T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DERMATOLOJİ KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN BÜLLÖZ PEMFİGOİD OLGULARININ TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Sinem Gürel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DERMATOLOJİ KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN BÜLLÖZ PEMFİGOİD OLGULARININ TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Sinem Gürel
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şirin Yaşar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, tez yazım sürecimde bana rehberlik eden, bilgisiyle desteğiyle yoluma ışık tutan, asistanı olmaktan onur duyduğum tez danışmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr. Şirin Yaşar'a,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitim sürecimde üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. İlkin Zindancı' ya,

Hem hocam hem ablam olarak gördüğüm, hekimliğiyle duruşuyla örnek aldığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevim Baysak'a,

Kendisinden hekimlik pratiğime dair çok şey öğrendiğim değerli ağabeyim Uzm. Dr. Emrah Ergin'e,

Tüm asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli Dermatoloji Yatan Hasta Servisi ve Dermatocerrahi Ünitesi hemşirelerine, yardımcı sağlık personelleri ve sekreterlerine,

Her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarım Dr. Kübra Budak Cezairlioğlu'na, Dr. Dilanur Sultan Seçilmiş Karaman'a ve Dr. Ayşe Aysima Çüçen Kahraman'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve bunu bir şans olarak gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma ve eşkıdemlerime,

Değerli dostlarım Uzm. Dr. Rabia Aslı Özer'e ve Uzm. Dr. Nafia İnan Kardelen Ohtaroğlu Tokdil'e,

Beni yetiştirip bu günlere getiren, desteklerini esirgemeyen canım annem ve babam Türkan Ünal ve Şener Ünal'a,

Ve çekirdek aileme, değerli eşim Prof. Dr. Yusuf Emre Gürel'e, tüm gücümü ondan aldığım, hayatımın parlayan yıldızı canım oğlum Kerem Sadi Gürel'e en içten teşekkürlerimle.

Sinem Gürel

İstanbul-2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vii
RESİMLER LİSTESİ viii
GRAFİKLER LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TANIM 3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 3
2.3. PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ 3
2.3.1. Nörolojik Hastalıklar 5
2.3.2. İlaçlar 5
2.3.3. Enfeksiyonlar 6
2.3.4. Maligniteler 6
2.3.5. Fiziksel Ve Çevresel Tetikleyiciler 7
2.3.6. Otoimmünite 7
2.3.7. Genetik Yatkınlık 8
2.3.8. Mikrobiyota 9
2.4. KLİNİK 9
2.4.1. Klasik Bp 9
2.4.2. Non-Büllöz Bp 10
2.4.3. Gestasyonel Pemfigoid 11
2.4.4. Çocukluk Çağı Bp 11
2.4.5. Liken Planus Pemfigoides 12
2.5. TANI VE AYIRICI TANILAR 12
2.5.1. Histopatolojik Bulgular 12
2.5.2. İmmünofloresans İnceleme 13

2.5.3. Laboratuvar Verileri 14
2.5.4. Ayırıcı Tanılar 14
2.5.4.1. Pemfigus Vulgaris 14
2.5.4.2. Pemfigus Vejetans 14
2.5.4.3. Pemfigus Herpetiformis 15
2.5.4.4. Pemfigus Foliaceus 15
2.5.4.5. Dermatitis Herpetiformis 15
2.5.4.6. Büllöz Lupus Eritematozus 15
2.6. TEDAVİ 15
2.6.1. Topikal Tedaviler 16
2.6.1.1. Kortikosteroidler 16
2.6.1.2. Takrolimus 16
2.6.2. Sistemik Tedaviler 16
2.6.2.1. Kortikosteroidler 16
2.6.2.2. Tetrasiklin Antibiyotikler 17
2.6.2.3. Dapson 17
2.6.2.4. İmmünsupresanlar 17
2.6.2.4.1. Azatioprin 18
2.6.2.4.2. Mikofenolat Mofetil 18
2.6.2.4.3. Metotreksat 18
2.6.2.5. Biyolojik Ajanlar 18
2.6.2.5.1. Rituksimab 19
2.6.2.5.2. Omalizumab 19
2.6.2.5.3. Dupilumab 19
2.6.2.5.4. IVIG 20
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. ARAŞTIRMA MODELİ 21
3.2. EVREN VE ÖRNEKLEM 22
3.3. VERİ TOPLAMA 22
3.4. VERİ ANALİZİ 22
3.5. ETİK KURUL ONAYI 23
3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI 23

4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 45
7. KAYNAKLAR 48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA : Asetilsalisilik Asit
BP : Büllöz Pemfigoid
BPDAI : Büllöz Pemfigoid Hastalık Aktivite İndeksi
C 3 : Kompleman 3
C 5a : Kompleman 5a
C 5aR : Kompleman 5a Reseptörü
DHFR : Dihidrofolat Redüktaz
DIF : Direkt İmmünofloresans
DM : Diyabetes Mellitus
DNA : Deoksiribonükleik Asit
DPP-4 : Dipeptidil Peptidaz-4
EBV : Epstein-Barr Virüs
ECP : Eozinofilik Katyonik Protein
ELISA : Enzim İlişkili İmmünolojik Çalışma
ELR : Eozinofil/Lenfosit Oranı
HLA : İnsan Lökosit Antijeni
HHV-6 : İnsan Herpes Virüsü 6
HHV-8 : İnsan Herpes Virüsü 8
HIV : İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HPRT : Hipoksantin-guanin Fosforibozil Transferaz
IF : İmmünofloresans
Ig : İmmünoglobulin
IIF : İndirekt İmmünofloresans
IL-4 Ra : İnterlökin 4 Reseptör Alfa
IL : İnterlökin
IVIG : İntravenöz İmmünoglobulin
LPP : Liken Planus Pemfigoides
MHC : Major Histokompatibilite Kompleksi
MMP : Müköz Membran Pemfigoidi
MT-ATP 8 : Mitokondriyal Adenozin Trifosfat Sentaz 8

NC14A : Non-kolajen 14 A

NC16A : Non-kolajen 16 A

NSAİİ : Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç

PD-1 : Programlı Ölüm-1

PD-L1 : Programlı Ölüm Ligandı 1

PV : Pemfigus Vulgaris

Th : Yardımcı T hücre

TLR : Toll Benzeri Reseptör

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü Alfa

TPMT : Tiopürin Metiltransferaz

VAS : Vizüel Aktivite Skoru

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yaş aralığı 24
Tablo 2: Hastalık süresi 27
Tablo 3: Hastaların eşlik eden komorbiditeleri 27
Tablo 4: Düzenli kullanılan ilaçların sayı ve yüzdeleri 28
Tablo 5: Total serum Ig E seviyesine göre eozinofil, ELR ve kaşıntısı olan hastaların yüzdesi 28
Tablo 6: Büllöz Pemfigoid için kullanılan tedavilerin dağılımı 29
Tablo 7: Omalizumab ve kombinasyon tedavilerine ait hasta sayıları 34
Tablo 8: Mikofenolat Mofetil ve kombinasyon tedavilerine ait hasta sayıları 34
Tablo 9: Dapson ve kombinasyon tedavilerine ait hasta sayıları 35
Tablo 10: IVIG ve kombinasyon tedavilerine ait hasta sayıları 35
Tablo 11: Azatioprin ve kombinasyon tedavilerine ait hasta sayıları 35

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Büllöz Pemfigoid tanılı hastaya ait görsel 10
Resim 2: Büllöz lezyonun histopatolojik görüntüsü 13

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Yaş gruplarına göre hasta sayıları 24
Grafik 2: Cinsiyet dağılımı 25
Grafik 3: Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı 25
Grafik 4: Mukozal tutulum yüzdesi 26
Grafik 5: Vücut yüzey alanına göre hastalık tutulum yüzdesi 26
Grafik 6: Kortikosteroid dozlarının dağılımı 29
Grafik 7: Omalizumab monoterapi, aylara göre tam yanıt sayıları 30
Grafik 8: Omalizumab monoterapi, aylara göre tam yanıt yüzdeleri 31
Grafik 9: Mikofenolat Mofetil monoterapi, aylara göre tam yanıt sayıları 32
Grafik 10: Mikofenolat Mofetil monoterapi, aylara göre tam yanıt yüzdeleri 32
Grafik 11: Dapson monoterapi, aylara göre tam yanıt sayıları.....33
Grafik 12: Dapson monoterapi, aylara göre tam yanıt yüzdeleri.....33
Grafik 13: Mikofenolat Mofetil ve Omalizumab kombinasyonu kullanan hastaların tam yanıt sayıları 36
Grafik 14: Dapson, Mikofenolat Mofetil ve Omalizumab monoterapilerinde relaps ve remisyon sayıları.....37

ÖZET

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DERMATOLOJİ KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN BÜLLÖZ PEMFİGOİD HASTALARININ TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Amaç: Büllöz Pemfigoid ileri yaşlı popülasyonda sık görülen ve tedavide zorlandığımız bir otoimmün büllü hastalık grubudur. Çalışmadaki amacımız büllöz pemfigoid hastalarına ait demografik özellikleri, laboratuvar verileri ve tedavi protokollerini retrospektif olarak değerlendirip literatüre hastalık yönetimi açısından katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2015-2025 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Takipli Hasta Polikliniği'ne başvuran tanısı histopatolojik olarak kesinleşmiş 56 büllöz pemfigoid hastası dahil edilmiştir. Veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, mukozal tutulum, hastalık şiddeti ve süresi, Total serum Ig E, eozinofil sayısı, eozinofil/lenfosit oranı, kaşıntı varlığı, komorbiditeleri, düzenli kullanılan ilaçlar, büllöz pemfigoide yönelik kullanılan tedavi protokolleri, yanıtlar ve nüksler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Dahil edilen 56 hastanın %81,4'ü (n:45) kadın ve %83'ünün (n:47) 60-90 yaş arası olduğu görüldü. Hastaların mukozal tutulum oranları %36 idi. Tutulum yüzdeleri incelendiğinde %46,4'ünde vücut yüzey alanına göre şiddetli tutulum tespit edildi. Komorbiditeler değerlendirildiğinde en sık rastlanılan hastalıklar %66,1'inde hipertansiyon, %60,7'sinde diyabetes mellitus, %14,3'ünde kronik böbrek yetmezliği ve %12,5'inde nörolojik hastalık olduğu görüldü. Düzenli ilaç kullanımları incelendiğinde beta blokerler %28,6 asetilsalisilik asit %21,4 ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinin %19,6 oranında kullanıldığı ortaya çıktı. Total serum Ig E bakılan 48 hastanın %85'inde (n:41) bu oran yüksek tespit edildi. Eozinofil yüksekliği ve kaşıntı varlığı, total serum Ig E yüksekliği olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu

(p=0.02 ve 0.03, sırasıyla). Hastaların tamamı dönem dönem kortikosteroid kullanmaktaydı ve %87,5'i düşük doz (<0,5 mg/kg/gün) şeklinde almaktaydı. Adjuvan ilaçlar incelendiğinde en sık kullanılan ajanlar dapson, omalizumab ve mikofenolat mofetildi. Birinci yıldaki tam yanıt oranları değerlendirildiğinde sırasıyla %66, %80 ve %90 olarak görüldü. Refrakter hastalıkta en sık tercih edilen kombinasyon tedavisi mikofenolat mofetil ve omalizumab idi. Birinci yılda tam yanıt oranı %80'di. Omalizumab standart dozda kullanılırken diğer adjuvan tedavilerde tolerasyon sorunları ve/veya yan etkiler nedeniyle suboptimal dozların da tercih edildiği olmuştur. Genel relaps oranı %55 (n:31) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma literatüre büllöz pemfigoid hastalarına ait tek merkezli yerel epidemiyolojik veri sunmuştur. Bunun yanı sıra tedavi protokolleriyle ilgili rakamsal veriler bize tedavi başarılarını etkileyen birçok etken olduğunu ve bireyselleşmiş tedavi seçeneklerini belirlerken bu verileri dikkatle yorumlamak gerektiğini göstermiştir. Uygun tedavi protokolünü seçmek ve hastalık seyrini yorumlayabilmek için daha geniş çaplı, çok merkezli ve prospektif çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Büllöz Pemfigoid, Dapson; Mikofenolat Mofetil, Omalizumab.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE TREATMENT PROTOCOLS IN PATIENTS WITH BULLOUS PEMPHIGOID UNDER FOLLOW UP AT HAYDARPAŞA NUMUNE TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL DERMATOLOGY CLINIC

Objective: Bullous pemphigoid is a group of autoimmune bullous disease that are frequently seen in the elderly population and are challenging to treat. The aim of this study is to retrospectively evaluate the demographic characteristics, laboratory data, and treatment protocols in patients with bullous pemphigoid and to contribute to the literature in terms of disease management.

