle ilişkili spesifik IgE düzeylerinin belirlenerek, bunların hastalık etiyopatogenezinde rol oynayıp oynamadığının ve hastalığın alevlenmesine neden olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid (BP), deri ve müköz membranlarda bulunan hemidesmozomların yapısal proteinlerine karşı gelişen otoantikorlar sonucu subepidermal bül gelişimiyle karakterize otoimmün büllöz hastalıktır (2).

2.1.1. Tarihçe

Pemfigoid grubu hastalıklar da dahil olmak üzere bütün büllöz hastalıklar 18.yy'dan itibaren pemfigus grubu içinde değerlendirilmekteydi. İlk olarak 1953 yılında Lever, "pemfigoid" terimini, akantoliz sonucu intraepidermal bül oluşumu ile karakterize olan pemfigus hastalığını, subepidermal bül oluşumuyla karakterize olan hastalık grubundan ayırmak için ortaya atmıştır (9). Bundan birkaç yıl sonra Jordan ve arkadaşları, BP hastalarında dokuda dermoepidermal bölgeye bağlanan ve serumda dolaşan otoantikorları göstermişlerdir (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

BP, otoimmün büllöz hastalıklar içinde en sık görülendir (10). BP, daha çok ileri yaşta görülmekte olup ortalama görülme yaşı 80'dir. İlaç ile tetiklenen BP hastalarında daha erken yaşlarda görülebilir. Pediatrik yaşta ve genç erişkinlerde de nadir olarak görülebilmektedir (8). İnsidansı 70 yaş üzerinde önemli ölçüde artmaktadır ve 90 yaşından sonra maksimuma ulaşır (11). 80 yaş üzerinde yılda yaklaşık 150-330/milyon yeni vaka görülmektedir. 50 yaş altında nadir görülür ve insidansı yılda 1 milyon kişide <0,5 vakadır (3). BP kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar 75 yaş üzerinde, erkeklerin kadınlardan daha çok etkilendiğini göstermektedir (8,12). Bilinen herhangi bir ırksal veya etnik bir farklılık yoktur (13).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans 2,4-23/milyon/yıl arasındadır (8,12). Yine yapılan çalışmalarda Avrupa'da BP insidansının 2,5-42,8/milyon/yıl arasında olduğu gösterilmiştir. Asya'da yıllık insidansın 2,6-7,5/milyon/yıl olduğu tahmin edilmektedir (10,14-17).

Son yıllarda BP görölme sıklığında artış gözlenmektedir. Bunun nedenleri arasında yaşlı nüfusun artması, komorbidite riskinin artması, yaşla birlikte tetikleyici olabilecek ilaç maruziyetinin artması, farklı klinik tiplere tanı konma oranının artması ve tanı amaçlı kullanılan laboratuvar tetkiklerinin gelişmesi yer almaktadır (10,18,19).

2.1.3. Etiyoloji

2.1.3.1 Genetik yatkınlık

BP gelişiminde gen polimorfizminin etkili olduğu düşünülmektedir. Altıncı kromozomun kısa kolunda yer alan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri, bağışıklık yanıtında rol oynamaktadır. İnsan lökosit antijeni (HLA), insanlardaki MHC proteinlerini ifade eder (20). Yapılan çalışmalarda bazı popülasyonlarda HLA sınıf II allelerinin, özellikle de HLA-DQB1*03:01'in, BP gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (21–24). Son zamanlarda Alman popülasyonunda yapılan bir çalışmada, mitokondriyal ATP sentaz 8 genindeki polimorfizmin BP'ye yatkınlık oluşturabileceği bildirilmiştir (25). Genetik yatkınlıktan dolayı BP hastalarında aile öyküsü de sorgulanmalıdır (20).

2.1.3.2 Yaşlanma

Yaşlanmayla birlikte, immünoşenesans adı verilen ve bağışıklık sisteminde meydana gelen fonksiyonel ve yapısal değişiklikler; bağışıklık yanıtının azalması, otoantikor üretiminde artış ve kronik, steril, hafif inflamasyonun oluşmasıyla karakterizedir (26).

BP başlangıcına katkıda bulunabilecek yaşlanmayla ilişkili mekanizmalar şunlardır: yaşlanmayla oluşan kronik, hafif inflamasyonun otoimmün hastalıkların başlangıcını tetikleyebilmesi (20), düşük afiniteli monoklonal immünoglobulinlerin (Ig) artışı, IgG1, IgG2 ve IgG4 düzeylerinde yükselme (27), regülatör CD4+ ve CD25+ T hücreleri sayısında azalma (28) ve yaşla birlikte enfeksiyonlara düzensiz bağışıklık yanıtı sonucu enfektif ajanın peptitlerinin normal dokulara ait peptitlerle çapraz reaksiyona neden olabilmesidir (20).

2.1.3.3 Tetikleyici Faktörler

2.1.3.3.1 İlaçlar

BP oluşumunu tetiklediği düşünülen bazı ilaçlar; antibiyotikler, kalsiyum kanal blokörleri, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri), diüretikler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), salisilatlar, dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP-4i), anti-tümör nekroz faktörü (TNF)- α , programlanmış hücre ölüm proteini 1'i (PD-1) ve ligandını (PD-L1) hedef alan bağışıklık kontrol noktası inhibitörleridir (20,29). BP geliştirme riski en yüksek olan ilaç grubu oral antidiyabetik olan DPP-4 inhibitörleridir (20).

İlaça bağlı BP'nin oluşumunda farklı mekanizmalar rol oynamaktadır (20). Sülfidril grubu içeren ilaçların, amoksisilin, sefalosporin gibi, T hücre fonksiyonlarını etkileyerek (20), tiyol içeren ilaçların dermoepidermal bölgeye bağlanıp immunojenik olmayan hasarı başlatarak ve fenol halkası içeren ilaçların ise hapten gibi davranarak otoantikor oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (30). BP ile ilişkilendirilmiş diğer antibiyotikler rifampin (31), nidazol (32) ve aminokinolindir (33).

Yaşlı hastalarda sık kullanılan ilaç grubu olan diüretiklerden özellikle furosemid (34), tiazidler (35), spironolakton ve triamteren (36) BP için tetikleyici olduğu bildirilmiştir.

BP'yi indüklediği bildirilen anti-TNF- α ajanlar ise adalimumab (37), infliximab (38), etanersept (39) ve efalizumab'dır (20). Bildirilen bu vakalarda ilaç kesildikten sonra BP'nin gerilediği gözlenmiştir (20).

2.1.3.3.2 Aşılar

BP, grip, domuz gribi, herpes zoster ve tetanoz gibi aşı uygulamalarıyla ilişkilendirilmiştir (20). Ancak bazı yazarlar aşı ile BP arasında herhangi bir ilişki olmadığını ileri sürmektedir (40,41). Yapılan çalışmalarda ileri yaş hastalarda influenza aşılmasından sonra (42,43) ve çocukluk döneminde ve bebeklerde uygulanan aşılarından (altılı karma aşı ve pnömokok) sonra ortaya çıkan BP vakaları bildirilmiştir (44,45). Aşıların BP'yi tetikleyebileceği patogeneze tam olarak bilinmemektedir (20) ancak aşının inflamasyonu tetiklemesiyle bazal membranın

yapısının bozulmasına yol açabileceği ve bunun bazal membrana karşı otoantikor oluşumunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (29).

2.1.3.4.3 Enfeksiyonlar

BP'nin bilinen diğer tetikleyicilerinin yanında HIV (46), Epstein-barr virüsü, Sitomegalovirüs, HHV-6 ve HHV-8 gibi human herpes virüsleri (47), HBV ve HCV (48) gibi viral enfeksiyonlarında hastalığı tetikleyebileceğine dair vakalar bildirilmiştir. Blaszek ve arkadaşları, Torque Teno virüsünün (TTV) BP hastalarında kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir (49). Helicobacter pylori ve Toxoplasma gondii gibi enfeksiyon etkenleri de BP ile ilişkili olarak bildirilmiştir (50).

2.1.3.4 Fiziksel etmenler

BP'nin cerrahi girişim (51,52), travma, ultraviyole (UV) maruziyeti (53,54), termal veya elektrik yanıkları (55), radyoterapi (RT) (56,57), fotodinamik tedaviler (58,59) gibi çeşitli fiziksel etkenlere maruziyet sonrası ortaya çıktığını bildiren vaka raporları mevcuttur. Fiziksel etmenlerin neden olduğu cilt lezyonlarında BP tanısı, hastaların çoğunda (%60-86) pozitif DIF sonucu ile doğrulanmıştır (60). BP etkilenen bölgede lokal olarak ortaya çıkabileceği gibi, generalize olarak da görülebilir. Genellikle sorumlu ajan maruziyetinden 1 ay sonra semptomlar ortaya çıkmakta olup bu süre birkaç yıl sonrasına kadar uzayabilir (60).

2.1.3.3.5 Komorbidite

BP ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Çalışmaların çoğunda, nörolojik hastalık sıklığının, özellikle inme, parkinson, alzheimer, epilepsi ve multipl skleroz gibi, BP hastalarında daha fazla olduğu raporlanmıştır (61–63). Büllöz pemfigoid antijen 1-a'nın (BPAG1-a) korteks, hipokampus, amygdala, serebellum gibi nöral dokularda (64,65) ve büllöz pemfigoid antijen 2'nin (BPAG2) beyin dokusunda eksprese edildiği gösterilmiştir (65,66). Nörolojik hastalığı olan hasta serumlarında, BP tanısı olmaksızın BP180'e karşı gelişen otoantikorlar tespit edilmiştir (67). BPAG2'nin insan beyinde ekspresyonu gösterilmiş ve olası patogeneze nörolojik hasar sonucu ortaya çıkan nöral antijenlerin dermoepiermal bileşke antijenleriyle çapraz reaksiyona girdiği yönündedir (65).

Birkaç çalışmada nörolojik hastalıkların, BP'den önce ortaya çıktığı gösterildiğinden (61,68) bu teori geçerli olabilse de, farklı çalışmalarda BP tanısı aldıktan sonra nörolojik hastalık geliştirme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (69). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda nörolojik hastalıkların gelişme mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (20).

BP'nin otoimmün hastalıklar ile bağlantılı olmadığını savunan bir grup (70) olduğu gibi bazı yazarlar da BP'nin otoimmün hastalıklarla bağlantılı olduğunu yaptıkları çalışmalarda belirtmişlerdir (71,72). BP yapılan çalışmalarda membranöz nefropati, pernisiyöz anemi, lupus eritematozus, tiroidit, primer biliyer siroz, liken planus, psöriazis ve polimiyozit gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (73,74).

Psöriazis ile BP arasındaki etkileşim, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (75,76). Ho ve çalışma arkadaşları, psöriazis tanılı hastaların BP geliştirme açısından 3,05 kat daha fazla risk altında olduğunu ifade etmişlerdir (77). Ohata ve arkadaşlarının çalışmasına göre, çoğu hastada psöriazis BP başlangıcından önce ortaya çıkmıştır (78). Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, psöriaziste görülen inflamatuvar yolakların BP oluşumunu tetikleyebileceği (76) veya psöriazis hastalarında dermoepidermal bileşkede meydana gelen değişikliklerin antikor yanıtına neden olabileceği varsayılmıştır (79). Bu iki hastalığın ilişkili olabileceğini gösteren diğer bulgu ise her iki hastalık için serumda yüksek bulunan CCL-8 (kemokin ligand-8) ve T-helper 17 (Th17) hücreleridir (76).

İleri yaş ile malignite arasında anlamlı bir istatistik olup (20) BP ile malignite arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır (80,81). Eski çalışmalarda malignite ile ilgili herhangi bir birliktelik gösterilememiştir(20). Son zamanlarda yapılan çalışmaların bazıları ise BP ile hematolojik (82), renal ve larenks malignitelerinin ilişkili olabileceğini göstermektedir (83).

BP ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (84). Echigo ve arkadaşları, BP'de tromboembolik olay riskinin arttığını rapor etmişlerdir (85). Ya-Wen ve arkadaşları çalışmalarında BP tanılı hastalarda inme riskinin iki kat arttığını bulmuş olup (86) yine yapılan başka bir

çalışmada pulmoner tromboemboli riskinin BP tanılı hastalarda üç kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (87). BP ile tromboembolik olaylar arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek birkaç mekanizma; fibrinolizin inhibisyonu ve koagülasyonun aktivasyonu (88), bazı çalışmalarda BP tanılı hastalarda tespit edilen antifosfolipid antikoru (85), artmış doku faktörü ekspresyonu (89) ve inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler, mediatörler ve enzimlerdir (20). Venöz tromboemboli riskinin hastalığın aktif döneminde 15 kat arttığı ancak klinik remisyon sırasında bu riskin 1,5 kat azaldığı gözlenmiştir. Bu durum tromboemboli riskini azaltmada hastalık kontrolünün önemini göstermektedir (20).