Materials and Methods: Our study included 56 patients with histopathologically confirmed bullous pemphigoid who presented to the Dermatology and Venereal Diseases Clinic of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between 2015 and 2025. Data were retrospectively analyzed. Age, gender, mucosal involvement, disease severity and duration, total serum Ig E, eosinophil count, eosinophil/lymphocyte ratio, presence of pruritus, comorbidities, regularly used medications, treatment protocols used for bullous pemphigoid, treatment response, and relapse were evaluated.

Results: Of the 56 patients included, 81.4% (n:45) were female and 83% (n:47) were between 60 and 90 years old. The rate of mucosal involvement was 36%. When the percentages of involvement were examined, severe involvement according to body surface area was detected in 46.4%. Regarding comorbidities, the most common diseases were hypertension in 66.1%, diabetes mellitus in 60.7%, chronic renal failure in 14.3%, and neurological disease in 12.5%. Regular medication use was found to be 28.6% for beta-blockers, 21.4% for acetylsalicylic acid, and 19.6% for dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Total serum Ig E was found to be high in 85% (n:41) of the 48 patients that analysis was performed. Eosinophil level and the presence of pruritus were significantly higher in patients with high total serum Ig E level (p=0.02

and 0.03, respectively). All patients were using corticosteroids intermittently, and 87.5% were taking them at low doses (<0.5 mg/kg/day). When adjuvant drugs were examined, the most frequently used agents were dapson, omalizumab, and mycophenolate mofetil. Complete response rates at one year were evaluated as 66%, 80%, and 90%, respectively. The most frequently preferred combination therapy in refractory disease was mycophenolate mofetil and omalizumab. The complete response rate at one year was 80%. While omalizumab was used at the standard dose, suboptimal doses were sometimes preferred for other adjuvant therapies due to tolerance issues and/or side effects. The overall relapse rate was found to be 55% (n:31).

Conclusion: This study presents single-center local epidemiological data on patients with bullous pemphigoid. In addition, the numerical data regarding treatment protocols show that there are many factors affecting treatment success and that these data should be interpreted carefully for determining individualized treatment options. Larger, multicenter, and prospective studies are still needed to choose the appropriate treatment protocol and interpret the course of the disease.

Keywords: Bullous Pemphigoid, Dapsone, Mycophenolate Mofetil, Omalizumab

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Büllöz Pemfigoid (BP), kronik subepidermal otoimmün bir büllü hastalıktır. Hastalık sıklıkla ileri yaşlı bireyleri etkilemekte olup eritemli zeminde veya normal deride meydana gelebilen gergin büllerle karakterizedir (1). Pemfigoid tanımı ilk kez 1953 yılında Lever tarafından yapılmıştır. Bu tanımlama subepidermal ayrışma ile seyreden büllöz patolojileri, akantolize bağlı intraepidermal bül formasyonu ile seyreden Pemfigus Vulgaris (PV) ve diğer pemfigus grubu hastalıklardan ayırmıştır. Ardından Jordan ve Beutner tarafından immünofloresans (IF) teknikler vasıtasıyla otoantikor varlığı gösterilmiştir (2). İnsidansının farklı popülasyonlarda milyonda 2,4 ile 21,7 arasında değiştiği düşünülmektedir (3-6). Etiyopatogenezinde bazal membran hemidesmozom proteinlerinden BP 180 ve BP 230'a karşı gelişen büyük çoğunluğu immünoglobulin (Ig) G ve bir kısmı Ig E yapıda olan otoantikorlar rol oynar (7-9). Bu proteinlerin immünolojik mekanizmalarla hasarlanması sonucu epidermis bazal membrandan ayrılır. Bu durum kliniğe tavanı tüm epidermis tarafından oluşturulan gergin büller olarak yansır. Büller birbirinden farklı evrelerde ve boyutlarda olabilir. Bazı hastalarda ilk bülün ortaya çıkmasından aylar önce, ileri derecede kaşıntılı ürtikeryal plaklar, ekzematöz veya prurigo benzeri lezyonlarla prezente olan Non-büllöz Pemfigoid görülebilir. Büllöz Pemfigoid; Dishidroziform Büllöz Pemfigoid (Levine ve ark. 1979), Veziküler Büllöz Pemfigoid (Bean ve ark. 1976), Pemfigoid Nodularis (Yung ve ark. 1981), Seboreik Pemfigoid (Schnyder 1969), Vejetatif Büllöz Pemfigoid (Winkelmann ve Su 1979) ve Çocukluk Çağı Büllöz Pemfigoidi gibi klinik varyantlara sahiptir.

Tedavi topikal ve sistemik olarak ikiye ayrılır. Topikal tedaviler sıklıkla süper potent glukokortikoidlerden oluşur. Sistemik tedaviler ise glukokortikoidler ve dapson, azatioprin, mikofenolat mofetil gibi adjuvan ajanlardan oluşur. Ayrıca tetrasiklinler, rituksimab, omalizumab, intravenöz immünoglobulinler, siklosporin, pulse glukokortikoid uygulamaları da daha dirençli hastalık durumunda kullanılmaktadır (10).

Çoğunlukla ileri yaşta olan BP hastaları, hem yandaş hastalıkları nedeniyle sistemik glukokortikoidlerin yan etkileriyle baş etmekte hem de adjuvan tedavileri tolere etmekte zorlanabilmektedirler. Kronik hastalıkları olup çoklu ilaç kullanan

hastalarda, bahsi geçen adjuvan tedavilerle ilaç etkileşim riski de mevcuttur. Kar-zarar dengesi gözetilerek hastaya göre kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri oluşturmak zaman zaman zorlayıcı olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı büllöz pemfigoid hastalarının demografik, klinik özelliklerini ve laboratuvar verileri ile farklı tedavi protokollerine verilen klinik yanıt oranlarını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Pemfigoid hastalıklar, dermo-epidermal bileşkedeki bağlantı proteinlerine karşı gelişen otoantikorlarla karakterize otoimmün hastalıklardır. Bağlantı proteinleri, bazal keratinositlerin hücre iskeletini dermisin ekstraselüler matriksine bağlar. Bu tabakada otoantikorlar tarafından başlatılan hasar ve onu izleyen inflamasyon sonucu epidermis-bazal membrandan ayrılır (11).

Pemfigoid hastalıklar; büllöz pemfigoid, müköz membran pemfigoidi (MMP), gestasyonel pemfigoid, lineer IgA hastalığı, edinsel epidermolizis büllöza, anti-laminin g1/anti-p200 pemfigoidi ve liken planus pemfigoides (LPP) olmak üzere 7 başlıkta incelenir. Bu ayrım dermo-epidermal bileşkede otoantikorların hedef aldığı antijen tiplerine göre yapılır (11).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Büllöz pemfigoid, subepidermal büllü hastalıkların en yaygın formudur. Sıklıkla ileri yaşlı popülasyonu etkilediği bilinmektedir. Özellikle 70 yaş ve üzeri hastalarda görülme sıklığı daha fazladır. Yıllık BP insidansı farklı toplumlarda değişiklikler göstermektedir. İnsidansın milyon nüfus başına 2,4 ile 21,7 yeni vaka şeklinde değiştiği düşünülmektedir. İnsidansı yaşla birlikte katlanarak artar. 80 yaş ve üzerinde yıllık ortalama milyon nüfus başına 190 ile 312 arasında değişirken, 50 yaş ve altında bildirilen insidans milyon nüfus başına 0,5 vakadan daha düşüktür. Otoimmün hastalıkların genellikle genç erişkinlik döneminde ortaya çıktığı düşünülecek olur ise BP'deki yaş sunumu otoimmün hastalıklar için oldukça atipiktir (4,6).

2.3. PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Büllöz pemfigoid oluşum mekanizmasında bağışıklığa karşı toleransın bozulduğu bilinmektedir. Gelişen otoantikorların ana hedefi BP180 (Tip XVII Kolajen veya BPAG2) ve BP230 (BPAG1) isimli hemidesmozomal proteinlerdir. Hemidesmozomlar epidermisin bazal tabakasını bazal membrana ve dolayısıyla dermise bağlayan yapısal proteinlerden oluşur (11). BP230 (230 kDa), plakin ailesine

ait bir protein olup hemidesmozomal kompleksin hücre içindeki parçasıdır ve hücre iskeletine tutunur. Keratin ara filament sistemini bazal tabaka keratinositlerinin hücre zarındaki hemidesmozomlarına bağlar. BP180 (180 kDa) ise hemidesmozomal kompleksin hücre dışına bakan transmembran glikoprotein yapıdaki parçasıdır. Ektodomain, laminin 332 ve tip IV kolajene bağlanarak bazal keratinositleri epidermal bazal membranın hücre dışı matriksine bağlar (12).

Self antijenlere karşı olan immün tolerans kaybında genetik yatkınlık, ultraviole hasarı, travma, ilaçlar gibi birçok etken suçlanmaktadır. Otoimmünite gelişiminde yardımcı T hücreler ile regülatör T hücreler arasındaki dengenin bozulduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra T hücrelerden bağımsız olarak aktive olan Toll benzeri reseptör (TLR) sisteminin B hücrelerini uyararak humoral immüniteyi de harekete geçirdiği ve B hücre aktivasyonu sonucu otoantikor gelişiminin meydana geldiği düşünülmektedir (13). BP hastalarının serumlarında her iki proteine karşı otoantikor bulunur; ancak BP180'in Kollajen içermeyen 16A (NC16A) isimli ekstraselüler parçası ana antijenik epitoptur. Otoreaktif B ve T hücre yanıtı öncelikle BP 180'in bu parçasına karşı gelişir. Dermo-epidermal bileşkede Anti-NC16A otoantikorunun BP180'e bağlanmasıyla başlayan kompleman aktivasyonu ve inflamatuvar hücre kemotaksisi gibi bir dizi hadise başlar (14). Yardımcı T hücre (Th) 17 yolu aktivasyonu, Th 2 yanıtını tetikler, nötrofil ve eozinofil göçü ile inflamatuvar sürece katkıda bulunur (15).

Yakın zamanda yapılan ve 301 hastadan oluşan geniş bir kohort çalışmasında alınan deri biyopsilerinin %83,1'inde kompleman birikimi tespit edilmiştir. Kompleman birikiminin klinik ve serolojik hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. (16,17) Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, anti-BP 180 kollajen olmayan 14A (NC14A) antikoru enjekte edilen farelerde mast hücre degranülasyonu, nötrofil kemotaksisi ve BP180'in parçalanmasıyla bül gelişimi izlenmiştir. Ancak komplemanı klasik yoldan aktive edemeyen farelerde bül gelişimi izlenmemiştir. Alternatif kompleman yolağı faktörlerinin eksikliğinde ise bül gelişiminin geciktiği görülmüştür. Kompleman 5a (C5a) reseptörü olmayan farelerde ise bazal membranda kompleman birikimi olmasına rağmen bül oluşumuna direnç gelişmiş. Bu durum Kompleman 5a Reseptörü (C5aR) eksprese eden mast hücrelerinin de bül gelişiminde rolü olduğuna işaret etmektedir (18).

Dolaşımdaki Anti-BP180 otoantikorlarının %80-90'ı Ig G tipindedir. Bununla birlikte Anti-BP180 Ig E ve Ig A otoantikorları da tanımlanmıştır (8,9,19). Direkt İmmünofloresans (DIF) çalışmalarında Ig G baskındır ve Ig E'nin hastalığın oluşumu ve seyrindeki rolü halen tartışmalıdır. Bazı yazarlar dolaşımdaki anti-BP 180 Ig E antikorları ile non-büllöz hastalıktaki ürtiker benzeri plaklar arasında bir ilişki gözlemlemiştir (8,9).

BP hastalarında rastlanabilen dokuda eozinofilik infiltratlar, periferik eozinofili, artmış serum Ig E düzeyleri ve ürtiker benzeri plak lezyonlar patogenezde Ig E, eozinofil ve mast hücrelerinin rolüne işaret etmektedir. Ig E aracılı bağlanma ile aktive olan eozinofillerin sitotoksik sekretuvar granüllerinin doku hasarında ve bül gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (16).

2.3.1. Nörolojik Hastalıklar

Büllöz pemfigoid ve nörolojik hastalıklar arasındaki bağlantı bilinmekle birlikte patogenezdeki mekanizma net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Deneysel çalışmalarda BPAG1 ve BPAG2'nin hem deride hem de merkezi sinir sisteminde eksprese edildiği gösterilmiştir (20). Büllöz Pemfigoid hastalarının herhangi bir nörolojik hastalık geliştirmeye 5 kat daha yatkın olduklarını iddia eden çalışmalar mevcuttur. Nörolojik hastalıklar içerisinden 5-12 kat artmış risk ile Multiple Skleroz önde gelmektedir (21). Bazı yazarlar, merkezi sinir sistemi hasarını takiben ortaya çıkan BP 180 antijenine karşı gelişen oto antikorların deride çapraz reaksiyona girerek hastalığını başlattığını ileri sürer (22). Buna *''epitop yayılma fenomeni''* denmektedir.

2.3.2. İlaçlar

Büllöz pemfigoid etiyolojisinde bazı ilaçlar da yer almaktadır. En çok suçlanan ajanlar antibiyotikler, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), beta-blokerler, asetilsalisilik asit (ASA), kalsiyum kanal blokerleri, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler, tümör nekroz faktör-α (TNF- α) inhibitörleri, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, programlı ölüm-1 (PD-1) ve programlı ölüm ligandı 1 (PD-L1) inhibitörleridir. Günümüzde diyabet tedavisinde kullanıma giren oral anti diyabetik sınıfı DPP-4 inhibitörlerinden linagliptin ve vildagliptin ile 3,6 kat artmış BP riski mevcuttur (23). İlaç ilişkili BP olgularında ilacın kesilmesi ve topikal

tedaviler ile hastalık kontrolü büyük ölçüde sağlanabilmektedir (24). DDP-4 hücre yüzeyinde bulunan bir plazminojen reseptörüdür. Plazminojenin aktivasyonu ile plazmin oluşur. Plazmin, BP 180'in NC16A parçasını yıkan serin proteaz ailesinden bir enzimdir. DDP-4 inhibitörü kullanımında plazminin de inhibisyonu ile BP 180 uygun şekilde parçalanamaz ve antijenitesi değişir. Ayrıca pro-inflamatuvar sitokinlerin de aktivitesini arttırır (25,26).

Büllöz pemfigoid tanılı hastaların kullandığı ilaçlara risk ataması yapılırken ''Naranjo Advers Reaksiyon Olasılık Ölçeği'' kullanılabilir. Naranjo Ölçeği'nde elde edilen toplam puan -4 ile +13 arasında değişir. Buna göre toplam puan 0 ve 0'ın altındaysa ''şüpheli'', 1-4 puan arasındaysa ''mümkün'', 5-8 puan arasındaysa ''olası'', 9 puan ve üzeriyse "kesin" olarak kabul edilir (27).

2.3.3. Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar otoimmüniteyi tetikleyebilmektedir. Bu etkiyi T ve B hücrelerini doğrudan uyararak veya keratinositlerde antijenik proteinlerin ekspresyonuna neden olarak ortaya çıkarabileceğine dair farklı görüşler vardır. B hücrelerini etkileyerek otoantikor üretimine yol açabilir. T hücrelerini etkileyerek dengenin Th1'den Th2'ye kaymasına neden olabilir (28).

Bazı çalışmalarda Büllöz Pemfigoid tanılı hastaların bül sıvısında insan herpes virüsü 6 (HHV-6), insan herpes virüsü 8 (HHV-8), Epstein-Barr virüs (EBV) gibi bazı viral ajanlara ait genetik materyallerin izole edildiği görülmüştür (29). İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte üç vakanın takiplerinde BP geliştiği raporlanmıştır (30).

Bakteriyel enfeksiyonların da BP gelişimine sebep olduğuna dair vaka bildirileri de mevcuttur. Löffel ve ark. bacakta erizipel sonrası gelişen lokalize BP olgusu bildirmişlerdir (31).

2.3.4. Maligniteler

Büllöz pemfigoid ve malignite birlikteliği uzun süredir tartışılmaktadır. Literatür bu konuda çelişkilidir. BP ile malignite arasındaki ilişki kimi yazarlara göre malign hücrelere karşı geliştirilen oto-antikorların bazal membrana karşı çapraz reaksiyon vermiş olabileceği hipotezi ile açıklanır. Bu ilişkiyi BP tedavisinde

kullanılan kortikosteroid ve diğer immünsupresan tedavilerin maligniteye zemin hazırlaması ile açıklayan görüşler de vardır.

Ong ve ark. yürüttüğü retrospektif bir çalışmada birkaç malignite türü dışındakilerle arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir (32). Yakın zamanda He ve ark. tarafından yayınlanan Mendelian randomize bir çalışma da BP ile maligniteler arasında nedensel bir ilişki bulmamıştır (33).

On altı çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizlerde BP hastalarında malignite oranı %11 olarak raporlanmış olup bu oran kontrol grubuna göre daha yüksektir (34). 2021 yılında 145 BP tanılı olguyla yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında BP grubunda malignite oranı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek görülmüştür ($p=0.005$). Alt grup analizlerinde erkek cinsiyette risk daha yüksek bulunmuştur (35).

Bazı çalışmalarda hematolojik malignitesi olup tedavi alan veya solid tümörü olup opere olan BP tanılı hastaların remisyona girdiği bildirilmiştir. Sonuçlar malignitenin hastalık aktivitesi üzerine etkisi olabileceğine işaret etmektedir (36).

2.3.5. Fiziksel ve Çevresel Tetikleyiciler

Ultraviyole maruziyeti, termal hasar, mekanik travmalar, radyoterapi gibi çevresel etkenlerle karşılaşmış olgularda hastalık alevlenmeleri bildirilmiştir. Travma bir tetikleyici olarak günlük pratikte sık görülse de kanıt düzeyi yüksek geniş çaplı çalışmalar yoktur. Literatür bilgisi genellikle olgu bazındadır.

Radyoterapi sonrası olgular, çevresel etkenler arasında sık raporlananlardan biridir (37). Nguyen ve ark. tarafından yapılan bir derlemede radyoterapi sonrası BP tetiklenmesi bildirilen 29 vaka incelenmiş, en sık radyoterapi endikasyonu meme kanseri olarak belirlenmiş. Olguların %93'ünde ışınlama bölgesinin başlangıç lokasyonu olduğu görülmüş (38).

2.3.6. Otoimmünite

Büllöz pemfigoidin immünolojik kökeni ilk olarak 1967 yılında deri biyopsilerinde IgG ve kompleman 3 (C3) tespit edilmesiyle ortaya çıkmıştır (39). Ardından Dystonin-e (BP230 veya BPAg1) ve Kollajen XVII (BP180 veya BPAg2) isimli hemidesmozom parçalarına karşı gelişen otoantikorlar kanda tespit edilmiştir (40).

Otoimmün hastalıkların birlikteliği ve ortak yolakları literatürde uzun süredir tartışılan konulardan biridir. BP'ye eşlik eden farklı komorbiditeler olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar bu hastalıkların bir kısmında ortak patogenez yolakları tanımlamıştır. Artan kanıtlarla birlikte bir grup otoimmün hastalık için şüphe güçlenmekte iken bazıları için halen yeterli kanıt yoktur (41).

Büllöz pemfigoide eşlik eden otoimmün hastalıklar; psöriazis, romatoid artrit, lupus eritematozus, liken planus, membranöz nefropati, pernisiyöz anemi, primer biliyer siroz, tiroidit, multiple skleroz ve polimiyozit şeklinde özetlenebilir (28).

Ameri ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada BP hastalarında Anti-Tiroid peroksidaz ve Anti-Tiroglobulin titreleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve yapılan alt grup analizlerinde 65 yaş üzeri ve kadın cinsiyette bu anlamlı sonucun devam ettiği görülmüştür (42).

Wu ve ark. tarafından yayınlanan bir vaka-kontrol çalışmasında ise atopik dermatit tanılı hastalarda Büllöz Pemfigoid geliştirme olasılığının arttığı bildirilmiştir (43).

İlerleyen yaşla birlikte immün sistemde yaşanan fonksiyon kaybı *''yaşlanmayla ilişkili immünosenesens''* olarak adlandırılır ve Büllöz Pemfigoid gelişiminde predispozan faktörlerden biri olduğu düşünülür (44).

2.3.7. Genetik Yatkınlık

Büllöz Pemfigoide ait kesin olarak tanımlanmış bir genetik bozukluk yoktur. Ancak bazı çalışmalarda majör histokompatibilite kompleksi (MHC) II gen sınıfı ile Büllöz Pemfigoid arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. İmmün yanıtta önemli rol oynayan ve genetik materyal üzerinde oldukça polimorfik bir bölgeyi kapsayan MHC II genleri 6.kromozomun kısa kolunda (6p21) yer alır. MHC I sınıfında insan lökosit antijeni (HLA) HLA-A, HLA-B ve HLA-C yer alır. MHC II sınıfında HLA-DR, HLA-DP VE HLA-DQ yer alır. MHC III sınıfında ise kompleman ve sitokinler bulunmaktadır (28). MHC II geni HLA-DQB1*0301 alleli varlığının BP ve MMP'de sık rastlandığını ortaya koymuştur (45). Ayrıca farklı etnik gruplarda daha sık tanımlanan farklı HLA allelleri de tespit edilmiştir. Hirose ve ark. Alman popülasyonda yaptığı bir araştırmada mitokondriyal adenozin trifosfat sentaz 8 geni

(MT-ATP8) ile Büllöz Pemfigoid gelişimi arasında bağlantı olabileceğini iddia etmiştir (46).

2.3.8. Mikrobiyota

Güncel yayınlarda bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin bazı inflamatuvar hastalıkları tetikleyebileceği yönünde iddialar mevcuttur. Bu bağlamda tartışılan hastalıklardan birisi de BP'dir. Bağırsak mikrobiyomundaki çeşitliliğin azalması ve Faecalibacterium prausnitzii gibi floraya özgü bazı türlerin sayısında azalmanın BP hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilebileceği ortaya konulmuştur (47). Literatürde hastalık alevlenme ve remisyon zamanlarında bağırsak florasını dokümante ederek mikrobiyota değişikliklerini dinamik olarak ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (48).