2.1.3.3.6 Transplantasyon

Renal transplantasyon sonrası BP gelişen vakalar bildirilmiştir (90,91). Bu vakalardan birinde BP gelişen hastada greft çıkarıldıktan sonra lezyonlarda gerileme olduğu gözlenmiştir (91). Kerkar ve arkadaşlarının bildirdiği bir vaka raporunda, karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli yapılan çocuk hastada BP geliştiği bildirilmiştir (92).

Transplantasyon hastalarında kullanılan immunsupresif ilaçların da BP ye neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (91).

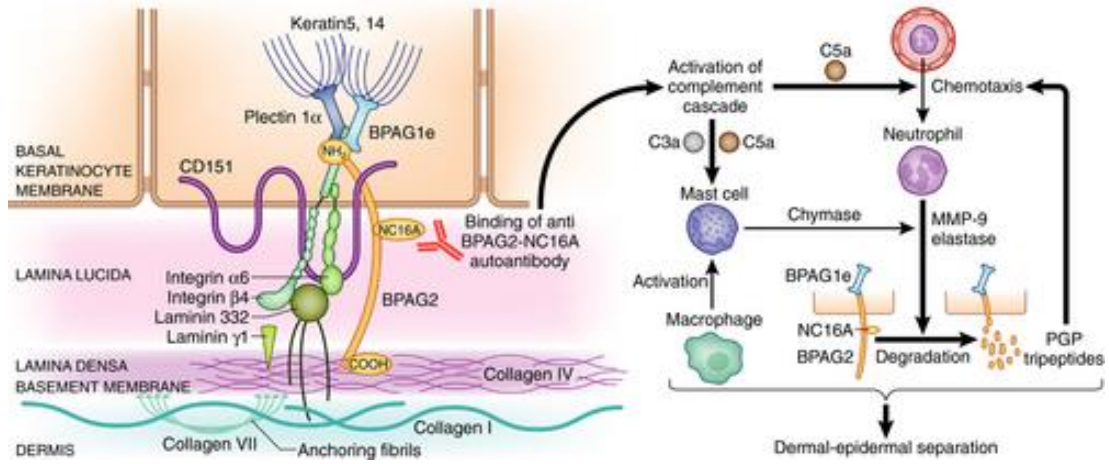
2.1.3.3.7 Beslenme

Diyetin BP oluşumunu tetiklediğine dair kanıtlanmış bir ilişki ortaya konulmamıştır. Birkaç vakada besinlerdeki nikel ile alevlendiği tespit edilen kliniği DIF ile doğrulanmış dizhidroziform pemfigoid vakası bildirilmiş olup diyetten nikelin çıkarılmasıyla lezyonlarda gerileme bildirilmiştir (93). Pomponi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, BP tanılı ve serumda BP180'e karşı IgE otoantikoru bulunduran hasta grubunda tavuk yumurtasına karşı gelişen IgE değerlerinin yüksek olduğunu gözlemlemiştir (94). Yapılan çalışmalar diyet faktörünün BP üzerindeki etkisini belirlemede yetersiz olup ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (94).

2.1.4. Patogenez

BP patogenezinde, dermoepidermal bileşkede bulunan ve bazal keratinositleri bazal membrana bağlayan hemidesmozomların yapısal bileşenlerine karşı gelişen otoantikorlar rol oynar (2). Dermoepidermal bileşkenin dört ana bileşeni vardır. Bunlar: bazal keratinositlerin hücre membranı, lamina lucida, lamina densa ve sublamina densa bölgesidir (95). BP'de oluşan ayrışma subepidermal bölgede lamina lucida düzeyinde meydana gelmektedir (96).

Hemidesmozlar beş farklı bileşenden oluşmaktadır. Bunlar: Tetraspanin CD151, plectin1a, integrin $\alpha 6\beta 4$, BPAG1e ve BPAG2'dir (97). Hemidesmozomların BP patogenezinde rol oynayan iki temel bileşeni BP antijen 2 (BPAG2 veya BP180, kolajen XVII) ve BP antijen 1 (BPAG1, BP230 veya distonin-e)'dir (2). BP180, 180 kDa'lık bir transmembran proteindir (10). BP180'nin N terminali hücre içinde ve C terminali hücre dışında bulunur. C-terminal bölgesi 15 kolajenli alan ve 16 kolajensiz (NC) alanla dizili uzun hücre dışı bölgesidir (98). BP180'in hücre dışı kollajen olmayan 16A (NC16A) alanı immüno-dominant epitoplar içerir ve ana antijenik epitop olarak kabul edilir (10). BP 180'in hücre içi ve hücre dışı domainlerinde farklı antijenik alanlar da vardır (99). BP230, plakin protein ailesine ait hemidesmozomun hücre içi bir bileşenidir. IgG otoantikorları, BP230'un globular C-terminal alanıyla reaksiyona girer (10). BPAG2, hücre içi sitoplazmada BPAG1e, integrin $\beta 4$ ve plectin 1a için bağlanma yeri bulundururken, hücre dışı alanda ise integrin $\alpha 6$ için bağlanma alanı bulundurmaktadır. Integrin $\alpha 6\beta 4$, lamina lucidada bulunan ana bağlayıcı filament bileşeni olan laminin-332 ile bağlanır. Laminin-332, bazal membranın lamina densa bölgesine sabitlenen üç disülfid bağlı polipeptit zincirinden ($\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$) oluşmaktadır ve bu bölgede kolajen VII ile de bağlanır. Kolajen VII molekülü, lamina densesinin altında, dermal kolajen I liflerini çevreleyen yarım dairesel halka yapılarına benzer bağlayıcı fibriller oluşturur. BPAG2 ve integrin $\beta 4$ 'ün hücre içi bölgesi, plectin 1a ve BPAG1e aracılığıyla hücre içinde keratin 5 ve 14 ara filamentleri ile bağlantı kurar. Tetraspanin CD151 ise hücre yüzeyi proteindir ve hemidesmozomlarla birarada bulunur (97,100).



Şekil 1: Dermoepidermal bileşkede bulunan hemidesmozomların yapısı ve hastalık patogenezi (97)

BP180 ve BP230 antijenleri antijen sunan hücreler tarafından alınır, işlenir, MHC sınıf II'ye bağlanır ve hücre yüzeyinde eksprese edilir. T lenfositlerin bu antijenler ile etkileşimi sonucu BP 180 ve BP 230 antijenlerine karşı otoreaktif CD4+ T hücre yanıtı gelişir (20). Hem Th1 (interferon gama) hem Th2 (interlökin (IL)-4, IL-5, IL-13) hücreleri tarafından sitokinler üretilir (21) ve B hücreleri otoantikor üretimi için uyarılır (10,21). Oluşan otoantikorlar genellikle IgG sınıfındadır ancak IgE tipi otoantikorlarda patogeneizde rol oynamaktadır (20). Otoantikorlar öncelikli olarak BPAG2'nin kollajen olmayan 16A alanını hedef alır (97). IgG1 ve IgG3 yapısındaki otoantikorların hedef antijene bağlanması, kompleman kaskadını aktive eder ve C3a ve C5a üretilir. C3a ve C5a, mast hücre degranülasyonuna neden olurken, C5a nötrofil ve eozinofil kemotaksisini uyarır (97,101). Başlıca nötrofil ve eozinofilden oluşan inflamatuvar hücre göçü başlar (101).

Bazal membran bölgesindeki nötrofiller, nötrofil elastaz (NE) ve matriks metalloproteinaz (MMP)-9 gibi proteolitik enzimler salgılayarak BP180'in hücre dışı bölgesinin yıkılmasına neden olur (97,102). Eozinofiller ise bazal membrana göç ederek lizozomal enzimler salgılar, bu da hemidesmozomların ve bağlayıcı filamanlarının parçalanmasına neden olur (102). Aynı zamanda IL-5 ve eotaksin gibi proinflamatuvar mediatörler salgılayarak doku hasarına katkıda bulunur (97).

Mast hücrelerinden salınan IL-8 nötrofilleri ortama çeker. Fareler üzerinde yapılan deneysel bir BP modelinde, mast hücrelerinden salınan bir proteazın (kimaz)

MMP-9'u aktive edip ve BP180'i parçaladığı gözlenmiştir. Mast hücreleri; monositler, lenfositler ve nötrofillerden salınan IL-23 ve IL-17'yi, nötrofillerden ise NE ve MMP-9 salınımını artırır. (102) IL-17, dermal-epidermal ayrılmadan sorumlu olan NE ve MMP-9 salınımını artırmada rol oynar (8). Mast hücrelerinin degranülasyonu eozinofillerin aktivasyonunda rol oynar ve trombosit aktive edici faktör (PAF), TNF- α ve lökotrienler (LTs) gibi çeşitli mediatörler salgılanır. LT'ler, PAF ve TNF- α üretimi, pruritus ve ürtiker benzeri lezyonlarla bağlantılıdır (102).

Parçalanmış BPAG2 proteinleri, dolaşımdaki nötrofillerin kemotaksisini daha çok artıran prolin-glisin-prolin (PGP) tripeptitlerini içerir. PGP peptitleri, nötrofillerden daha çok elastaz salınımına neden olarak giderek artan bir inflamasyon döngüsü oluşturur (97). MMP-9 ve elastaz tarafından BPAG2'nin parçalanması, dermal-epidermal ayrılmaya yol açar (97).

2.1.4.1 IgE ve Eozinofillerin Rolü

BP patogeneğinde IgG tipi otoantikorlar daha yaygın olarak görülür ancak IgE tipi otoantikorlar da birçok hasta serumunda tespit edilmiştir (8,10). BP hastalarının yaklaşık %50'sinde kanda eozinofili, %70'inde yüksek total IgE seviyeleri ve %70'ten fazla hastada ise BP180'e karşı oluşmuş IgE otoantikorları bulunmaktadır (103,104). Bu IgE, BP180'in hem NC16A hem de NC16A dışı bölgelerine ve BP230 antijenine karşı oluşabilmektedir (103).

Mast hücreleri ve eozinofiller, yüzeylerinde IgE'nin Fc bölgesine bağlanan yüksek afiniteli IgE reseptörü (Fc ϵ RI) eksprese ederler. Anti-BP180 IgE'nin papiller ve retiküler dermiste bulunan mast hücrelerine bağlandığı gösterilmiştir. Mast hücreleri ve eozinofillerin, BP180 ve onun yıkım ürünlerine bağlı anti-BP180 IgE'yi bağlayarak aktive oldukları düşünülmektedir (103). Mast hücre aktivasyonu sonucu histamin, sitokinler, kemokinler salınır ve eozinofiller, nötrofiller gibi immün sistem hücrelerinin kemotaksisi gerçekleşir (10).

IgE'ler ayrıca Fc ϵ RI'den bağımsız bir mekanizmayla BP180'in NC16A bölgesine bağlanır. Oluşan immün kompleksin internalizasyonu yani hücre içine alınması sonucu bazal membrana tutunma gücü zayıflar ve keratinositlerden IL-6 ve IL-8

salınımına neden olur. Bu sitokinler komplemandan bağımsız nötrofilleri ortama çeker, inflamasyonu arttırır ve bül oluşumuna katkı sağlar (10,103).

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. Klasik büllöz form

Klasik form normal görünümlü cilt üzerinde veya eritemli plaklar üzerinde gelişen gergin büllerle karakterizedir. Büllerin çıkışından önce non-büllöz dönem olarak adlandırılan, birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilen şiddetli kaşıntı ile beraber ekskoriyasyonların, egzematöz lezyonların ve ürtikeryal plakların eşlik edebildiği prodromal dönem gözlenir. Hastaların çoğunda şiddetli kaşıntı eşlik eder. Aksilla, karın alt bölgesi, inguinal kıvrım, uyluk içi ve ekstremita fleksörleri sık tutulum bölgeleridir ve genellikle simetrik tutulum görülür. Lezyonlar skar bırakmadan iyileşir. İyileşme sonrası postinflamatuvar pigmentasyon değişikliği ve nadiren milia oluşumu görülebilir. %10-25 oranında mukozal tutulum görülebilir (2,10).

2.1.5.2. Non-büllöz form

Karakteristik büllerin gelişmediği formdur. Kaşıntılı ürtikeryal papül ve plaklar, egzematöz lezyonlar, nodüller ve ekskoriyasyonlar görülebilir (2,10).

2.1.5.3. Diğer klinik varyantlar

Veziküler BP, pemfigoid nodularis, dizhidroziform pemfigoid, liken planus pemfigoides, Brunsting-Perry pemfigoid gibi daha nadir görülen varyantları mevcuttur (2).