2.4. KLİNİK

Büllöz pemfigoidin bül gelişiminden önce izlenen klinik görünümleri çok çeşitli olabilir. Bül gelişiminden aylar öncesinde kaşıntılı ürtikeryal plaklar, egzematöz ekskorye plaklar veya prurigo benzeri lezyonlar görülebilir. Pre-büllöz evre denilen bu prodromal dönemdeki hastaların tanısı kolaylıkla gözden kaçabilir.

2.4.1. Klasik BP

Büllöz pemfigoidin klasik prezentasyonu gövde ve ekstremitelerde eritemli zeminde kaşıntılı, gergin, içi seröz veya hemorajik sıvı dolu büller şeklindedir. Sıklıkla ileri yaşlı hastalarda görülür. Kadın cinsiyet predominansı vardır. Ataklar ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Tutulumu lokalize veya jeneralize olabilir. Lezyonların dağılımı genellikle bilateral ve simetrik olma eğilimindedir (49). BP alt karın, aksilla gibi kıvrım bölgelerine lokalize olmayı sever. Bu bölgelerdeki büller basınca bağlı patlayıp erode halde görünebilir. PV'nin aksine Nikolsky bulgusu negatiftir. Mukoza tutulumu da %10-30 oranında eşlik edebilir (50). İyileşme aşamasında skar beklenmez. İyileşen lezyonların yerinde milia ya da post inflamatuvar hiperpigmentasyon, eritem görülebilir (10).



Resim 1: Kliniğimizde takip edilen bir Büllöz Pemfigoid hastasının gövde arka yüzde bazıları intakt, bazıları erode çok sayıda ayrık büllöz lezyonları. (Fotoğraf Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Klinik arşivine aittir.) (Hasta izni alınmıştır.)

2.4.2. Non-Büllöz BP

BP'nin elementer lezyonu büldür ancak hastalığın nispeten daha az görülen bu prezentasyonunda bül görülmez. Bunun yerine hastalar oldukça kaşıntılı ürtiker benzeri plaklar, ekskorye papüller, prurigo benzeri lezyonlar, egzema benzeri plaklar gibi oldukça polimorfik özellikler ile karşımıza çıkar. Hastaların yaklaşık %20'sinde hastalık non-büllöz formunda başlar (51). Subepidermal ayrışma olmaması nedeniyle non büllöz pemfigoid tanısında histopatoloji çok yardımcı değildir. Ancak direkt immünofloresans incelemede Ig G ve C3 birikimi izlenir. Tüm sebeplerden

kaynaklanan mortalite riskinin non büllöz pemfigoid hastalarında benzer yaş grubundaki genel popülasyona göre artmış olduğu belirlenmiştir (52).

Otuz dokuz makalede yer alan toplam 132 non büllöz pemfigoid vakasını ele alan bir derlemede en sık semptomun kaşıntı (%100), en sık deri lezyonunun eritemli ürtikeryal papül ve plaklar (%52,3) olduğu, en sık lokalizasyonun ekstremiteler (%67,2) olduğu görülmüştür (53).

2.4.3. Gestasyonel Pemfigoid

Gestasyonel pemfigoid, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan otoimmün subepidermal bir büllü hastalıktır. İlk olarak 1872 yılında ‘*’herpes gestationis’’* ismiyle tanımlanmıştır. Göbek çevresinden başlayıp kıvrım bölgelerine yayılan kaşıntılı ürtikeryal papül ve plaklar zaman içinde vezikül ve büllere dönüşür (54). Temelde bir gebelik dermatozu olmasına rağmen gebeliğe benzeyen trofoblastik tümörler, koryokarsinom gibi durumlarda da gelişebilir (55). Gestasyonel pemfigoid olguların erken tanısı taşıdığı fetal riskler nedeniyle önemlidir. Preterm doğum ve fetal büyüme geriliği görülebilir. Ayrıca Ig G yapıdaki otoantikorların plasentadan pasif transferi sonucu yenidoğanda ‘*’neonatal pemfigoid’’* gelişebilir (56).

Genovese ve ark. tarafından yapılan bir sistemik derlemede gestasyonel pemfigoid tanılı annelerin gerçekleştirdiği 100 canlı doğum değerlendirilmiştir. Bebeklerden 83’ünün herhangi bir deri lezyonu olmadan sağlıklı şekilde dünyaya geldiği bildirilmiştir. On üç bebekte ürtiker benzeri plaklar veya bül gözlenmiştir. İki bebek anhidroamniyoz kaynaklı sepsise bağlı doğumdan birkaç gün sonra exitus olmuştur. İki bebek de ciddi büyüme geriliği tespit edilmiştir (57).

2.4.4. Çocukluk Çağı BP

BP, çocukluk çağında nadir görülen bir otoimmün büllü hastalıktır. Histopatolojik ve immünofloresans açısından yetişkin BP’e benzerdir. Ancak klinik prezentasyonları oldukça çeşitli olabilir. Hastalık seyri açısından da farklılıklar gösterebilmektedir (58).

Yetmiş sekiz BP tanılı çocuk olguya ait verileri derleyen bir çalışmada, hastalık için 2 pik başlangıç yaşı tanımlanmıştır. Birinci pik, yaşamın ilk 1 yılı içindedir. İkinci pik ise 8 yaş civarındadır. Çocuklarda akral bölgeler ve vulvar bölgede tutulum ender

değildir (59). Vulvar tutulum cinsel istismarla ayırıcı tanıya gireceği için hastalığın özelliklerini bilmek önemlidir. Hastalık yetişkin formuna kıyasla çocukluk çağında tedaviye daha iyi ve hızlı yanıt verir.

2.4.5. Liken Planus Pemfigoides

LPP likenoid ve büllöz lezyonları bir arada bulunduran bir otoimmün deri hastalığıdır. Kollajen XVII'ye (COL17) karşı otoantikor gelişimi izlenir. Büllöz liken planusta büller likenoid papül ve plaklar üzerinden gelişirken, LPP'de likenoid lezyonların dışındaki sahada gelişir. Klasik BP ile ayrımında başlangıç yaşı ve lokalizasyon farklılıkları göze çarpar. LPP'de başlangıç yaşı klasik BP'ye göre daha küçüktür. LPP'de lezyonlar ekstremite ağırlıklı iken klasik BP'de daha jeneralize olma eğilimindedir. LPP seyri klasik BP'ye göre daha selimdir (60).

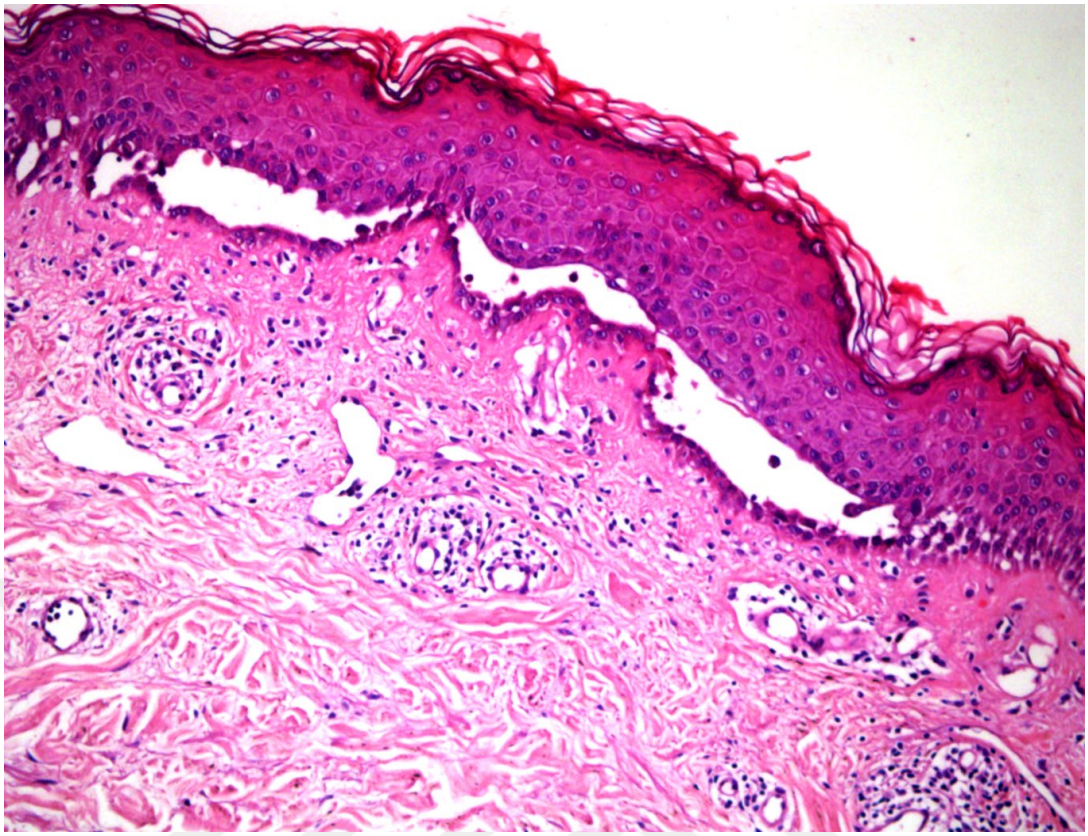
2.5. TANI VE AYIRICI TANILAR

BP, kliniğe spesifik olmayan kaşıntı şikayetiyle başvuran 70 yaş ve üzeri hastalarda ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir. Klinik olarak tanıya götüren bül gelişimi dışındaki en önemli ipuçları kaşıntı, ileri yaş ve non-spesifik lezyonlardır. Mukozal tutulumun da eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır. Lüzum halinde mukozal tutulumun değerlendirilmesi açısından Göz Hastalıkları, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Jinekoloji ve Gastroenteroloji ile iş birliği içinde olmak gerekebilir (50).

Tanıya detaylı anemnez, klinik özellikler, histopatolojik bulgular, immünofloresans inceleme sonuçları ve laboratuvar verilerinin harmanlanması ile ulaşılır.

2.5.1. Histopatolojik Bulgular

Biyopsi mümkünse aktif vezikül veya bül içeren taze lezyondan alınmalıdır. Histopatolojik incelemede subepidermal bül ile birlikte yüzeyel dermiste nötrofil, eozinofil ve lenfositlerden oluşan infiltrat görülür. Eozinofilik spongiyoz veya bazal membran hattı boyunda eozinofil kümeleri BP için tipiktir (61).



Resim 2: Kliniğimizde takip edilen BP tanılı hastaya ait subepidermal ayrışmanın histopatolojik görüntüsü. (Görsel Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan izin ile alınmıştır.)

2.5.2. İmmünofloresans İnceleme

IF yöntemi, direkt IF ve indirekt IF (IIF) olarak ikiye ayrılır. DIF yönteminde florofor işaretli antikorlar hasta derisinden alınan örnekteki hedef epitoplara bağlanır. IIF yöntemi ise hasta serumundaki antikorların maymun/tavşan özefagus dokusunda hedef antijenlerine bağlanmasının gösterilmesi prensibine dayanır (62).

DIF incelemesi bül çevresindeki perilezyonel sağlam deriden yapılmalıdır. Dermo-epidermal bileşkede dokuya bağlı Ig G ve/veya C3'ün lineer birikimini gösterir.

IIF incelemesinde dolaşımdaki Ig G antikorları gösterilir. Bu antikorların (birincil antikorlar) tuzda ayrıştırılmış insan deri, tavşan özefagus dokusu veya maymun özefagus dokusunda hedefe bağlanması beklenir. Ardından floroforla işaretli ikincil antikorlar da dokudaki birincil antikorlara bağlanır. Ardından mikroskopik inceleme ile sonuçlar değerlendirilir.

Enzim ilişkili immünolojik çalışma (ELISA), BP180, NC16A ve BP230'a karşı dolaşımda bulunan otoantikorların gösterilmesine yarar. Otoantikor titrelerinin hastalık aktivitesi ve nükslerle ilişkili olduğu bilinmektedir (63).

2.5.3. Laboratuvar Verileri

Büllöz pemfigoide ait spesifik bir laboratuvar verisi yoktur. Ancak bazı hastalarda Total serum Ig E yüksekliği ve periferal eozinofili görülmektedir. Bu durumun hastalık gelişimi ve/veya aktivitesi ile olan ilişkisi literatürde halen tartışmalıdır.

Yaylı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 44 BP ve 13 MMP tanılı hastaya DIF bulguları incelenmiştir. BP biyopsi örneklerinin %41'inde bazal membran hattı boyunca lineer Ig E birikimi görülmüş. BP olgularının %32'sinde Ig G, Ig E ve C3 birikimi birlikte iken %5'inde izole Ig E birikimi saptanmıştır (64).

Periferal eozinofili BP tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Eozinofiller dermo-epidermal bileşkeye doğru yer alıp, metalloproteinaz-9 salgılayarak bül gelişimine katkıda bulunur. Eozinofilik katyonik protein (ECP) kan seviyeleri BP hastalarında yüksek görülmüştür olup bu durumu hastalık aktivitesiyle ilişkilendiren kanıtlar mevcuttur (65). BP hastalarının serum İnterlökin (IL) 5 seviyeleri de benzer şekilde yüksek bulunmuştur (66).

2.5.4. Ayırıcı Tanılar

BP geniş klinik prezantasyonu sayesinde birçok dermatolojik hastalıkla ayırıcı tanıya girmektedir. Farklılıklar aşağıdaki gibi sıralanmıştır (44).

2.5.4.1. Pemfigus Vulgaris

- Oral mukoza başlangıçlı hastalık
- Gevşek büller
- Pozitif Nikolsky bulgusu

2.5.4.2. Pemfigus Vejetans

- Stomatit ile prezentasyon
- Gevşek büllerin patlaması sonrası kurutlu vejetatif plaklar

- Sıklıkla pozitif Nikolsky bulgusu

2.5.4.3.Pemfigus Herpetiformis

- Anüler şekilli lezyonlar
- Ürtiker benzeri plaklar
- Mukoza tutulumu görülmez
- Desmoglein-1 otoantikor pozitif

2.5.4.4.Pemfigus Foliaceus

- Seboreik bölgelerde kurutlu lezyonlar
- Mukoza tutulumu görülmez
- Pozitif Nikolsky bulgusu
- Desmoglein-1 otoantikor pozitif

2.5.4.5.Dermatitis Herpetiformis

- Gluten alımı ile tetiklenir
- Dişlerde enamel çukurlar

2.5.4.6.Büllöz Lupus Eritematozus

- Sistemik lupus eritematozus hastalarında görülür
- Güneşe maruz kalan alanlarda lezyon gelişir
- Tip VII Kollajene karşı otoantikor

2.6. TEDAVİ

Tedavi seçimi hastanın özgeçmişi, eşlik eden komorbiditeleri, düzenli kullanılan ilaç öyküsü, hastalığın şiddeti göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. BP şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilen çeşitli skorlama sistemleri ve ölçekler mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılan ve kabul gören Büllöz Pemfigoid Hastalık Alan İndeksi (BPDAI)'dir. Deri lezyonları, mukozal hastalık aktivitesi ve kaşıntı skoru olmak üzere 3 aşamadan oluşur. Deri lezyonları bölümünde lokalizasyon, erozyon/bül sayısı ve boyutu, ürtiker/eritemli plak sayısı ve boyutu, pigmentasyon varlığı değerlendirilir. Mukoza bölümünde lokasyon ve erozyon/bül sayısı ve boyutu

değerlendirilir. Kaşıntı ise 3 soru üzerinden Görsel Analog Skala (VAS) ile değerlendirilir (49).

Hafif hastalık: 0-19 puan

Orta şiddette hastalık: 20-56 puan

Şiddetli hastalık: 57 puan ve üzeri

2.6.1. Topikal Tedaviler

2.6.1.1. Kortikosteroidler

Topikal tedaviler arasında ilk seçenek bir süper-potent steroid olarak geçen klobetazol propiyonat %0.05 kremdir. Yüz derisi hariç tüm vücut için kullanıma uygundur. Günde 1-2 kez sürmek yeterlidir. Hastalık şiddetine ve tutulum yüzdesine göre günde 20 ile 40 gram arasında bir miktar uygulanabilir. Eski lezyonlarda iyileşme görülmesi, kaşıntının azalması ve yeni lezyon çıkışının olmaması hastalık kontrolünün sağlandığı manasına gelir. Bu durumda topikal kortikosteroid dozu tedricen azaltılarak 4-12 ay içerisinde kesilmesi önerilir (67).

2.6.1.2. Takrolimus

Takrolimus bir kalsinörin inhibitörüdür. BP'de kullanımıyla ilgili kanıtlar olgu bildirileri şeklindedir. Topikal steroidin yan etkilerden korumak amacıyla adjuvan bir tedavi olarak kullanılabilir (44).

2.6.2. Sistemik Tedaviler

2.6.2.1. Kortikosteroidler

Topikal steroidleri tüm vücuda sürmenin zorluğu, sebep olduğu deri atrofisi, bazı ülkelerdeki artmış maliyetleri gibi nedenlerle kullanımı sınırlanmıştır. Bu nedenle sistemik kortikosteroidler, ana tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir. Prednizon veya eşdeğeri kortikosteroidler 0.5-0,75 mg/kg/gün olacak şekilde başlanabilir. Yeterli hastalık kontrolü sağlandıktan 15 gün sonra steroid dozu kademeli olarak düşürülmeye başlanmalıdır. Mümkün olan en düşük dozları tercih etmek gerekir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı yan etkilerden kaçınmak için ileri yaşlı hastalar

kalsiyum, vitamin D ve bifosfonat tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca kan basıncı ve kan şekeri kontrolleri yapılmalıdır. Remisyona giren hastalarda kortikosteroidler çok düşük dozlarda aylarca devam ettirilebilir. Bu uygulamanın nükslerin önüne geçtiği düşünülmektedir (68).

2.6.2.2. Tetrasiklin Antibiyotikler

Doksisiklin, BP tedavisinde en sık kullanılan tetrasiklin grubu ajandır. Anti-inflamatuvar etkisinden yararlanılır. Yapılan çalışmalarda hafif-orta şiddetli BP hastalarında sistemik kortikosteroidlerle benzer etkide bulunmuştur (69). Ancak hastalık alevlenmesinde tek başına yeterli olmayıp, remisyonlarda iyilik halini sürdürebilmek için kullanılabileceği ileri sürülmüştür (70).

Tetrasiklinlerin pemfigoid hastalıklardaki etkisini değerlendiren bir sistemik derlemede tetrasiklin, doksisiklin ve minosikline olan yanıtlar değerlendirilmiştir. Tetrasiklin grubu uzun vadeli tedavide doksisiklin ve minosikline göre daha başarılı yanıtlarla ilişkilendirilmiştir (71).

2.6.2.3. Dapson

Dapson anti-inflamatuvar ve anti-mikrobiyal özellikleri olan bir sülfon derivesidir. BP tedavisinde anti-inflamatuvar özelliğinden ötürü uzun yıllardır kullanılmaktadır. Nötrofil ve eozinofil fonksiyonlarını bozarak anti-inflamatuvar etki göstermektedir. Dermise inflamatuvar hücre göçünün azalması, inflamatuvar sitokinlerin de azalması manasına gelir. Ayrıca nötrofiller tarafından salınan reaktif oksijen ara ürünleri de azaldığı için doku hasarının önüne geçilmiş olur (72).

IL 8 hem insan hem hayvan çalışmalarında nötrofil kemotaksisinde önemli bir kemoatraktan olarak görülmüştür. Dapsonun in vitro çalışmalarda IL 8 aracılı kemotaksisi inhibe ettiği bulunmuştur (72).

2.6.2.4. İmmünsupresanlar

Topikal veya sistemik kortikosteroidlerin inflamatuvar hastalıklarda uzun süreli kullanımları remisyona olan katkılarının yanı sıra çeşitli yan etki riskleri de barındırmaktadır. BP hastalarının genellikle ileri yaşlı olduğunu düşünülürse bu yan etkiler daha da önem kazanmaktadır. Azatioprin, mikofenolat mofetil, mikofenolik

asit, metotreksat gibi immünsupresan ilaçlar bu aşamada devreye girmektedir. Hastalara steroidsiz zaman tanımak için adjuvan tedavi olarak uzun süredir kullanımdadırlar.

2.6.2.4.1. Azatioprin

Azatioprin bir pürin analoğudur ve pürin sentezini inhibe eder. Aktif metabolitleri merkaptopürin ve tiyoguanindir. Aktif metabolitleri sayesinde deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonu duraksar (73). Aktif metabolitlerine dönüşebilmesi için hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz (HPRT) ve tiopürin metiltransferaz (TPMT) enzimlerinin düzgün çalışıyor olması gerekir. Enzim eksikliği veya fonksiyon bozukluğu durumunda Azatioprin kullanan hastalarda myelosüpresyon riski vardır (74). TPMT enzim aktivitesine bakılarak 1-3 mg/kg/gün şeklinde kullanılabilir (67).

2.6.2.4.2. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil, inozin-5'-monofosfat dehidrojenazı inhibe ederek DNA sentezini durdurur. İmmünsüpresif etkisi bu yolla ortaya çıkar. Ayrıca bazı adeziv moleküllerin sentezini de azaltarak lenfositlerin endotele yapışmasını ve ilgili dokuya göç etmesini engeller (75). Bir ön ilaç olan mikofenolat mofetilin BP'de önerilen dozu 2 gram/gün, aktif ilaç formu olan mikofenolik asitin önerilen dozu 1,44 gram/gün şeklindedir (67).

2.6.2.4.3. Metotreksat

Metotreksat bir folat antagonistidir. Dihidrofolat redüktazı (DHFR) inhibe ederek etki gösterir. Folik asit DHFR tarafından indirgendikten sonra nükleotid sentezinde kofaktör olarak rol alır. DHFR inhibisyonu nükleotid sentezini de durdurmuş olur. Birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalıkta kullanımı alanı vardır (76). BP'de 5-12,5 mg/hafta dozlarında önerilir (67).

2.6.2.5. Biyolojik ajanlar

Standart tedavilere kontraendikasyonu olan veya bu tedavilerden fayda görmeyen orta-şiddetli hastalık aktivitesine sahip BP hastalarında biyolojik ajanlar

gündeme gelmektedir. Biyolojik ilaçlar monoterapi olarak veya standart tedavilere ek olarak kullanılabilir. BP'de kullanım alanı olan biyolojikler rituksimab, omalizumab, dupilumab ve intravenöz immünoglobulindir (IVIG).

2.6.2.5.1. Rituksimab

Rituksimab, Anti-CD20 monoklonal antikorudur. B hücrelerinin CD20 antijenine bağlanarak hücreyi lizise uğratır. Böylece dolaşımdaki B hücre sayısı tükenir (76). İmmün sistemde antikor üretiminden B hücreleri sorumludur. B hücrelerin tüketilmesi BP otoantikorlarının da üretilemeyeceği anlamına gelir. Ancak BP hastalık aktivitesi tamamen otoantikor bağımlı değildir, kompleman ve sitokinlerin de patogenezde rolü vardır. Bu nedenle BP hastalarının rituksimaba yanıtı, PV'deki yanıt kadar belirgin değildir. BP'de önerilen doz 2 hafta arayla 1 gr infüzyon şeklindedir (67).