2.1.6. Tanı

BP tanısı; hastanın kliniği, uyumlu histopatolojik bulgular, pozitif direkt immünofloresan (DIF) inceleme ve serolojik testlerin kombinasyonu ile konulur (34,105).

2.1.7. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

BP'nin hastalık aktivitesini belirlemek, farklı tedavilere yanıtları ölçmek ve değerlendirmek için ortak bir hastalık derece ölçütüne ihtiyaç duyulmuştur. BP hastalık aktivite indeksi (BPDAI), cilt ve mukoza lezyonlarının ayrı değerlendirildiği

puanlama sistemidir. Ciltte erozyon/büller ve ürtikeryal/eritemli lezyonlar yerleşim yerlerine göre sayı ve boyut olarak değerlendirilmektedir. Pruritus, BP'de yaygın olarak görülür ve rekürrensini habercisi olabilmektedir. BPDAI'nin ayrı bir komponenti ile pruritus şiddeti de değerlendirilmektedir (106).

2.2. Dermatolojide IgE

Atopik dermatitin patofizyolojisinde, epidermal bariyer disfonksiyonu, cilt mikrobiyomundaki değişiklikler, Th 2 hücre aracılı immün disregülasyon, genetik faktörler ve çevresel inflamasyon tetikleyicileri rol oynamaktadır (107). Ciltteki inflamasyonun cilt bariyerinin disfonksiyonu nedeniyle mi yoksa immün disregülasyon tarafından mı başladığı kesin olarak bilinmemektedir. Bu mekanizmaların hepsi cilt bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Cilt bariyer fonksiyonunun bozulması sonucu keratinositlerden IL-1 β , IL-25, IL-33 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP) gibi sitokinler üretilir. Bu sitokinler tarafından uyarılan langerhans hücreleri ve dentritik hücreler aktive olur ve Th2, Th17 ve Th22 hücrelerini aktive eder. Th2 hücreleri tarafından IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 ve IL-33 gibi sitokinler salınır ve bunlar filaggrin ekspresyonunu ve antimikrobiyal peptit üretimini azaltarak bariyer fonksiyonunu daha da bozar. IL-31 pruritusu arttırır, IL-5 eozinofillerin kemotaksisini arttırır ve IL-4 ise B hücrelerinin IgE tipi antikor üretimini uyarır (108). Ayrıca cilt bariyer fonksiyonunun bozulmasıyla alerjenlerin cilde girmesi kolaylaşır (107,108). Antijen sunan hücreler tarafından alerjenler alınır ve işlenir. IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler, B hücrelerinin IgE üretimini uyarır. IgE antikorları mast hücrelerindeki spesifik reseptörleri olan Fc ϵ RI'ye bağlanır ve bu alerjenlerle tekrar karşılaştığında mast hücresi degranüle olur ve histamin, prostoglandin, lökotrien gibi alerjiye yönelik mediatörler salınır (108). Atopik dermatit tanılı hastalarda solunum yolu ve gıda alerjenlerine, mikrobiyal antijenlere, keratinosit kaynaklı otoantijenlere karşı IgE aracılı immün yanıt artmıştır (109).

Ürtiker semptomları altı haftadan kısaysa akut, altı haftadan uzun devam ediyorsa kronik ürtiker olarak sınıflandırılır (110). Akut ürtiker alerji dışı veya IgE aracılı alerjik mekanizma ile ortaya çıkabilir. Alerjene (gıda, ilaç, böcek ısırığı) karşı duyarlanma sonucu mast hücre yüzeyinde Fc ϵ RI'ya bağlı IgE'nin alerjeni bağlamasıyla

mast hücreleri degranüle olur (tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu) (111). Kronik spontan ürtiker immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizma ile ortaya çıkar. İmmünolojik olmayan mekanizmada komplemanlar, patojenlerle ve hasarla ilişkili moleküller, nöropeptitler gibi moleküller mast hücrelerini uyarır. İmmunolojik mekanizmadan tip I otoimmünite (otoalerji) veya IgG aracılı tip IIb otoimmünite sorumludur. Tip I otoimmünitede tiroid peroksidaz, tiroglobulin, çift sarmallı DNA, doku faktörü ve IL-24'e karşı gelişen IgE antikorları mast hücrelerini degranüle eder. Tip IIb otoimmünitede ise IgE veya FcεRI'ye karşı gelişen IgG yapısındaki antikorlar rol oynar. Tüm bu mekanizmalar sonucu mast hücreleri aktive olur ve degranülasyon sonucu önceden oluşmuş histamin, TNF-α, IL-1, IL-4, IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar mediatörler salınır. Endotel adezyon molekülleri artar, inflamatuvar hücreler dolaşımdan lezyon bölgesine göç eder. Mast hücreleri yeni sitokinler, lökotrienler ve prostoglandinleri üretir. Vazodilatasyon gerçekleşir, vasküler geçirgenlik artar, inflamatuvar hücre göçü artar ve ürikeryal lezyonlar oluşur (112).

IgE daha çok tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkilendirilmiş olup daha çok alerjik ve paraziter hastalıklarda rol oynar. (7,104). Ancak, romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında IgE sınıfı antinükleer otoantikorlar tespit edilmiş ve IgE'nin otoimmünitede patofizyolojik bir rolü olabileceği varsayılmıştır. IgE, SLE gibi sistemik ve graves gibi dokuya özgü çeşitli otoimmün hastalıklarda gözlemlenmiştir (7). Son zamanlarda IgE'nin otoimmün hastalıklardaki rolü üzerinde durulmuş ancak patogenezi net olarak açıklanamamıştır (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.12.2022 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/701 toplantı sayısı: 09, Karar No:73 onayı ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışma Dizaynı ve Olgu Seçimi

Çalışmamız analitik-kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamıza Mart 2023 – Ağustos 2024 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran klinik, histopatolojik, direkt immünofloresan inceleme ve serolojik test sonuçlarının değerlendirilmesiyle BP tanısı konulan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun hastalar dahil edilmiştir. BP tanısı konulan hastaların muayene edildiği güne ait total IgE değerine bakılmış ve total IgE değeri normal olan 15 ve total IgE değeri yüksek olan 15 hasta olmak üzere toplam 30 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar kan alımından önce çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onamları alınmıştır. Katılımcıların yaş, cinsiyet, meslek, yaşadığı yer, eşlik eden kronik hastalık ve kullandığı ilaçlar, alerji öyküsü kaydedilmiştir. Başvuru sırasında büllöz pemfigoid hastalık aktivite indeksi (BPDAI) kullanılarak hastalık şiddeti ve pruritus değerlendirilmiş ve kan eozinofil değeri istenmiştir. Hastalarımızdan bir tanesinde xolair tedavisi 6 ay önce, bir tanesinde ise 2 yıl önce kesilmiş olup diğer hastalarımız xolair tedavisi almamıştı.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Vaka grubu

Büllöz pemfigoid tanısının konulmuş olması

Total IgE yüksekliğinin bulunması

Bilgilendirilmiş onam formunu kabul edip imzalamak

Kontrol grubu

Büllöz pemfigoid tanısının konulmuş olması

Total IgE değerinin normal olması

Bilgilendirilmiş onam formunu kabul edip imzalamak

3.3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Vaka grubu

Son bir ay içinde anti-IgE tedavisi almış olmak

Total IgE yüksekliğine neden olabilecek; paraziter, tüberküloz, HIV enfeksiyonlarının bulunması

Kontrol grubu

Son bir ay içinde anti-IgE tedavisi almış olmak

3.4. Numunelerin Alınması, Saklanması, Çalışmaya Hazırlanması

Çalışmaya katılacak hastalardan biyokimya tüplerine 5 cc venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri alındıktan hemen sonra Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarına götürüldü. Alınan venöz kanlar 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edilip çalışılacağı güne kadar -80°C’de saklandı.

3.5. Total IgE ve Spesifik IgE analizi

Çalışmanın yapılacağı zaman serumların uygun koşullarda çözülmesi sağlandı. Spesifik IgE karışımı (ağaç, ot, hayvan epiteli, küf ve toz alerjeni karışımları) ve küflü peynir spesifik IgE düzeyleri tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Siemens XP İMMULite 2000 hormon analizöründe immünolojik analiz yöntemi ile kit üretici protokolüne uygun olarak ölçüldü.

Total IgE düzeyleri ise Beckman Coulter DXI 800 (Beckman Coulter, Brea, USA) cihazında kemilüminesans yöntemiyle belirlendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS versiyon 25.0 programından yararlanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Fisher's Exact Test ve Ki Kare Testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

3.7. Finansal Destek

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon birimince TTU-2023-12107 proje koduyla "Lisans Üstü Tez Projeleri " kapsamında desteklenmiştir.

4. BULGULAR

Mart 2023 ve Ağustos 2024 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran 30 BP hastası çalışmaya dahil edildi. Total IgE değeri yüksek olan 15 BP hastası vaka grubu, total IgE değeri normal olan 15 BP hastası kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinin kliniği klasik büllöz form ile uyumlu olup non-büllöz klinik ile tanı alan hastamız yoktu.

BP hastalarının %36,67'si (n=11) kadın, %63,33'ü (n=19) erkekti. Vaka grubundaki hastaların %46,67'si (n=7) kadın, %53,33'ü (n=8) erkek; kontrol grubundaki hastaların %26,67'si (n=4) kadın, %73,33'ü (n=11) erkekti. İki grubun cinsiyet oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,256) (Tablo 1).

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 71,8±10,69 olup vaka grubunun yaş ortalaması 72,67±10,33 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 70,93±11,34'dü. İki grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,708) (Tablo 1).

Vaka grubundaki hastaların 12'si (%80) şehirde yaşarken 3'ü (%20) kırsalda, kontrol grubundaki hastaların 13'ü (%86,67) şehirde yaşarken 2'si (%13,33) kırsalda yaşamaktaydı. Yaşanan yer açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,624) (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Kontrol		Vaka		p
		n/Ort±s.s	%/Medyan (Min-Max)	n/Ort±s.s	%/Medyan (Min-Max)	
Cinsiyet	Erkek	11	(73,33)	8	(53,33)	0,256
	Kadın	4	(26,67)	7	(46,67)	
Yaş		70,93±11,34	71 (55-93)	72,67±10,33	75 (58-92)	0,708
Yaşadığı yer	Şehir	13	(86,67)	12	(80,00)	0,624
	Kırsal	2	(13,33)	3	(20,00)	

Çalışmadaki tüm BP hastaları için hastalığın ortalama başlangıç yaşı 70,6±11,09 olup kontrol grubunda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 69,73±12,71 ve vaka grubunda ise 71,47±9,57'ydi. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,740) (Tablo 2).

Vaka grubunda ortalama total IgE değeri 512,53±356,82 ve kontrol grubunda ise ortalama total IgE değeri 92,73±42,39'du. İstatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Vaka ve kontrol grubunda hastalık başlangıç yaşı ve total IgE karşılaştırması

Değişkenler	Kontrol		Vaka		p
	Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	
Hastalık başlangıç yaşı	69,73±12,71	71 (46-93)	71,47±9,57	74 (58-84)	0,740
Total IgE	92,73±42,39	91 (30-164)	512,53±356,82	389 (180-1410)	<0,001

Vaka ve kontrol gruplarında polikliniğimizde sık karşılaşılan solunum ve gıda alerjenlerine yönelik spesifik IgE değerleri çalışıldı. Çalışılan spesifik alerjenler: ağaç karışımı (TP5, T3), ot karışımı (G2, G70, G8, G14), hayvan karışımı (EP1), küf karışımı (MP1), ev tozu karışımı (HP1) alerjenleri ve küflü peynir (F82) alerjeniydi. Alerjenlerin içerikleri tablo 3.'te verilmiştir.

Tablo 3. Spesifik alerjenlerin içerikleri

Ağaç alerjenleri	TP5 (Kızıl ağaç, Kavak, Fındık, Karaağaç, Söğüt ağacı) T3 (Huş ağacı)
Ot alerjenleri	G2 (Domuz ayrığı) G70 (Arpa) G8 (Çayır salkım otu) G14 (Buğday)
Hayvan alerjenleri	EP1 (Kedi tüyü epiteli, Köpek tüyü, At tüyü, İnek tüyü)
Küf alerjenleri	MP1 (Aspergillus fumigatus, Alternaria tenuis, Candida albicans, Cladosporium herbarum, Penicillium notatum)
Toz alerjenleri	HP1 (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Ev Tozu-Greer, Hamam böceği)
Küflü peynir alerjeni	F82 (Küflü peynir)

TP5 gibi içinde çok sayıda alerjen bulunduran karışımlarda içeriklerden en az birinde pozitiflik olması halinde TP5 pozitif olarak sonuç vermekte ve hangi alerjene karşı pozitiflik olduğu bilinmemektedir.