2.6.2.5.2. Omalizumab

Omalizumab, dolaşımdaki Ig E'yi bağlayan bir monoklonal antikordur. Alerjik astım ve idiopatik ürtiker hastalarında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ig E'nin BP patogenezindeki rolünün anlaşılmasıyla omalizumab endikasyon dışı olacak şekilde BP hastalarında kullanılmaya başlamıştır. Literatürde omalizumab ile başarılı tedavi edilen vakalar mevcuttur. Serum Ig E seviyesi yüksek ve kliniği ürtikeryal plaklarla prezente olan hastalarda ek tedavi olarak düşünülebilir (77).

2.6.2.5.3. Dupilumab

Dupilumab, IL-4 reseptör alfa (IL-4 Ra) alt birimine karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur. IL-4 reseptör kompleksi Tip I ve Tip II'den oluşur. Tip I reseptöre yalnızca IL-4 bağlanırken, Tip II reseptöre hem IL-4 hem IL-13 bağlanır. Dupilumab IL-4 Ra'ya bağlanarak hem IL-4 hem IL-13 sinyal yolunu durdurur. Böylece Th2'nin aktivasyonu da azalır (78). Atopik dermatit için onay almıştır, ancak tedaviye dirençli BP hastalarında endikasyon dışı şekilde başarılı kullanımları mevcuttur (76).

2.6.2.5.4. IVIG

IVIG, sağlıklı donörlere ait antikor havuzlarından elde edilen immünoglobulinlerden oluşur. Çeşitli immün yetmezlik durumlarında kullanılır. Ayrıca immün modülatör etkilerinden ötürü bazı oto inflamatuvar hastalıklarda da yeri vardır (79). Dermatolojide toksik epidermal nekrozis, PV gibi hastalıklarda kullanım alanı vardır. Literatürde tedaviye dirençli BP hastalarında da bildirilen kullanımlar mevcuttur. Ancak kullanımına dair kanıt elde edebilmek için veriler yetersizdir (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA MODELİ

Araştırmamız retrospektif ve tanımlayıcı nitelikte bir çalışmadır. Büllöz Pemfigoid hastalarına ait toplanan veriler 6 ana başlıkta incelenmiştir.

Kişisel Bilgiler:

- Yaş
- Cinsiyet

Hastalık Bilgileri:

- Hastalık süresi ve hastane yatışları
- Vücut yüzey alanına göre tutulum yüzdesi (Hafif: <%10, Orta: %10-30, Şiddetli:>%30)
- Oral mukoza tutulumu
- Kaşıntı

Tıbbi Özgeçmiş (Komorbiditeler ve Düzenli Kullanılan İlaçlar)

- Diyabetes Mellitus (DM)
- Hipertansiyon
- Nörolojik Hastalık
- Endokrin Hastalık
- Kronik Böbrek Yetmezliği
- Malignite
- Düzenli kullanılan ilaçlar

BP'e yönelik kullanılan tedaviler:

- Kortikosteroid dozu (Düşük: <0,5 mg/kg/gün, Orta: 0,5-1 mg/kg/gün, Yüksek: >1 mg/kg/gün)
- Büllöz Pemfigoide ilişkin kortikosteroid dışı ilaçlar (Dapson, mikofenolat mofetil, azatioprin, tetrasiklin, omalizumab, rituksimab, IVIG)

Laboratuvar Verileri:

- Total Ig E seviyesi
- Eozinofil sayısı
- Eozinofil/lenfosit oranı (ELR)

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi:

- Tam yanıt (pruritusun azalması ve/veya yeni lezyon olmaması/başlangıç lezyonlarında %80 gerileme olması) 3.ay, 6.ay, 12.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.ayda değerlendirilmiştir.
- Kısmi yanıt (lezyonlarda %50'den fazla iyileşme var ve/veya yeni lezyon çıkışı devam ediyor ancak 1 hafta içinde iyileşiyor) 3.ay, 6.ay, 12.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.ayda değerlendirilmiştir.
- Relaps
- Yan etkiler

3.2. EVREN VE ÖRNEKLEM

Araştırma evreni *''Büllöz Pemfigoid''* tanılı hastalardır. Örneklemi ise 2015-2025 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'ne başvuran L12.0 ICD tanı kodu ile takip edilen 18 yaşından büyük, bilgileri hasta kayıt sistemine not edilmiş, tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış tüm hastalardır.

3.3. VERİ TOPLAMA

Araştırmada kullanılan veriler 2015-2025 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Takipli Hasta Polikliniği'ne başvuran ve L12.0 ICD tanı kodu ile takip edilen hastalar arasından seçilmiştir. Veriler 01.07.2025-31.01.2026 tarihleri arasında hastane kayıtları üzerinden toplanmıştır.

3.4. VERİ ANALİZİ

İstatistiksel analiz için "IBM®SPSS Statistics" - Version 26 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal ya da non-normal dağılım gösterdiği

Kolmogorov – Smirnov testi ile kontrol edildikten sonra non-normal dağılım gösteren veriler için median (maksimum – minimum) kullanılmıştır. Buna karşılık kategorik değişkenler için sıklık ve yüzdeler kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında non-normal dağılım için Mann – Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulanmıştır. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Tez konusu Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 29.04.2025 tarihli kurul kararı ile onaylanmıştır. (EK-1)

Etik kurul onayı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.06.2025 tarihli HNHEAH-GOAEK 2025/76 HNEAH-GOAEK/KK/2025/76 karar ile alınmıştır. (EK-2) Çalışma Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar prensiplerine uygun şekilde tamamlanmıştır.

3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Tezi yazan kişi ve tez danışmanı araştırmayı modelleme, veri toplama ve değerlendirme aşamalarında sonuçları olumlu ya da olumsuz etkileyecek maddi ya da manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hiçbir aşamasında çıkar çatışması alanı olmadığını beyan ederiz.

4. BULGULAR

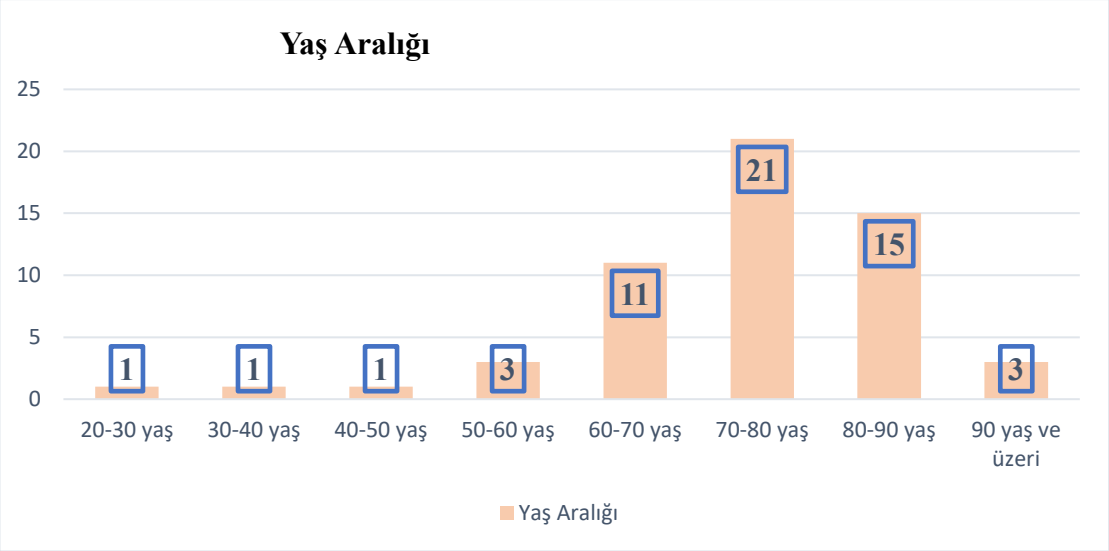
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Takipli Hasta Polikliniği'nde 2015-2025 yılları arasında L12.0 ICD kodu ile kayıtlı büllöz pemfigoid tanılı 18 yaşından büyük ve kayıtlı verilerine ulaşabildiğimiz kliniğimizde yatarak tedavi gören toplam 56 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların yaş aralığı minimum 21, maksimum 91 arasında değişmektedir. Yaş dağılımı dengeli olmadığı için ortalama değer ve standart sapma verilmemiştir. Ortanca değer 75'tir. (Tablo 1)

Tablo 1: Yaş aralığı ve ortanca yaş

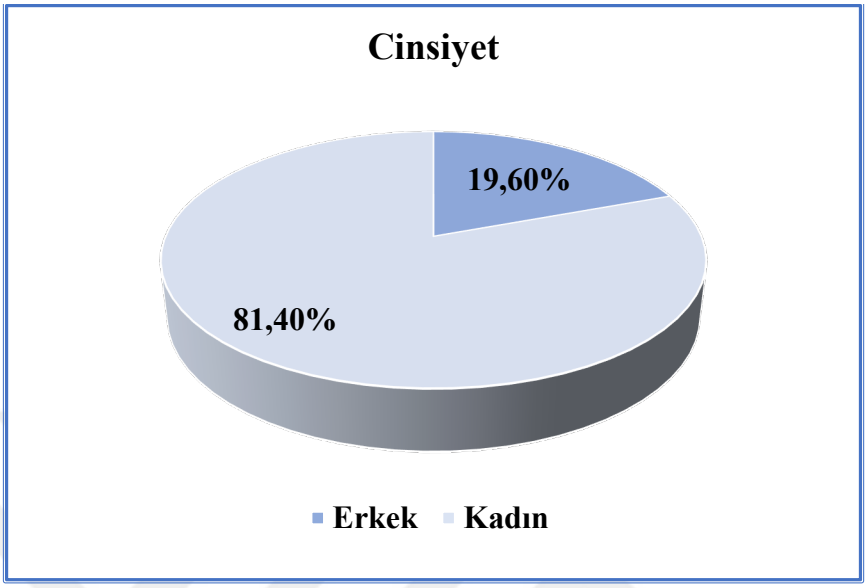
Yaş Aralığı	**Minimum.**	**: 21**
	Maksimum	**: 91**
	Ortanca	**: 75**

Yaş gruplarına göre incelendiğinde hastaların %83'ünün 60-90 yaş arasında olduğu görülmektedir. 20-30 yaş arasında 1 hasta, 30-40 yaş arasında 1 hasta, 40-50 yaş arasında 1 hasta ve 50-60 yaş arasında 3 hasta vardır. (Grafik 1)