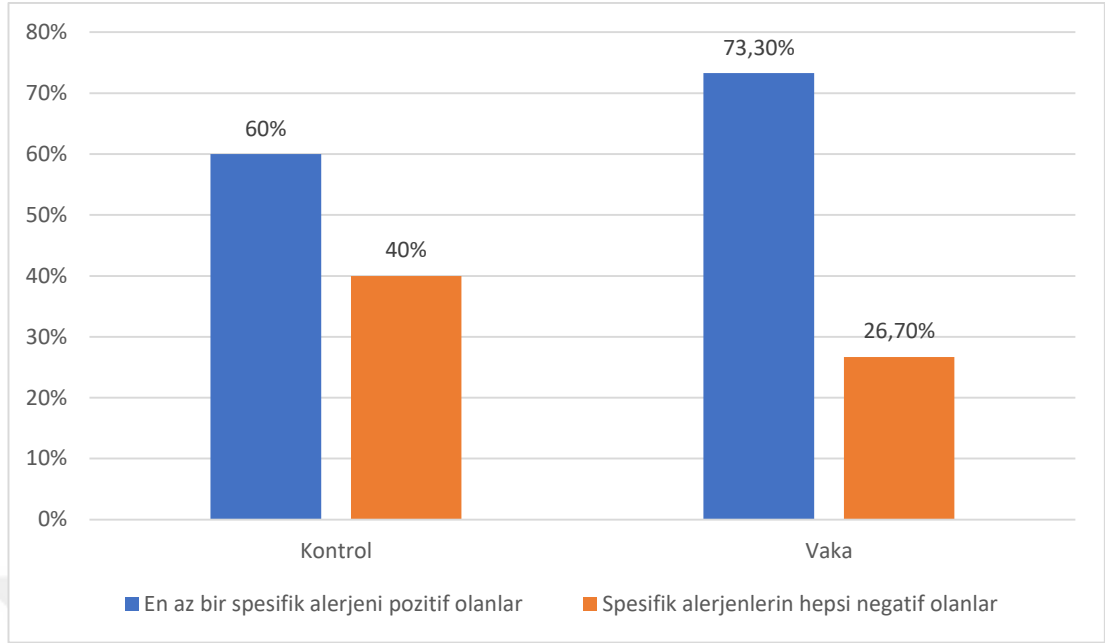
Çalışmamıza dahil edilen hastaların herhangi bir alerji öyküsü bulunmamaktaydı.

Vaka ve kontrol grubundaki 30 BP tanılı hasta için tablo 1’de bahsedilen alerjenlere yönelik spesifik IgE değerlerine bakıldı. Vaka grubundaki hastaların %73,3’ünde (n=11) en az bir spesifik IgE değeri pozitifken tüm alerjenlere negatif olanların oranı ise %26,7’ydi (n=4). Kontrol grubundaki hastaların %60’ı (n=9) en az bir spesifik IgE değeri için pozitifken tüm alerjenlere negatif olanların oranı %40’tı (n=6). İki grup arasında en az bir alerjen pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da total IgE değeri yüksek olan grupta alerjen pozitiflik oranı daha fazlaydı. (Tablo 4 ve Şekil 2).

Tüm hastaları göz önünde bulundurduğumuzda, en az bir alerjene karşı pozitif spesifik IgE değeri bulunan hastaların oranı %66,7 (n=20) olup tüm alerjenlere negatif olan hastaların oranı ise %33,3’tü.

Tablo 4. Vaka ve kontrol grubundaki hastaların en az bir spesifik alerjen pozitifliği açısından değerlendirilmesi

Değişkenler	Kontrol (n=15)		Vaka (n=15)		Total (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
En az bir spesifik alerjeni pozitif olanlar	9	(60)	11	(73,3)	20	(66,7)
Spesifik alerjenlerin hepsi negatif olanlar	6	(40)	4	(26,7)	10	(33,3)

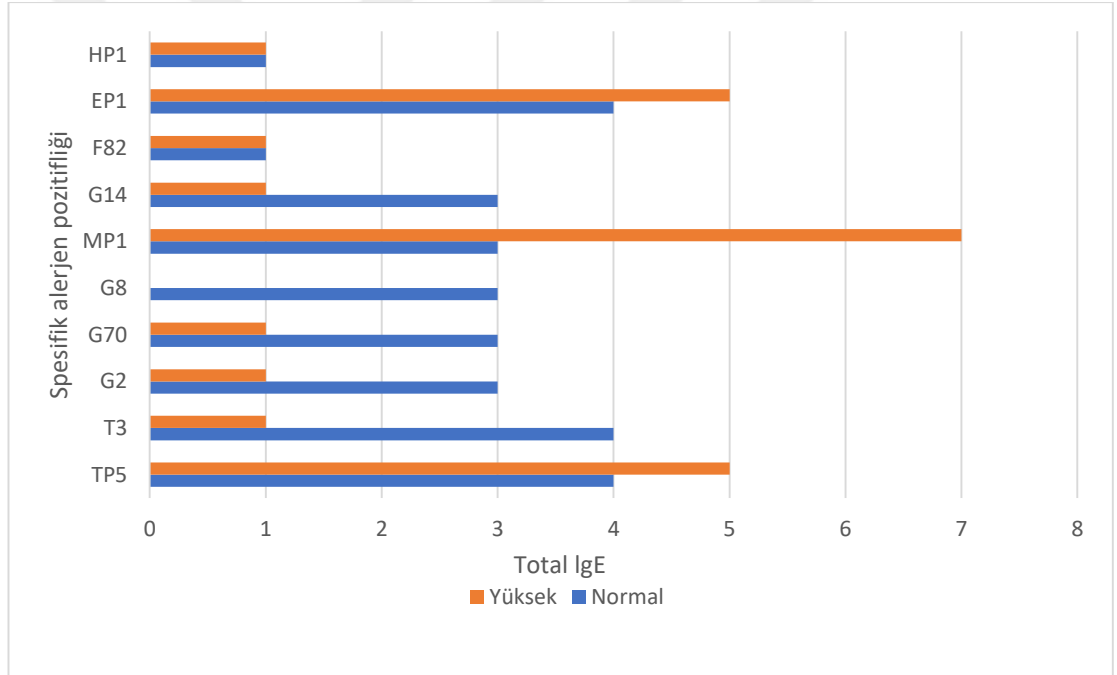


Şekil 2. Vaka ve kontrol grubundaki hastalarda en az bir spesifik alerjen pozitifliğinin oranı

Kontrol grubundaki hastaların spesifik alerjen pozitifliği ile vaka grubundaki hastaların spesifik alerjen pozitifliği her alerjen için (TP5, T3, G2, G70, G8, G14 MP1, EP1, HP1, F82) ayrı ayrı karşılaştırıldı. TP5 alerjen grubu için kontrol grubunun %26,67'si (n=4) ve vaka grubunun %33,33'ü (n=5), T3 alerjeni için kontrol grubunun %26,67'si (n=4) ve vaka grubunun %6,67'si (n=1), G2 alerjeni için kontrol grubunun %20'si (n=3) ve vaka grubunun %6,67'si (n=1), G70 alerjeni için kontrol grubunun %20'si (n=3) ve vaka grubunun %6,67'si (n=1), G8 alerjeni için kontrol grubunun %20'si (n=3) ve vaka grubunun %0'ı (n=0), G14 alerjeni için kontrol grubunun %20'si (n=3) ve vaka grubunun %6,67'si (n=1), MP1 alerjen grubu için kontrol grubunun %20'si (n=3) ve vaka grubunun %46,67'si (n=7), F82 alerjeni için kontrol grubunun %6,67'si (n=1) ve vaka grubunun %6,67'si (n=1), EP1 alerjen grubu için kontrol grubunun %26,67'si (n=4) ve vaka grubunun %33,33'ü (n=5), HP1 alerjen grubu için kontrol grubunun %6,67'si (n=1) ve vaka grubunun %6,67'si (n=1) pozitifliği (Şekil 3 ve Tablo 5).

Bu değerlere bakıldığında T3, G2, G70, G8, G14 alerjen değerleri için kontrol grubunda daha yüksek oranda pozitiflik görülürken TP5, MP1, EP1 alerjenleri için vaka grubunda daha yüksek oranda pozitiflik görüldü.

Tüm BP hastaları değerlendirildiğinde en çok pozitiflik gözlenen alerjenler vaka grubunda da daha yüksek görülen MP1, TP5, EP1 alerjenleriydi. İki grup arasında alerjen pozitif hasta sayılarındaki en yüksek fark MP1 alerjeninde gözlemlendi. Ancak total IgE değeri yüksek olan vaka grubuyla total IgE değeri normal olan kontrol grubu arasında her bir spesifik alerjenin pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tüm değerler için $p>0,05$) (Tablo 5).



Şekil 3. Vaka ve kontrol grupları için alerjen-spesifik IgE değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 5. Vaka ve kontrol grupları için alerjen-spesifik IgE değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol		Vaka		p
		n	%	n	%	
TP5	Negatif	11	(73,33)	10	(66,67)	0,500
	Pozitif	4	(26,67)	5	(33,33)	
T3	Negatif	11	(73,33)	14	(93,33)	0,165
	Pozitif	4	(26,67)	1	(6,67)	

G2	Negatif	12	(80,00)	14	(93,33)	0,299
	Pozitif	3	(20,00)	1	(6,67)	
G70	Negatif	12	(80,00)	14	(93,33)	0,299
	Pozitif	3	(20,00)	1	(6,67)	
G8	Negatif	12	(80,00)	15	(100,00)	0,112
	Pozitif	3	(20,00)	0	(,00)	
MP1	Negatif	12	(80,00)	8	(53,33)	0,123
	Pozitif	3	(20,00)	7	(46,67)	
G14	Negatif	12	(80,00)	14	(93,33)	0,299
	Pozitif	3	(20,00)	1	(6,67)	
F82	Negatif	14	(93,33)	14	(93,33)	0,759
	Pozitif	1	(6,67)	1	(6,67)	
EP1	Negatif	11	(73,33)	10	(66,67)	0,500
	Pozitif	4	(26,67)	5	(33,33)	
HP1	Negatif	14	(93,33)	14	(93,33)	0,759
	Pozitif	1	(6,67)	1	(6,67)	

Çalışmaya katılan BP hastalarında spesifik alerjen pozitifliği ile başvuru sırasında kaydedilen BPDAl, pruritus şiddeti ve kan eozinofil değerleri de ayrıca karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen vaka grubunda BPDAl ile spesifik alerjen pozitiflikleri her alerjen için ayrı ayrı değerlendirildi. Vaka grubundaki hastalarda herhangi bir spesifik alerjen ile BPDAl arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (tüm değerler için $p>0,05$) (Tablo 6). Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunda BPDAl ile spesifik alerjen pozitiflikleri her alerjen için ayrı ayrı değerlendirildi. Kontrol grubundaki hastalarda spesifik alerjenlerin hiçbirisiyle BPDAl arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (tüm değerler için $p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 6. Vaka grubunda BPDAl ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi

Vaka		BPDAl		p
		Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	
TP5	Negatif	43,4±18,1	43,5 (15-72)	0,540
	Pozitif	37,4±33,93	17 (8-81)	
T3	Negatif	38,57±21,47	39,5 (8-72)	0,105
	Pozitif	81±.	81 (81-81)	
G2	Negatif	43,79±22,32	43,5 (14-81)	0,105
	Pozitif	8±.	8 (8-8)	

G70	Negatif	43,79±22,32	43,5 (14-81)	0,105
	Pozitif	8±.	8 (8-8)	
G8	Negatif	41,4±23,41	40 (8-81)	**
	Pozitif			
MP1	Negatif	39,88±25,3	33,5 (8-72)	0,728
	Pozitif	43,14±22,93	47 (14-81)	
G14	Negatif	39,57±23,16	39,5 (8-81)	0,247
	Pozitif	67±.	67 (67-67)	
F82	Negatif	40,43±23,98	39,5 (8-81)	0,487
	Pozitif	55±.	55 (55-55)	
EP1	Negatif	41,9±22,82	43,5 (8-72)	0,903
	Pozitif	40,4±27,3	28 (14-81)	
HP1	Negatif	42,64±23,78	43,5 (8-81)	0,487
	Pozitif	24±.	24 (24-24)	

Mann Whitney-U Testi / ** p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 7. Kontrol grubunda BPDAI ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi

Kontrol		BPDAI		p
		Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	
TP5	Negatif	34,36±20,71	46 (5-58)	0,191
	Pozitif	20,5±18,88	18,5 (0-45)	
T3	Negatif	31,09±20,58	23 (0-58)	0,647
	Pozitif	29,5±23,67	29,5 (5-54)	
G2	Negatif	33±20,71	34,5 (0-58)	0,193
	Pozitif	21,33±20,98	14 (5-45)	
G70	Negatif	33±20,71	34,5 (0-58)	0,193
	Pozitif	21,33±20,98	14 (5-45)	
G8	Negatif	33±20,71	34,5 (0-58)	0,193
	Pozitif	21,33±20,98	14 (5-45)	
MP1	Negatif	33,42±20,02	34,5 (5-58)	0,148
	Pozitif	19,67±23,03	14 (0-45)	
G14	Negatif	33±20,71	34,5 (0-58)	0,193
	Pozitif	21,33±20,98	14 (5-45)	
F82	Negatif	29,64±20,95	21 (0-58)	0,817
	Pozitif	45±.	45 (45-45)	
EP1	Negatif	27,64±21,98	19 (0-58)	0,695
	Pozitif	39±15,43	45,5 (16-49)	
HP1	Negatif	29,64±20,95	21 (0-58)	0,817
	Pozitif	45±.	45 (45-45)	

Mann Whitney-U Testi

Çalışmaya dahil edilen vaka grubunda pruritus şiddeti ile spesifik alerjen pozitiflikleri her alerjen için ayrı ayrı değerlendirildi. Vaka grubundaki hastalarda spesifik alerjenlerin hiçbirisiyle pruritus arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (tüm değerler için $p>0,05$) (Tablo 8). Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunda, pruritus şiddetiyle spesifik IgE değerleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki hastalarda spesifik alerjenlerin hiçbirisiyle pruritus şiddeti arasında anlamlı ilişki görülmedi (tüm değerler için $p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 8. Vaka grubunda pruritus şiddeti ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi

Vaka		BPDAI PRURİTUS		p
		Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	
TP5	Negatif	18±3,59	18,5 (12-24)	0,141
	Pozitif	13±6,2	11 (7-21)	
T3	Negatif	16±5,04	17,5 (7-24)	0,202
	Pozitif	21±.	21 (21-21)	
G2	Negatif	16,93±4,63	18 (7-24)	0,164
	Pozitif	8±.	8 (8-8)	
G70	Negatif	16,93±4,63	18 (7-24)	0,164
	Pozitif	8±.	8 (8-8)	
G8	Negatif	16,33±5,02	18 (7-24)	**
	Pozitif			
MP1	Negatif	16,38±4,1	17,5 (8-21)	0,816
	Pozitif	16,29±6,26	19 (7-24)	
G14	Negatif	16,21±5,19	17,5 (7-24)	0,908
	Pozitif	18±.	18 (18-18)	
F82	Negatif	16,07±5,11	17,5 (7-24)	0,417
	Pozitif	20±.	20 (20-20)	
EP1	Negatif	16,2±5,03	16,5 (8-24)	0,854
	Pozitif	16,6±5,59	18 (7-21)	
HP1	Negatif	16,29±5,21	18 (7-24)	0,816
	Pozitif	17±.	17 (17-17)	

Mann Whitney-U Testi / ** p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 9. Kontrol grubunda pruritus şiddeti ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi

Kontrol		BPDAI PRURİTUS		p
		Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	
TP5	Negatif	11,55±5,43	11 (3-21)	0,600
	Pozitif	9,25±5,5	12 (1-12)	

T3	Negatif	10,55±5,68	11 (1-21)	0,694
	Pozitif	12±4,9	12 (6-18)	
G2	Negatif	11,17±5,83	11,5 (1-21)	0,664
	Pozitif	10±3,46	12 (6-12)	
G70	Negatif	11,17±5,83	11,5 (1-21)	0,664
	Pozitif	10±3,46	12 (6-12)	
G8	Negatif	11,17±5,83	11,5 (1-21)	0,664
	Pozitif	10±3,46	12 (6-12)	
MP1	Negatif	11,58±5,18	11,5 (3-21)	0,468
	Pozitif	8,33±6,35	12 (1-12)	
G14	Negatif	11,17±5,83	11,5 (1-21)	0,664
	Pozitif	10±3,46	12 (6-12)	
F82	Negatif	10,86±5,55	11,5 (1-21)	0,816
	Pozitif	12±.	12 (12-12)	
EP1	Negatif	10,27±6,07	11 (1-21)	0,325
	Pozitif	12,75±2,22	13 (10-15)	
HP1	Negatif	10,86±5,55	11,5 (1-21)	0,816
	Pozitif	12±.	12 (12-12)	

Mann Whitney-U Testi

Çalışmaya dahil edilen vaka grubunda kan eozinofil yüzdesi ile spesifik alerjen pozitiflikleri her alerjen için ayrı ayrı değerlendirildi. Vaka grubundaki hastalarda spesifik alerjenlerin hiçbirisiyle kan eozinofil yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (tüm değerler için $p>0,05$) (Tablo 10). Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunda kan eozinofil yüzdesi ile spesifik alerjen pozitiflikleri her alerjen için ayrı ayrı değerlendirildi. Kontrol grubundaki hastalarda spesifik alerjenlerin hiçbirisiyle kan eozinofil yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (tüm değerler için $p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 10. Vaka grubunda kan %eo ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi

Vaka		Kan EO%		p
		Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	
TP5	Negatif	4,9±3,45	5,15 (1,1-11)	0,086
	Pozitif	1,8±1,52	2,1 (0-3,6)	
T3	Negatif	3,94±3,36	2,95 (0-11)	1,000
	Pozitif	2,8±.	2,8 (2,8-2,8)	
G2	Negatif	3,99±3,34	3,2 (0-11)	0,643
	Pozitif	2,1±.	2,1 (2,1-2,1)	
G70	Negatif	3,99±3,34	3,2 (0-11)	0,643

	Pozitif	2,1±.	2,1 (2,1-2,1)	
G8	Negatif	3,87±3,25	2,8 (0-11)	**
	Pozitif			
MP1	Negatif	4,63±4,1	3,6 (0-11)	0,728
	Pozitif	3±1,87	2,8 (0,5-5,4)	
G14	Negatif	4,14±3,19	3,2 (0,5-11)	0,105
	Pozitif	0±.	0 (0-0)	
F82	Negatif	4,06±3,29	3,2 (0-11)	0,355
	Pozitif	1,2±.	1,2 (1,2-1,2)	
EP1	Negatif	4,7±3,56	4,4 (0-11)	0,178
	Pozitif	2,2±1,82	1,4 (0,5-5,1)	
HP1	Negatif	3,78±3,36	2,55 (0-11)	0,643
	Pozitif	5,1±.	5,1 (5,1-5,1)	

Mann Whitney-U Testi / ** p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 11. Kontrol grubunda kan %eo ile spesifik alerjen pozitifliklerinin değerlendirilmesi

Kontrol		Kan EO%		p
		Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	
TP5	Negatif	4,9±7,4	2,2 (0-20,1)	0,601
	Pozitif	4,23±3,87	2,55 (1,8-10)	
T3	Negatif	3,34±5,42	2,5 (0-19,2)	0,240
	Pozitif	8,53±8,59	6,1 (1,8-20,1)	
G2	Negatif	4,73±7,08	2,55 (0-20,1)	0,773
	Pozitif	4,67±4,62	2,2 (1,8-10)	
G70	Negatif	4,73±7,08	2,55 (0-20,1)	0,773
	Pozitif	4,67±4,62	2,2 (1,8-10)	
G8	Negatif	4,73±7,08	2,55 (0-20,1)	0,773
	Pozitif	4,67±4,62	2,2 (1,8-10)	
MP1	Negatif	4,7±7,09	2,35 (0-20,1)	0,563
	Pozitif	4,8±4,52	2,6 (1,8-10)	
G14	Negatif	4,73±7,08	2,55 (0-20,1)	0,773
	Pozitif	4,67±4,62	2,2 (1,8-10)	
F82	Negatif	4,34±6,59	2,35 (0-20,1)	0,247
	Pozitif	10±.	10 (10-10)	
EP1	Negatif	5,04±7,33	2,5 (0-20,1)	1,000
	Pozitif	3,85±4,17	2,2 (1-10)	
HP1	Negatif	4,34±6,59	2,35 (0-20,1)	0,247
	Pozitif	10±.	10 (10-10)	

Mann Whitney-U Testi

Çalışmaya katılan vaka ve kontrol grupları arasında başvuru sırasında kaydedilen BPDAI, pruritus şiddeti ve kan eozinofil değerleri de ayrıca karşılaştırıldı (Tablo 12).

Total IgE değerleri yüksek olan vaka grubunda ortalama BPDAI $41,4 \pm 23,41$ olup total IgE değerleri normal olan kontrol grubunda ortalama BPDAI $30,67 \pm 20,57$ 'ydi. Vaka grubunda BPDAI daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında BPDAI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,273$).

BPDAI'nın alt komponenti olarak değerlendirilen pruritus şiddet ortalaması vaka grubunda $16,33 \pm 5,02$ iken kontrol grubunda $10,93 \pm 5,35$ 'di. Pruritus şiddeti vaka grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,013$).

Hastaların başvuru sırasında alınan kan %eo değerlerinin ortalaması vaka grubunda $3,87 \pm 3,25$ olup kontrol grubunda $4,72 \pm 6,51$ 'di. İki grup arasından %eo değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,663$).

Tablo 12. Vaka ve kontrol grubunda BPDAI, pruritus şiddeti ve kan %eo değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol		Vaka		p
	Ort $\pm$ s.s	Medyan (Min-Max)	Ort $\pm$ s.s	Medyan (Min-Max)	
BPDAI	$30,67 \pm 20,57$	23 (0-58)	$41,4 \pm 23,41$	40 (8-81)	0,237
BPDAI PRURİTUS	$10,93 \pm 5,35$	12 (1-21)	$16,33 \pm 5,02$	18 (7-24)	0,013
Kan EO%	$4,72 \pm 6,51$	2,5 (0-20,1)	$3,87 \pm 3,25$	2,8 (0-11)	0,663

Çalışmaya dahil edilen 30 BP tanılı hastanın BPDAI, pruritus şiddeti ve kan eozinofil yüzdesi değerleri ile total IgE değerleri karşılaştırıldı. Total IgE değeri ile BPDAI ve kan %eo arasında korelasyon bulunmazken total IgE değeri ile pruritus şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($p=0,013$ ve $r=0,448$) (Tablo 13).

Tablo 13. Total IgE değerleriyle BPDAI, pruritus şiddeti ve kan eozinofil yüzdesinin karşılaştırılması

(n=30)		BPDAI	BPDAI PRURİTUS	Kan EO%
Total IgE	r	0,275	0,448	0,131
	p	0,141	0,013	0,491

5. TARTIŞMA

BP bazal hücre tabakasını bazal membrana bağlayan hemidesmozomların yapısal proteinlerine karşı gelişen otoantikorlar sonucu cilt ve mukozalarda oluşan gergin bül ve erozyonlarla karakterize en yaygın görülen otoimmün büllöz hastalıktır (1,2). Genellikle 70 yaşın sonundaki yaşlı insanları etkiler (3) ve insidansı 70 yaş üzerinde belirgin olarak artmıştır (11). Etiyolojisinde genetik yatkınlık, yaşlanma, tetikleyici faktörler (ilaçlar, aşı, enfeksiyon, fiziksel etmenler, komorbidite, trasplantasyon, beslenme) rol oynamaktadır (20).

Çalışmamıza dahil edilen 30 BP tanılı hastanın ortalama hastalık başlangıç yaşı $70,6 \pm 11,09$ olup literatür ile uyumluydu. Hastalar tetikleyici faktörler açısından incelendiğinde 15 hastada hastalık öncesinde tetikleyici olabilecek literatür ile uyumlu ilaç maruziyeti öyküsü mevcuttu. Şüpheli olan ilaçlar arasında ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin), asetilsalisilik asit, DPP-4 inhibitörleri (linagliptin, vildagliptin, sitagliptin), diüretikler (spironolakton, furosemid, hidroklorotiyazid), anjiotensin reseptör blokerleri (valsartan) bulunmaktaydı ve bir hasta nidazol sonrası alevlenme tarif etmekteydi.

Büllöz pemfigoid patogenezinde hemidesmozomal proteinler olan BP180 ve BP 230'a karşı gelişen IgG ve IgE otoantikorları önemli rol oynamaktadır (10). BP'de ürtikeryal lezyonların sık görülmesi, neredeyse tüm hastalarda şiddetli kaşıntının eşlik etmesi, hastaların yaklaşık %50-60'ında periferik kanda eozinofili olması, %70-85 hastada yüksek total IgE seviyelerinin görülmesi, perilezyonel ciltte IgE ile bağlı mast hücrelerinin görülmesi ve tedavide anti-IgE antikorlu olan omalizumab ile başarılı yanıtların alınması BP hastalığının patogenezinde IgE otoantikorlarının rol oynadığına işaret etmektedir (113).

BP hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla IL-4 ve IL-13 seviyeleri, kanda ve deri lezyonlarında eozinofil ve serumda total IgE seviyeleri yüksektir. Th2 hücre ilişkili aktivite artmıştır ve alerjik tipte immün disregülasyon mevcuttur. Th2 hücreleriyle ilişkili immün disfonksiyonun rolü, dirençli BP hastalarının tedavisinde dupilumabın başarılı kullanımıyla da desteklenmektedir. (8).

BP hastalarının kanında artmış total IgE seviyelerinin yanı sıra, eozinofil infiltrasyonu ve mast hücre aktivasyonu gibi alerjik reaksiyonlara benzer mekanizmaların gözlenmesi, spesifik IgE'lerin de bu sürece katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu durum bireylerin alerjenlere karşı geliştirdiği spesifik IgE antikorlarının da hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini ve hastalığın alevlenmesinde etken olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde BP'de spesifik alerjenlerin çalışıldığı çok az çalışma mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada BP hastalarında BP 180 ve BP230'a karşı gelişen IgE otoantikorlarından ve atopik hastalığın belirtisi olan alerjen spesifik IgE yüksekliğinden yola çıkılarak atopik hastalarda yükselen stafilokokal süperantijenlerine karşı oluşan spesifik antikorlar BP hastaları, atopik hastalar ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmış. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre atopik hastalarda BP hastalarından daha yüksek, BP hastalarında ise sağlıklı kontrollerden daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı, total IgE seviyeleri saptanmış. Stafilokokal süperantijenlere karşı spesifik IgE değerleri atopik grupta BP hastalarına göre daha yüksek ancak istatistiksel olarak anlamsız sonuçlanmıştır. BP hastalarında ise sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla spesifik IgE düzeyleri saptanmıştır. BP hastaları total IgE değeri yüksek ve normal olan iki gruba ayrılıp tekrar değerlendirme yapıldığında total IgE değeri yüksek BP hastalarında spesifik alerjenlerin daha yüksek olduğu ve daha yüksek BPDAI görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (114). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da total IgE değeri yüksek olan vaka grubunda en az bir spesifik alerjen pozitifliği oranı (%73,3) total IgE değeri normal olan kontrol grubuna göre (%60) daha yüksekti. Ek olarak literatürdeki bu çalışmayla benzer şekilde total IgE yüksekliği olan vaka grubunda daha yüksek BPDAI olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,273$).

BP tanılı hastalarda ve aynı yaş grubundaki alerjik hastalarda, ISAC sistemiyle çevresel ve gıda alerjenlerine karşı spesifik IgE'lerin değerlendirildiği bir çalışmada özellikle gıda alerjenlerine (kaju, yer fıstığı, fındık, soya fasulyesi ve susam gibi tohumlar, tavuk yumurtası, kivi, inek sütü gibi) ve alternaria'ya karşı oluşan IgE

pozitifliğinin BP'li hastalarda daha çok olduğu ancak bunlardan tavuk yumurtası, inek sütü ve tohum alerjenlerine karşı oluşan yanıtın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuş. Aynı alerjenler anti-BP180 IgE otoantikoru olan ve olmayan BP hastaları arasında karşılaştırıldığında ise inek sütü, tavuk yumurtası, tohum gibi alerjenlere karşı oluşan pozitif yanıtın anti-BP180 IgE otoantikoru olan hastalarda daha çok olduğu ancak bunlardan tavuk yumurtası alerjenine karşı pozitifliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş. BP hastalarında görülen bu alerjen pozitifliğinin anti-BP180 IgE ile korelasyon gösterdiği saptanmış ve anti-BP180 NC16A IgE ile çevresel antijenler arasında çapraz reaksiyon gelişme ihtimalini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmış (94). Total IgE değerleri ile BP180 ve BP230'a karşı gelişen IgE otoantikorlarının birbiriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Biz çalışmamızda polikliniğimize başvuran hastalarımızda en çok pozitiflik gözlemlediğimiz spesifik alerjenleri, total IgE değeri yüksek ve normal olan BP hastaları arasında karşılaştırdık. Total IgE değeri normal olan BP hastalarında huş ağacı, domuz ayrığı, arpa, çayır salkım otu ve buğday alerjenleri total IgE değeri yüksek olan gruba göre daha yüksek oranda pozitifken, total IgE değeri yüksek olan grupta ağaç karışımı (kızıl ağaç, kavak, fındık, karaağaç, söğüt ağacı), küf alerjenleri (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria tenuis*, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*) ve hayvan alerjenleri (kedi tüyü epiteli, köpek tüyü, at tüyü, inek tüyü) total IgE değeri normal olan gruba göre daha yüksek oranda pozitifti. Alerjen pozitif hasta sayılarındaki en yüksek fark ise küf alerjenlerinde gözlemlendi. İki grubun her bir alerjen için hesaplanan pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (tüm değerler için $p>0,05$) olmasa da total IgE değeri yüksek olan grupta eşlik eden spesifik alerjen pozitiflik oranı daha fazla bulundu. Çalışmaya katılan tüm BP hastalarında pozitiflik oranı en yüksek olan alerjenler total IgE değerleri yüksek olan grupta daha çok görülen alerjenler ile aynıydı.

Yaşlanmanın total IgE ve spesifik IgE'ler üzerinde etkisini araştıran bir çalışma total IgE düzeylerinin yaşlanma sırasında artıp >85 yaşta (BP geliştirme riski en yüksek yaş grubu) tepe noktası yaptığını ancak alerjen spesifik IgE'lerin ise yaşla beraber azaldığını ortaya koymuştur (115). Alerjik olmayan bireyler üzerinde yapılan önceki

alışmalar, yaşlanmanın IgE aracılı oluşan Tip I alerjik reaksiyonları azalttığını göstermiştir (116) .

Literatürde 0-80 yaş aralığında alerji öyküsü olan 326 hastada (astım, alerjik rinit, atopik egzema, kronik ürtiker) yapılan çalışmada, total serum IgE düzeyi ve spesifik IgE antikorlarının yaşlanma ile birlikte azaldığı görülmüş. Alerjik yatkınlığı olan yaşlı bireylerdeki bu azalma yaşlanmayla bağışıklık yanıtının kademeli olarak bozulmasına ve bunun duyarsızlaşmaya yol amasına bağlanmış (116). Ortalama yaşı 77 olan 109 hastanın katıldığı geriatrik huzurevinde gıda alerjisi üzerine bir çalışma yapılmış. Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'i alkol, 21'i sigara kullanmakta ve 14'ünün (%12,8) tip I alerji (astım, rinit, kaşıntı, ürtiker) yks mevcutmuş. Bu hastalara yapılan deri prick testi sonucunda hastaların 44'ünde (%40,4) solunum alerjenlerine karşı spesifik IgE ve 27 (%24,8) hastada ise gıda alerjenlerine karşı spesifik IgE olduğu tespit edilmiş (117). 2008 tarihinde yapılan başka bir çalışmada alerji ünitesine yönlendirilen 1386 hastadan 137'sinin (%9,9) 65 yaş üzeri olduğu tespit edilmiş ve bu hastaların başvuru şikayetleri (rinit, konjunktivit, astım, ürtiker, dermatit, nefes darlığı, öksürük, gastrointestinal sorunlar ve diş eti iltihabı) kaydedilip solunum, gıda ve temas alerjenlerine yönelik deri testleri yapılmıştır. Hastaların %51,8 inde advers ilaç reaksiyonu, deri prick testi sonucuna göre ise %28,4 hastada solunum yolu alerjenleri ve %8'inde gıda alerjenleri saptanmış (118).

BP hastalarının yaklaşık %70'inde yüksek serum total IgE düzeyleri bulunmaktadır (103). Ayrıca pemfigoid tanısı olmayan yaşlı bireylerde de total IgE düzeyleri yüksek saptanmaktadır bunun nedeninin epitop yayılması veya immun sistemin yaşlanması olabileceği düşünülmektedir (4). Alerjen spesifik IgE'lerin yaşlı hastalarda azalması beklenirken çalışmamıza katılan 30 BP hastasında çalışılan spesifik alerjenlerin her biri en az bir hastada pozitif. Tüm hastaları göz önünde bulundurduğumuzda ise en az bir spesifik IgE değer pozitif bulunan hastaların oranı %66,7 olup tüm alerjenlere negatif olan hastaların oranı ise %33,3't. Literatürde alerjik hastalık öyküsü olan ve/veya olmayan yaşlılarla yapılan spesifik alerjenlere yönelik çalışmalarla karşılaştırıldığında büllöz pemfigoid hastalarında spesifik alerjen pozitiflik oranı daha yüksek görünmektedir. Bu sonuçlar çalışmaya katılan BP

hastalarındaki bu pozitifliğin tesadüf olmayıp BP hastalığı ile ilişkili olabileceğini ve hastaların alerjen duyarlılığı açısından farklı bir immün yanıt sergileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmadan elde edilen diğer verilere bakacak olursak; literatürdeki çalışmalarda IgE otoantikorlarının hasta serumunda ve cildinde arttığı ve kaşıntıda rol oynayabileceği belirtilmiş olup bül oluşumuna katkısı açıklanamamıştır (4). Çalışmamıza dahil edilen 30 BP hastasında total IgE değerleriyle pruritus şiddeti karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,013$ ve $r=0,448$).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

BP otoimmün bir hastalıktır ve patogeneğinde hemidesmozomlara karşı gelişen IgG ve IgE otoantikorları rol oynar. Hastaların hemen hemen hepsinde şiddetli kaşıntı vardır ve %50-60'ında periferik kanda eozinofili, %70-85'inde yüksek total IgE seviyeleri görülür.

Büllöz pemfigoid hastalığında spesifik alerjenlerin rolüne ilişkin literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Spesifik IgE'lerin BP hastalığına eşlik edip etmediğini değerlendirmek için polikliniğimize başvuran hastalarda sık görülen alerjenlere yönelik spesifik IgE değerlerini total IgE değeri yüksek ve normal olan iki grup BP hastasında çalıştık. T3, G2, G70, G8, G14 alerjenlerinde kontrol grubunda daha yüksek oranda pozitiflik görülürken TP5, MP1, EP1 alerjenleri için vaka grubunda daha yüksek oranda pozitiflik görüldü. Tüm BP hastaları değerlendirildiğinde en çok pozitiflik gözlenen alerjenler vaka grubunda da daha yüksek görülen MP1, TP5, EP1 alerjenleriydi. İki grup arasında alerjen pozitif hasta sayılarındaki en yüksek fark MP1 alerjeninde gözlemlendi. Vaka ve kontrol grupları arasında her bir spesifik alerjenin pozitiflik oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak total IgE düzeyi yüksek olan vaka grubunda en az bir spesifik alerjeni pozitif olan hastaların oranı %73,3 iken total IgE düzeyi normal olan kontrol grubunda bu oran %60'tı. İki grup arasında alerjen pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da total IgE değeri yüksek olan grupta eşlik eden alerjen pozitiflik oranı daha fazlaydı.

Çalışmamıza katılan tüm BP hastalarının %66,7'sinde en az bir spesifik alerjene karşı pozitiflik saptandı. Literatürde alerjik hastalık öyküsü olan ve/veya olmayan yaşlılarla yapılan spesifik alerjenlere yönelik çalışmalarla karşılaştırıldığında büllöz pemfigoid hastalarında spesifik alerjen pozitiflik oranı daha yüksek görünmektedir. Yaşla birlikte spesifik IgE pozitifliğinin azalmasına rağmen görülen bu yüksek oranlar alerjen spesifik IgE'lerin ve alerjik etiyolojinin de BP patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

BP ile spesifik alerjenler ve alerjik etiyopatogeneiz arasındaki ilişkiyi daha net bir şekilde ortaya koymak için, daha çok sayıda ve geniş çaplı ileri araştırmalara ihtiyaç

vardır. Alerjenlere karşı duyarlılığın belirlenmesi, BP'nin patofizyolojisini aydınlatmak, klinik yönetiminin ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli bir adım olacaktır. Böylece, hastaların klinik belirtilerinin hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenebilir.