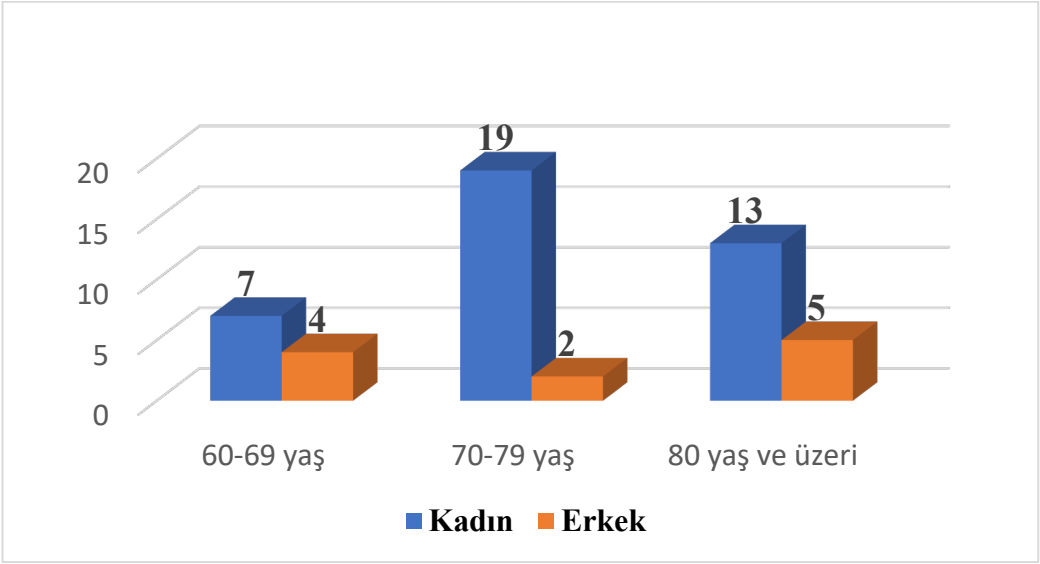
Grafik 1: Yaş gruplarına göre hasta sayıları

Cinsiyet dağılımı tüm yaş grupları arasında incelendiğinde %81,4 kadın (n: 45), %19,6 erkek (n: 11) olduğu tespit edildi. (Grafik 2)



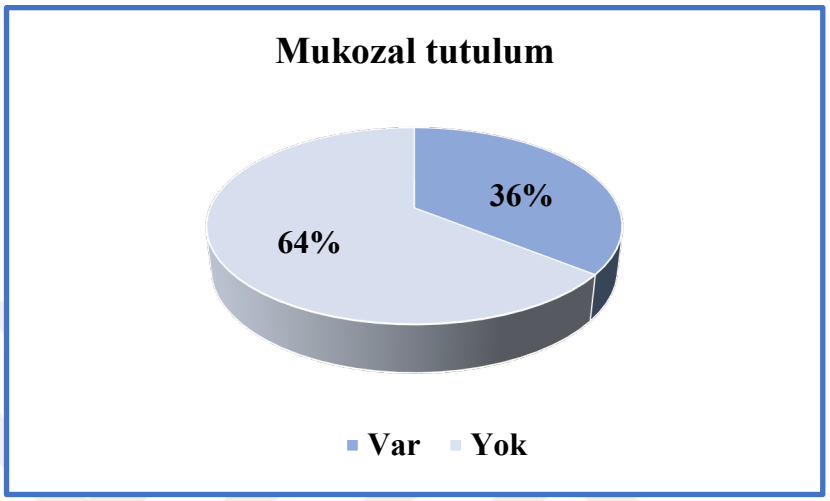
Grafik 2: Cinsiyet dağılımı

Yaş grupları ayrı ayrı incelendiğinde tüm gruplarda kadın cinsiyetin dominant olduğu görülmektedir. (Grafik 3) Kadın/Erkek oranı 60-69 yaş arası 1,75, 70-79 yaş arası 9,5 ve 80 yaş üzerinde 2,6'dır.



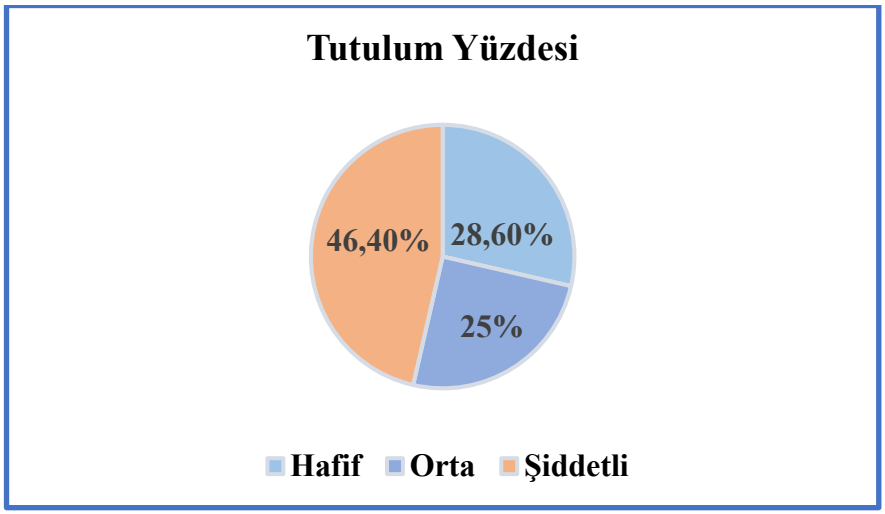
Grafik 3: Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Hastalarının %36'sında (n: 20) mukozal tutulum görülmüştür. (Şekil 1) Mukozal tutulumlar incelendiğinde kutanöz lezyonlara sadece oral mukoza tutulumu eşlik etmekteydi, hastalarımızda göz ve genital mukoza tutulumu saptanmadı. (Grafik 4)



Grafik 4: Mukozal tutulum yüzdesi.

Vücut yüzey alanına göre <%10 tutulum ''hafif'', %10-30 arası tutulum ''orta'',>%30 tutulum ''şiddetli'' olarak değerlendirildi. Buna göre hastaların %28,6'sında (n: 16) hafif tutulum, %25'i (n: 14) orta tutulum, %46,4'ü (n: 26) şiddetli tutulum olarak sınıflandırıldı. (Grafik 5)



Grafik 5: Vücut yüzey alanına göre hastalık tutulum yüzdesi.

Hastaların takipte oldukları müddetçe kaydedilen hastalık süresi 1-14 yıl arasında değişmekte olup ortanca değer 2 yıldır. (Tablo 2) Hastaların %96'sı (n:54) en az 1 kez hastaneye yatarak tedavi görmüşlerdir. Ortalama yatış sayısı 2,07'dir. Ortalama yatış süresi 27,6 gündür.

Tablo 2: Hastalık süresi

Hastalık süresi (yıl)	**Minimum**	**: 1**
	Maksimum	**: 14**
	Ortanca	**: 2**

Hastaların sahip olduğu komorbiditeler incelendiğinde %66,1'inde hipertansiyon olduğu görülmüştür. %60,7 oranında DM saptanmıştır.

Malignite görülme sıklığı %8,9 (n:5) olarak saptanmıştır. (Tablo 3) Beş hastanın hepsi solid iç organ malignitesine sahipti. İki hastada meme karsinomu, 1 hastada renal hücreli kanser, 1 hastada germ hücreli karsinom ve 1 hastada da kolon kanseri mevcuttu.

Tablo 3: Hastaların eşlik eden komorbiditeleri.

Komorbiditeler	n	Yüzde
Hipertansiyon	**37**	**%66,1**
Diyabetes Mellitus	**34**	**%60,7**
Kronik Böbrek Yetmezliği	**8**	**%14,3**
Nörolojik Hastalık	**7**	**%12,5**
Endokrin Hastalık	**7**	**%12,5**
Malignite	**5**	**%8,9**

Hastaların büllöz pemfigoidten bağımsız olarak düzenli kullandığı ilaçlar gözden geçirilmiştir. En yüksek oran %28,6 ile beta-bloker kullanımına aittir. DPP-4 inhibitörü kullananların oranı %19,6'dır. ASA kullanım oranı %21,4'tür. (Tablo 4)

Tablo 4: Düzenli kullanılan ilaçların sayı ve yüzdesi.

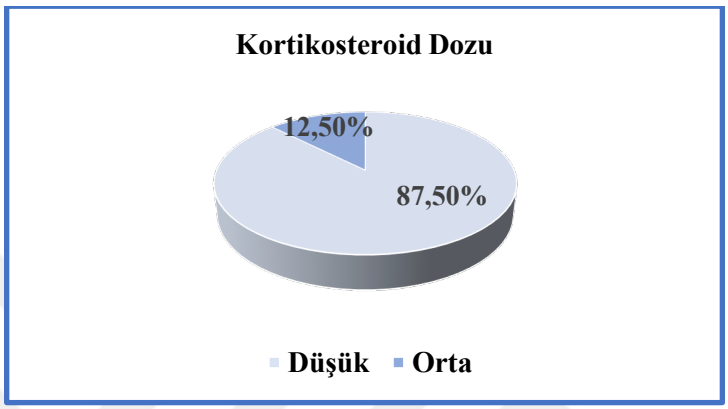
Düzenli Kullanılan İlaçlar	n	Yüzde
Beta Bloker	**16**	**%28,6**
Asetilsalisilik Asit	**12**	**%21,4**
Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü	**11**	**%19,6**
İnsülin	**9**	**%16,1**
Antikoagülan	**6**	**%10,7**
Antikolinerjik	**1**	**%1,8**

Laboratuvar verilerinde sistemde toplam 48 hastaya ait Total Serum Ig E değeri mevcut olup bunların %85'inde (n:41) laboratuvar referans değerinin üzerinde bulunmuştur. Bu hastaların eozinofil oranları incelendiğinde Total Ig E değeri yüksek olan grupta anlamlı şekilde eozinofil sayısının da yüksek olduğu görülmüştür. (p= 0.02) ELR oranları incelendiğinde yine yüksek Total Ig E grubunda ELR oranları diğer gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yüksek Total Ig E grubundaki hastalarda kaşıntı semptomuna daha çok rastlanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,03) (Tablo 5)

Tablo 5: Total Ig E seviyesine göre eozinofil seviyesi, eozinofil/lenfosit oranı (ortalama ± standart sapma) ve kaşıntısı olan hasta yüzdesi (n[%]).

	Total IgE düşük (n=7)	**Total IgE yüksek (n=41)**	**p**
Total IgE (IU/ml)	32.8 ± 25.5	1703.7 ± 3258.8	0,002
Eozinofil	0.23 ± 0.27	0.69 ± 1.10	0,02
Eozinofil/Lenfosit oranı	0.18 ± 0.16	0.36 ± 0.51	0,09
Kaşıntı varlığı	3 (42.9)	34 (82.9)	0,03

Tüm hastalarımızın dönem dönem değişken dozlarda sistemik ve topikal kortikosteroid tedavisi kullandığı görüldü. Büllöz pemfigoid sebebiyle takipleri boyunca uzun süreli kullanılan kortikosteroid dozları düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılıp analiz edilmiştir. Yüksek doz kullanan hasta bulunmamaktadır. Orta doz kullananlar yüzde %12,5, düşük doz kullananlar %87,5'tir. (Grafik 6)



Grafik 6: Kortikosteroid dozlarının dağılımı.