KAYNAKLAR

1. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 Apr;145(4):1031–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674920302669>
2. Bağcı IS, Horváth ON, Ruzicka T, Sárdy M. Bullous pemphigoid. Autoimmun Rev [Internet]. 2017 May;16(5):445–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997217300630>
3. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet [Internet]. 2013 Jan;381(9863):320–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612611404>
4. Lamberts A, Kotnik N, Diercks GFH, Meijer JM, Di Zenzo G, Pas HH, et al. IgE autoantibodies in serum and skin of non-bullous and bullous pemphigoid patients. J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]. 2020 Apr 17;35(4):973–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16996>
5. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D. Serum Levels of Autoantibodies to BP180 Correlate With Disease Activity in Patients With Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol [Internet]. 2000 Feb 1;136(2):174–8. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.136.2.174>
6. Freire PC, Muñoz CH, Stingl G. IgE autoreactivity in bullous pemphigoid: eosinophils and mast cells as major targets of pathogenic immune reactants. Br J Dermatol [Internet]. 2017 Dec;177(6):1644–53. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/177/6/1644/6697324>
7. Saniklidou AH, Tighe PJ, Fairclough LC, Todd I. IgE autoantibodies and their association with the disease activity and phenotype in bullous pemphigoid: a systematic review. Arch Dermatol Res [Internet]. 2018 Jan 25;310(1):11–28. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-017-1789-1>
8. Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, et al. Bullous Pemphigoid and Other Pemphigoid Dermatoses. Medicina (B Aires) [Internet]. 2021 Oct 4;57(10):1061. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/10/1061>
9. LEVER WF. PEMPHIGUS. Medicine (Baltimore) [Internet]. 1953 Feb;32(1):1–123. Available from: <http://journals.lww.com/00005792-195302000-00001>
10. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. An Bras Dermatol [Internet]. 2019 May 9;94(2):133–46. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962019000200133&lng=en&tng=en

11. 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* [Internet]. 2009 Oct;161(4):861–8. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/161/4/861/6642095>
12. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med* [Internet]. 2018 Aug 20;5. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00220/full>
13. Khandpur S, Verma P. Bullous pemphigoid. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* [Internet]. 2011;77(4):450. Available from: <https://ijdv.com/bullous-pemphigoid/>
14. Alpsy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2015 May 15;307(4):291–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-014-1531-1>
15. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol* [Internet]. 2004 Dec 9;43(12):876–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2004.02292.x>
16. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2008 Jul 9;337(7662):a180. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.a180>
17. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol* [Internet]. 2010 Jul 21;49(7):768–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2009.04345.x>
18. 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* [Internet]. 2014 Jul;71(1):92–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962214011475>
19. Di Zenzo G, della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: From the clinic to the bench. *Clin Dermatol* [Internet]. 2012 Jan;30(1):3–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X11000812>
20. Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Saleme A, Di Zenzo G. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules* [Internet]. 2020 Oct 10;10(10):1432. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/10/1432>

21. Büdinger L, Borradori L, Yee C, Eming R, Ferencik S, Grosse-Wilde H, et al. Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* [Internet]. 1998 Dec 15;102(12):2082–9. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/3335>
22. Esmaili N, Mortazavi H, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M, Damavandi MR, Aryanian Z, et al. Association between HLA-DQB1*03:01 and Bullous pemphigoid in Iranian patients. *Iran J Immunol* [Internet]. 2013 Mar;10(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23502333>
23. Sun Y, Liu H, Wang Z, Fu X, Wang C, Mi Z, et al. The HLA-DQB1*03:01 Is Associated with Bullous Pemphigoid in the Han Chinese Population. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2018 Aug;138(8):1874–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X18301465>
24. Fang H, Shen S, Zheng X, Dang E, Zhang J, Shao S, et al. Association of HLA class I and class II alleles with bullous pemphigoid in Chinese Hans. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2018 Mar;89(3):258–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923181117307843>
25. Hirose M, Schilf P, Benoit S, Eming R, Gläser R, Homey B, et al. Polymorphisms in the mitochondrially encoded <sc>ATP</sc> synthase 8 gene are associated with susceptibility to bullous pemphigoid in the German population. *Exp Dermatol* [Internet]. 2015 Sep 26;24(9):715–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exd.12732>
26. Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, Amital H, Toubi E, Porat BS, et al. Autoimmunity in the Elderly: Insights from Basic Science and Clinics - A Mini-Review. *Gerontology* [Internet]. 2017;63(6):515–23. Available from: <https://karger.com/GER/article/doi/10.1159/000478012>
27. Duggal NA, Upton J, Phillips AC, Sapey E, Lord JM. An age-related numerical and functional deficit in CD19(+) CD24(hi) CD38(hi) B cells is associated with an increase in systemic autoimmunity. *Aging Cell* [Internet]. 2013 Oct;12(5):873–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/accel.12114>
28. Mellanby RJ, Thomas DC, Lamb J. Role of regulatory T-cells in autoimmunity. *Clin Sci* [Internet]. 2009 Apr 1;116(8):639–49. Available from: <https://portlandpress.com/clinsci/article/116/8/639/68553/Role-of-regulatory-T-cells-in-autoimmunity>
29. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2014 Sep 10;28(9):1133–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12366>
30. Cozzani E, Chinazzo C, Burlando M, Romagnoli M, Parodi A. Ciprofloxacin as a Trigger for Bullous Pemphigoid: The Second Case in the Literature. *Am J Ther*

- [Internet]. 2016 Sep;23(5):1202–4. Available from: <https://journals.lww.com/00045391-201609000-00012>
31. Ibn Sellam A, Soualhi M, Zahraoui R, Marc K, Benamor J, Bourkadi JE, et al. Une forme rare de toxidermie induite par la rifampicine : la pemphigoïde bulleuse. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2011 Mar;28(3):365–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0761842511000453>
 32. Moitra S, Sen S, Banerjee I, Sikder A, Das P. Metronidazole-Induced Bullous Pemphigoid: A Case Report. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015 Dec;9(12):FD01-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26816913>
 33. Popadic S, Skiljevic D, Medenica L. Bullous Pemphigoid Induced by Penicillamine in a Patient with Wilson Disease. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2009;10(1):36–8. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/0128071-200910010-00006>
 34. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2017 Aug 28;18(4):513–28. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40257-017-0264-2>
 35. Warner C, Kwak Y, Glover MHB, Davis LS. Bullous pemphigoid induced by hydrochlorothiazide therapy. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2014 Mar;13(3):360–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595583>
 36. 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* [Internet]. 2011 Mar;131(3):637–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X1535199X>
 37. Wessman LL, Blixt EK, Wetter DA, Miest RY. Adalimumab-associated bullous pemphigoid in a patient with ulcerative colitis. *JAAD Case Reports* [Internet]. 2017 Jul;3(4):339–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352512617300668>
 38. Stausbøl-Grøn B, Deleuran M, Sommer Hansen E, Kragballe K. Development of bullous pemphigoid during treatment of psoriasis with adalimumab. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2009 Oct;34(7):e285–6. Available from: <https://academic.oup.com/ced/article/34/7/e285/6625180>
 39. Bordignon M, Belloni-Fortina A, Pigozzi B, Tarantello M, Alaibac M. Bullous Pemphigoid during Long-Term TNF- α Blocker Therapy. *Dermatology* [Internet]. 2009;219(4):357–8. Available from: <https://karger.com/DRM/article/doi/10.1159/000243805>
 40. García-Doval I, Mayo E, Nogueira Fariña J, Cruces MJ. Bullous pemphigoid triggered by influenza vaccination? Ecological study in Galicia, Spain. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006 Oct;155(4):820–3. Available from:

<https://academic.oup.com/bjd/article/155/4/820/6636924>

41. Fournier B, Descamps V, Bouscarat F, Crickx B, Belaich S. Bullous pemphigoid induced by vaccination. *Br J Dermatol* [Internet]. 1996 Jul;135(1):153–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1996.tb03639.x>
42. García-Doval, E. Rosón, C. Feal, C. I. Generalized Bullous Fixed Drug Eruption after Influenza Vaccination, Simulating Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2001 Dec 1;81(6):450–1. Available from: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/13969>
43. Downs, Lear, Bower, Kennedy. Does influenza vaccination induce bullous pemphigoid? A report of four cases. *Br J Dermatol* [Internet]. 1998 Feb 4;138(2):363–363. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/138/2/363/6683163>
44. Guerra L, Pedicelli C, Fania L, De Luca N, Condorelli AG, Mazzanti C, et al. Infantile bullous pemphigoid following vaccination. *Eur J Dermatology* [Internet]. 2018 Sep 11;28(5):708–10. Available from: <https://www.jle.com/10.1684/ejd.2018.3383>
45. Baykal C, Okan G, Sarica R. Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2001 Feb;44(2):348–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962201948327>
46. Min MS, Damstetter E, Chen AYY. Autoimmune blistering disorders in the setting of human immunodeficiency virus infection. *Int J Women's Dermatology* [Internet]. 2018 Sep;4(3):159–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235264751830011X>
47. Drago F, Nozza P, Casazza S, Brusati C, Bandelloni R, Rebora A. Human herpesviruses in bullous pemphigoid lesions. *Br J Dermatol* [Internet]. 2005 Feb;152(2):375–6. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/152/2/375/6635869>
48. Jang H, Jin YJ, Yoon C hwi, Kim CW, Kim L. Bullous pemphigoid associated with chronic hepatitis C virus infection in a hepatitis B virus endemic area. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Apr;97(15):e0377. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201804130-00055>
49. Blazsek A, Sillo P, Ishii N, Gergely Jr P, Poor G, Preisz K, et al. Searching for foreign antigens as possible triggering factors of autoimmunity: Torque Teno virus DNA prevalence is elevated in sera of patients with bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* [Internet]. 2008 May 7;17(5):446–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0625.2007.00663.x>
50. Sagi L, Baum S, Agmon-Levin N, Sherer Y, Katz BSP, Barzilai O, et al. Autoimmune bullous diseases the spectrum of infectious agent antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2011 Jul;10(9):527–35.

Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997211000620>

51. MARZANO A V., VEZZOLI P, COLOMBO A, SERINI SM, CROSTI C, BERTI E. Peristomal bullous pemphigoid. *J Dermatol* [Internet]. 2010 Sep 27;37(9):840–2. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1346-8138.2010.00851.x>
52. Lo Schiavo A, Caccavale S, Alfano R, Gambardella A, Cozzi R. Bullous pemphigoid initially localized around the surgical wound of an arthroprosthesis for coxarthrosis. *Int J Dermatol* [Internet]. 2014 Apr 21;53(4):289–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.12222>
53. Caca-Biljanovska N, Arsovska-Bezhoska I, V'lickova-Laskoska M. PUVA-induced Bullous Pemphigoid in Psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* [Internet]. 2016 Aug;24(3):214–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27663923>
54. PREESMAN AH, TOONSTRA J, PUTTE SCJ, GEER DB, WEELDEN H, VAN VLOTEN WA. UV-B-induced bullous pemphigoid restricted to mycosis fungoides plaques. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 1990 Sep;15(5):363–6. Available from: <https://academic.oup.com/ced/article/15/5/363/6628902>
55. Morita R, Oiso N, Ishii N, Tatebayashi M, Matsuda H, Hashimoto T, et al. Case of burn-associated bullous pemphigoid caused by anti-BP230 immunoglobulin G autoantibodies. *J Dermatol* [Internet]. 2015 Jun 21;42(6):657–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.12848>
56. Hung TL, Chen YL, Lin KT, Chiang CP, Chung CH, Hung CT, et al. Risk of radiotherapy-associated autoimmune bullous disease among Taiwanese patients with breast cancer: a case–control study. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2020 Jan 10;312(1):69–75. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-019-01985-y>
57. Nguyen T, Kwan JM, Ahmed AR. Relationship between Radiation Therapy and Bullous Pemphigoid. *Dermatology* [Internet]. 2014;229(2):88–96. Available from: <https://karger.com/DRM/article/doi/10.1159/000362208>
58. Caccavale S, La Montagna M. Bullous pemphigoid induced by photodynamic therapy: when light is guilty. *Int J Dermatol* [Internet]. 2017 Sep 3;56(9):187. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.13613>
59. Rakvit P, Kerr AC, Ibbotson SH. Localized bullous pemphigoid induced by photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2011 Oct 27;27(5):251–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0781.2011.00609.x>
60. Dănescu S, Chiorean R, Macovei V, Sitaru C, Baican A. Role of physical factors in the pathogenesis of bullous pemphigoid: Case report series and a comprehensive review of the published work. *J Dermatol* [Internet]. 2016 Feb

- 15;43(2):134–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.13031>
61. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The Association of Bullous Pemphigoid With Cerebrovascular Disease and Dementia. *Arch Dermatol* [Internet]. 2010 Nov 1;146(11):1251–4. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2010.322>
 62. Jeon HW, Yun SJ, Lee SC, Won YH, Lee JB. Mortality and Comorbidity Profiles of Patients with Bullous Pemphigoid in Korea. *Ann Dermatol* [Internet]. 2018;30(1):13–9. Available from: <https://anndermatol.org/DOIx.php?id=10.5021/ad.2018.30.1.13>
 63. Langan SM, Groves RW, West J. The Relationship between Neurological Disease and Bullous Pemphigoid: A Population-Based Case–Control Study. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2011 Mar;131(3):631–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X1535168X>
 64. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2018 Feb 4;54(1):26–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-017-8633-4>
 65. Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2016 Dec 7;30(12):2007–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13660>
 66. Seppänen A, Autio-Harmainen H, Alafuzoff I, Särkioja T, Veijola J, Hurskainen T, et al. Collagen XVII is expressed in human CNS neurons. *Matrix Biol* [Internet]. 2006 Apr;25(3):185–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0945053X05001526>
 67. Foureur N, Mignot S, Senet P, Verpillat P, Picard-Dahan C, Crickx B, et al. Correlation between the presence of type-2 anti-pemphigoid antibodies and dementia in elderly subjects with no clinical signs of pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol*. 2006;133(5):439–43.
 68. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2011 Sep;165(3):593–9. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/165/3/593/6644222>
 69. Kibsgaard L, Rasmussen M, Lamberg A, Deleuran M, Olesen AB, Vestergaard C. Increased frequency of multiple sclerosis among patients with bullous pemphigoid: a population-based cohort study on comorbidities anchored

- around the diagnosis of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* [Internet]. 2017 Jun;176(6):1486–91. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/176/6/1486/6687199>
70. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F, Welch K. Bullous pemphigoid and autoimmunity. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1993 Aug;29(2):181–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0190962293701640>
 71. Callen JP, Anderson TF, Chanda JJ, Taylor WB. Bullous Pemphigoid and Other Disorders Associated With Autoimmune Phenomena. *Arch Dermatol* [Internet]. 1978 Feb 1;114(2):245. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1978.01640140063015>
 72. Giannini JM, Callen JP, Gruber GG. Bullous pemphigoid and rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1981 Jun;4(6):695–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962281802022>
 73. Callen JP. Internal disorders associated with bullous disease of the skin. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1980 Aug;3(2):107–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962280802477>
 74. Dahl M V. Bullous pemphigoid: Associated diseases. *Clin Dermatol* [Internet]. 1987 Jan;5(1):64–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0738081X87900514>
 75. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, Tsai PIC, Schenkel B, Zhang M, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2011 Jul;63(1):40–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923181111000843>
 76. Dainichi T, Kabashima K. Interaction of Psoriasis and Bullous Diseases. *Front Med* [Internet]. 2018;8(5):222. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30135860>
 77. Ho Y, Hu H, Chang Y, Li C, Wu C. Psoriasis is associated with increased risk of bullous pemphigoid: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Dermatol* [Internet]. 2019 Jul 7;46(7):604–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.14902>
 78. Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, et al. Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015 Jul;73(1):50–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962215013985>
 79. Wilczek A, Sticherling M. Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship? *Int J Dermatol* [Internet]. 2006 Nov;45(11):1353–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2006.02861.x>

80. Balestri R, Magnano M, La Placa M, Patrizi A, Angileri L, Tengattini V, et al. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *J Dermatol* [Internet]. 2016 Feb 5;43(2):125–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.13079>
81. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M, et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Oct;77(4):691–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962217316766>
82. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in Pemphigus and Pemphigoid Diseases. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2015 May;135(5):1445–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15372419>
83. Ong E, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999–2011. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2014 Jan 4;306(1):75–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-013-1399-5>
84. Bech R, Kibsgaard L, Vestergaard C. Comorbidities and Treatment Strategies in Bullous Pemphigoid: An Appraisal of the Existing Literature. *Front Med* [Internet]. 2018 Sep 4;5:238. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00238/full>
85. Echigo T, Hasegawa M, Inaoki M, Yamazaki M, Sato S, Takehara K. Antiphospholipid antibodies in patients with autoimmune blistering disease. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2007 Sep;57(3):397–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17637483>
86. Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, Lin HC. Increased Risk of Stroke in Patients With Bullous Pemphigoid. *Stroke* [Internet]. 2011 Feb;42(2):319–23. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.596361>
87. Langan SM, Hubbard R, Fleming K, West J. A population-based study of acute medical conditions associated with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* [Internet]. 2009 Nov;161(5):1149–52. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/161/5/1149/6642457>
88. Marzano A V, Tedeschi A, Polloni I, Crosti C, Cugno M. Prothrombotic state and impaired fibrinolysis in bullous pemphigoid, the most frequent autoimmune blistering disease. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2012 Dec 3;171(1):76–81. Available from: <https://academic.oup.com/cei/article/171/1/76/6420917>
89. Marzano A V, Tedeschi A, Berti E, Fanoni D, Crosti C, Cugno M. Activation of coagulation in bullous pemphigoid and other eosinophil-related inflammatory skin diseases. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2011 Jun 2;165(1):44–50. Available from: <https://academic.oup.com/cei/article/165/1/44/6422885>
90. Mohaghegh, Fatemeh Tembi RSK. Bullous Pemphigoid in a Renal Transplant

Recipient, A Case Report and Review of the Literature. Iran J Kidney Dis. 2020;14(5):415–7.

91. Chen TJ, Lai PC, Yang LC, Kuo TT, Hong HS. Bullous pemphigoid in a renal transplant recipient: a case report and review of the literature. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2009;10(3):197–200. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00128071-200910030-00007>
92. Kerkar N, Cohen S, Dugan C, Morotti RA, Phelps RG, Herold B, et al. Bullous pemphigoid after liver transplantation for liver failure. Liver Transplant [Internet]. 2006 Nov;12(11):1705–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.20930>
93. Atakan N, Tüzün J, Karaduman A. Dyshidrosiform pemphigoid induced by nickel in the diet. Contact Dermatitis [Internet]. 1993 Sep 11;29(3):159–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03520.x>
94. Pomponi D, Di Zenzo G, Zennaro D, Calabresi V, Eming R, Zuzzi S, et al. Detection of IgG and IgE reactivity to BP180 using the ISAC[®] microarray system. Br J Dermatol [Internet]. 2013 Jun;168(6):1205–14. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/168/6/1205/6614320>
95. Briggaman RA, Wheeler CE. The Epidermal-Dermal Junction. J Invest Dermatol [Internet]. 1975 Jul;65(1):71–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15445518>
96. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL, Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. JAMA [Internet]. 1967 May 29;200(9):751–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4164640>
97. Furue M, Kadono T. Bullous pemphigoid: What's ahead? J Dermatol [Internet]. 2016 Mar 25;43(3):237–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.13207>
98. Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Olague-Marchan M, Diaz LA, et al. Tight Clustering of Extracellular BP180 Epitopes Recognized by Bullous Pemphigoid Autoantibodies. J Invest Dermatol [Internet]. 1997 Oct;109(4):573–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15430271>
99. Perriard J, Jaunin F, Favre B, Saurat JH, Borradori L, Büdinger L, et al. IgG Autoantibodies from Bullous Pemphigoid (BP) Patients Bind Antigenic Sites on Both the Extracellular and the Intracellular Domains of the BP Antigen 180. J Invest Dermatol [Internet]. 1999 Feb;112(2):141–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15403896>
100. Walko G, Castañón MJ, Wiche G. Molecular architecture and function of the hemidesmosome. Cell Tissue Res [Internet]. 2015 May 9;360(2):363–78. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00441-014-2061-z>

101. Shimanovich I, Mihai S, Oostingh GJ, Ilenchuk TT, Bröcker E, Opdenakker G, et al. Granulocyte-derived elastase and gelatinase B are required for dermal–epidermal separation induced by autoantibodies from patients with epidermolysis bullosa acquisita and bullous pemphigoid. *J Pathol* [Internet]. 2004 Dec 10;204(5):519–27. Available from: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1674>
102. Yang M, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The pathogenesis of bullous skin diseases. *J Transl Autoimmun* [Internet]. 2019 Dec;26(2):100014. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589909019300140>
103. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2016 May 23;11(1):175–97. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012615-044313>
104. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, Van den Bergh F, Warren SJ, Janson MM, et al. Identification of a Potential Effector Function for IgE Autoantibodies in the Organ-Specific Autoimmune Disease Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2003 May;120(5):784–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15302451>
105. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* [Internet]. 2015 Apr;172(4):867–77. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/172/4/867/6616013>
106. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2012 Mar;66(3):479–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962211008401>
107. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2019 Mar 1;40(2):84–92. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/10.2500/aap.2019.40.4202>
108. Mohammad S, Karim MR, Iqbal S, Lee JH, Mathiyalagan R, Kim YJ, et al. Atopic dermatitis: Pathophysiology, microbiota, and metabolome – A comprehensive review. *Microbiol Res* [Internet]. 2024 Apr;281(127595). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944501323002987>
109. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* [Internet]. 2020 Aug;396(10247):345–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620312861>
110. Greiner B, Nicks S, Adame M, McCracken J. Pathophysiology, Diagnosis, and

- Management of Chronic Spontaneous Urticaria: A Literature Review. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2022 Sep 1;63(3):381–9. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12016-022-08952-y>
111. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of Urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2006;30(1):3–11. Available from: <http://link.springer.com/10.1385/CRIAI:30:1:003>
 112. Ansotegui IJ, Bernstein JA, Canonica GW, Gonzalez-Diaz SN, Martin BL, Morais-Almeida M, et al. Insights into urticaria in pediatric and adult populations and its management with fexofenadine hydrochloride. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2022 Dec 13;18(1):41. Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-022-00677-z>
 113. Van Beek N, Lüttmann N, Huebner F, Recke A, Karl I, Schulze FS, et al. Correlation of Serum Levels of IgE Autoantibodies Against BP180 With Bullous Pemphigoid Disease Activity. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2017 Jan 1;153(1):30–8. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2016.3357>
 114. Michelerio A, Carugno A, Barruscotti S, De Silvestri A, De Amici M, Tomasini C, et al. Specific IgE to Staphylococcus aureus superantigens in patients affected by bullous pemphigoid. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2021 Aug 29;19(8):1214–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.14518>
 115. De Amici M, Ciprandi G. The Age Impact on Serum Total and Allergen-Specific IgE. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2013 May;5(3):170–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638316>
 116. HANNEUSE Y, DELESPESE G, HUDSON D, DE HALLEUX F, JACQUES JM. Influence of ageing on IgE-mediated reactions in allergic patients. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 1978 Mar 27;8(2):165–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.1978.tb00461.x>
 117. Bakos N, Schöll I, Szalai K, Kundi M, Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Risk assessment in elderly for sensitization to food and respiratory allergens. *Immunol Lett* [Internet]. 2006 Sep;107(1):15–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016524780600157X>
 118. Ventura MT, D’Amato A, Giannini M, Carretta A, Tummolo RA, Buquicchio R. Incidence of allergic diseases in an elderly population. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 2010 Mar 30;32(1):165–70. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08923970903213735>

EKLER

EK-1. Demografik Veri Formu

HASTA T.C. KİMLİK NO:

TARİH:

HASTA DOSYA NO:

TELEFON NO:

AD-SOYAD:

CİNSİYET:

YAŞ:

MESLEK:

YAŞADIĞI YER: ŞEHİR / KIRSAL

ÖZGEÇMİŞ:

SOYGEÇMİŞ:

ALERJİ ÖYKÜSÜ:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

BÜLLÖZ PEMFIGOİD İÇİN ÖNCEDEN KULLANDIĞI TEDAVİLER:

RUTİN HASTA TAKİBİNDE KULLANILAN HEMOGRAM SONUCU (EO%):

BP180:

BP230:

BİYOPSİ SONUCU:

EK-2. BPDAI (Bullöz Pemfigoid Disease Area Index)

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

EK-3. BPDAl Pruritus Ölçeği

BPDAl PRURITUS COMPONENT - VAS

DATE:

- | | |
|--|---|
| ☐ Baseline | ☐ Beginning Consolidation |
| ☐ Consolidation phase | ☐ End of Consolidation |
| ☐ Tapering phase | ☐ Partial remission on minimal therapy |
| ☐ Complete remission on minimal therapy | ☐ Partial remission off therapy |
| ☐ Complete remission off therapy | ☐ Flare |

A. How severe has your itching been over the last 24 hours?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None Severe

Score out of 10 =

B. How severe has your itching been the past week?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None Severe

Score out of 10 =

C. How severe has your itching been in the past month?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None Severe

Score out of 10 =

Average INTENSITY SCORE FOR PAST MONTH = (A+B+C) =

/30

OR

For BP patients with impaired mental functioning:

	No evidence of itch (no excoriations)	0
	Mild itch (isolated excoriations up to two body sites)	10
	Moderate itch (excoriations on ≥ 3 body sites, impairment of daily activity)	20
	Severe itch (generalized excoriation, sleep impairment)	30
	TOTAL SCORE	/30