Hastaların büllöz pemfigoide dair kullandıkları tedavi protokolleri ve kullanım sıklığı analiz edilmiştir. Hastaların bir kısmı kombinasyon tedavisi kullandığından toplam sayının hasta sayısını aştığı görülmektedir. En sık kullanılan ajanlar omalizumab (n:28), mikofenolat mofetil (n:20) ve dapson (n:17) olarak belirlenmiştir. En az kullanılan ajan ise rituksimabtır. (Tablo 6)

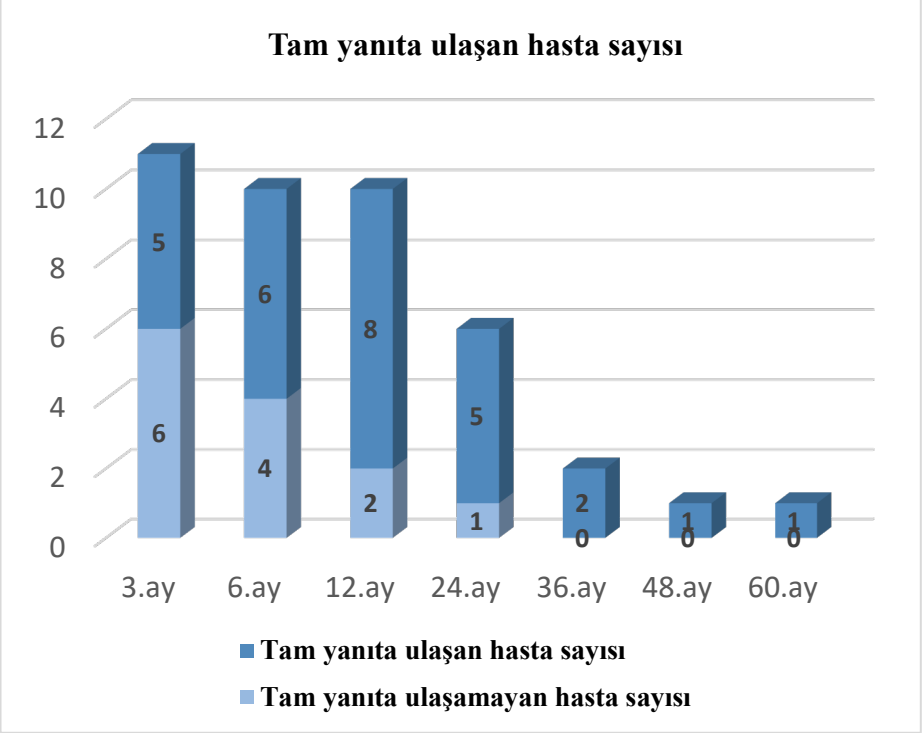
Tablo 6: Büllöz Pemfigoid için kullanılan tedavilerin dağılımı.

Büllöz Pemfigoid Tedavi Protokolleri	n
Omalizumab	28
Mikofenolat Mofetil	20
Dapson	17
Tetrasiklin Antibiyotikler	9
Azatioprin	3
IVIG	3
Rituksimab	1

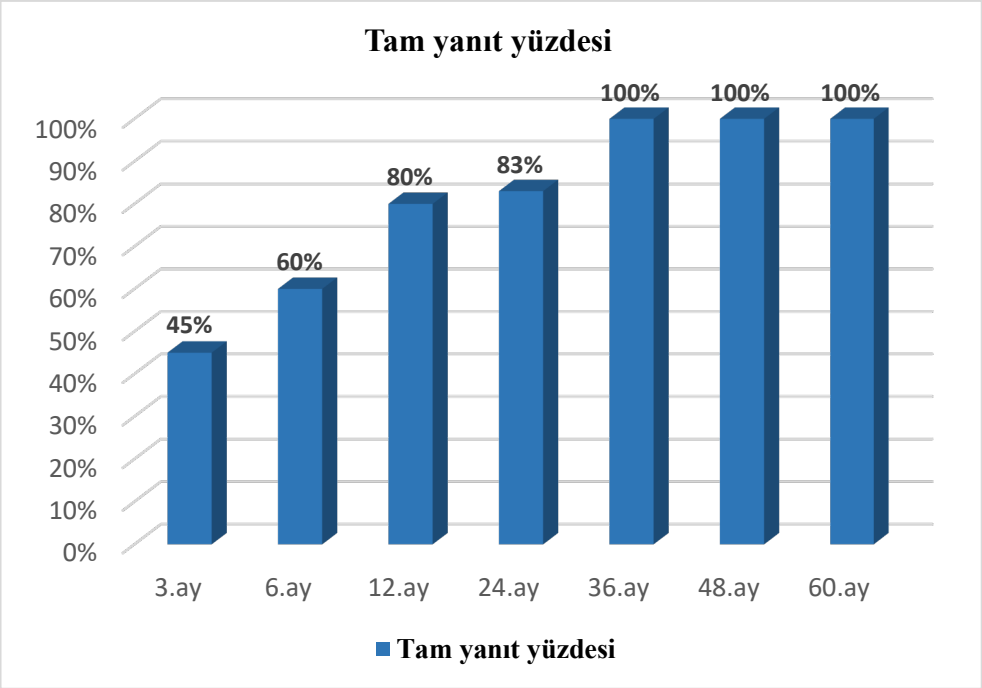
Verilerimiz sunulurken bahsedilen ‘’monoterapi’’ terimi, dönem dönem kullanılan sistemik kortikosteroidler dışındaki adjuvan tedaviyi kastetmektedir.

Omalizumab monoterapisi alan toplam 11 hasta mevcuttur. Bu hastalardan tam yanıta ulaşanların sayısı Grafik 7’de gösterilmiştir. Tam yanıta ulaşan hasta sayıları 3. ayda 5 kişi, 6. ayda 6 kişi, 12. ayda 8 kişi, 24. ayda 5 kişi, 36. ayda 2 kişi, 48 ve 60. ayda 1’er kişidir. Birinci yılda 10 hastadan 8’i tedaviye tam yanıt vermişken, 3. yılda tedaviye 2 hasta kalmış olup 2’si de tam yanıt vermiştir.

Hastaların bir kısmı yıllar içerisinde takipten çıktığı için yanıt veren hasta sayısı gittikçe düşmesine rağmen yanıt yüzdesinin arttığı görülmektedir. (Grafik 8) Üçüncü yılda yanıt oranı %100 olmuştur. Hastaların tamamı 300 mg/28 gün şeklinde standart dozu kullanmıştır.

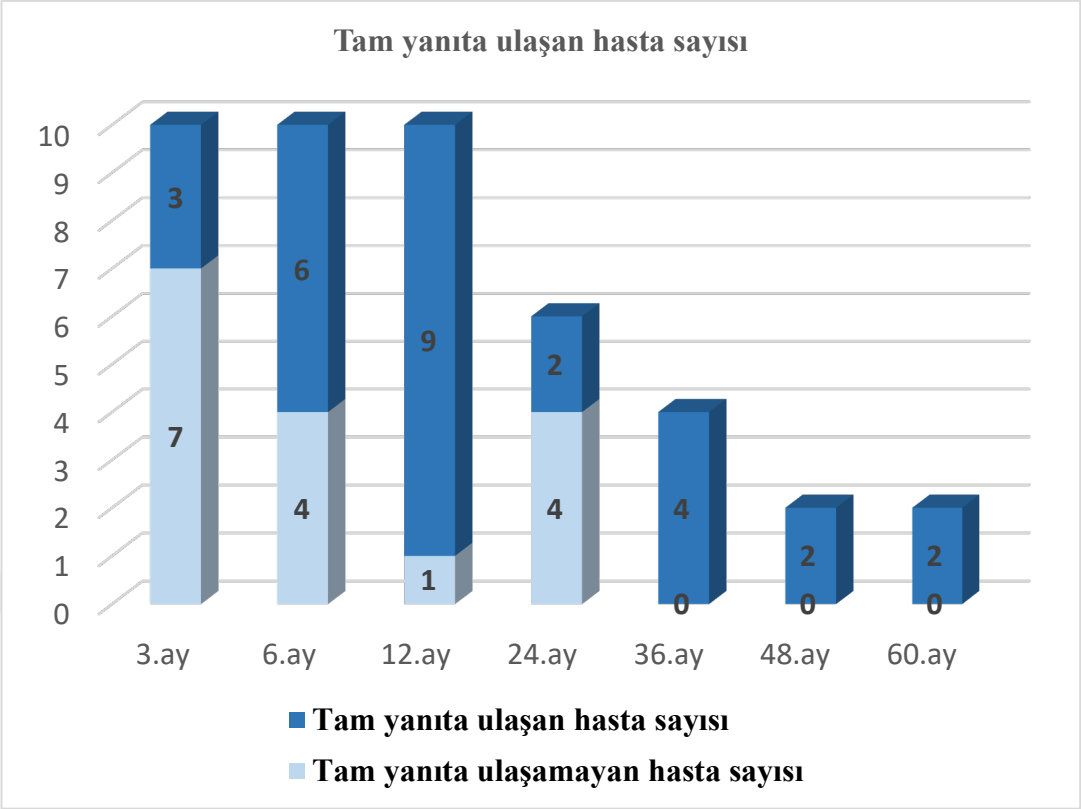


Grafik 7: Omalizumab monoterapi, aylara göre tam yanıt sayıları.

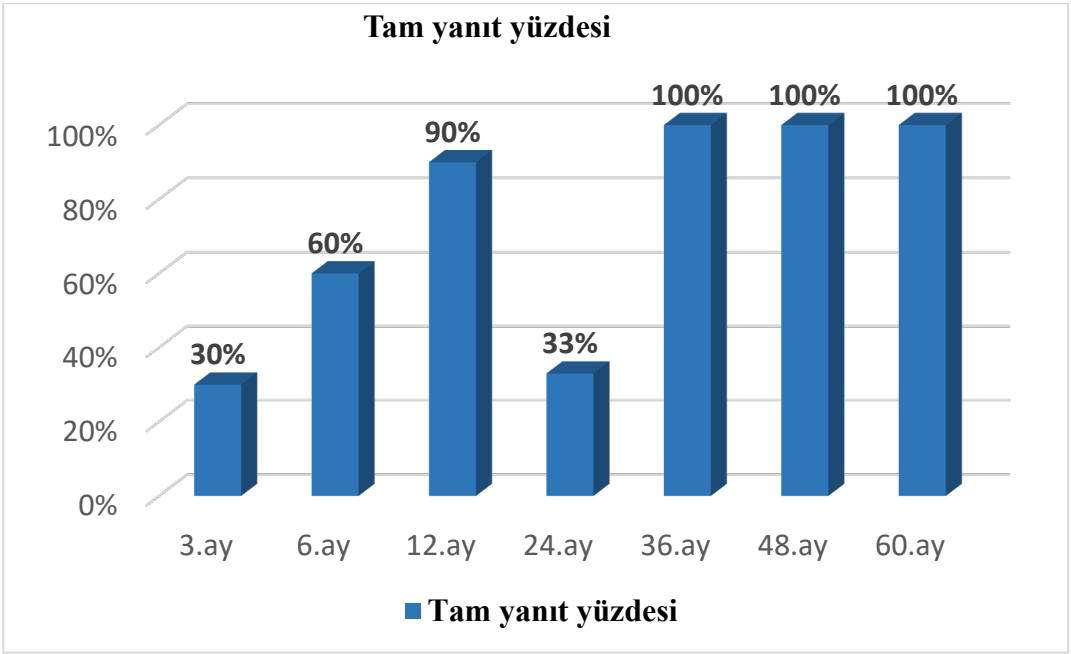


Grafik 8: Omalizumab monoterapi, aylara göre tam yanıt yüzdeleri.

Mikofenolat mofetil monoterapisi alan toplam 10 hasta vardır. Bu hastalardan tam yanıta ulaşan hasta sayısı Grafik 9'da gösterilmiştir. Birinci yıla doğru bu oran yükselişte iken 2.yılda yanıt sayısında bir gerileme olduğu görülmektedir. Üçüncü yıl itibariyle tam yanıta ulaşılmıştır. Yine yıllar içerisinde takipten çıkan hastalar olduğu için azalan hasta sayısına rağmen artan yanıt yüzdesi Grafik 10'da gösterilmiştir. Mikofenolat mofetil dozlarına bakıldığında hastaların %30'u günde 2 kez 1 tablet, %70'i günde 2 kez 2 tablet şeklinde kullanmaktadır. (Günde 2 kez 1 tablet: mikofenolik asit için 720 miligram/gün, mikofenolat mofetil için 1000 miligram/gün şeklinde hesaplanmıştır.) (Günde 2 kez 2 tablet: mikofenolik asit için 1440 miligram/gün, mikofenolat mofetil için 2000 miligram/gün şeklinde hesaplanmıştır.)

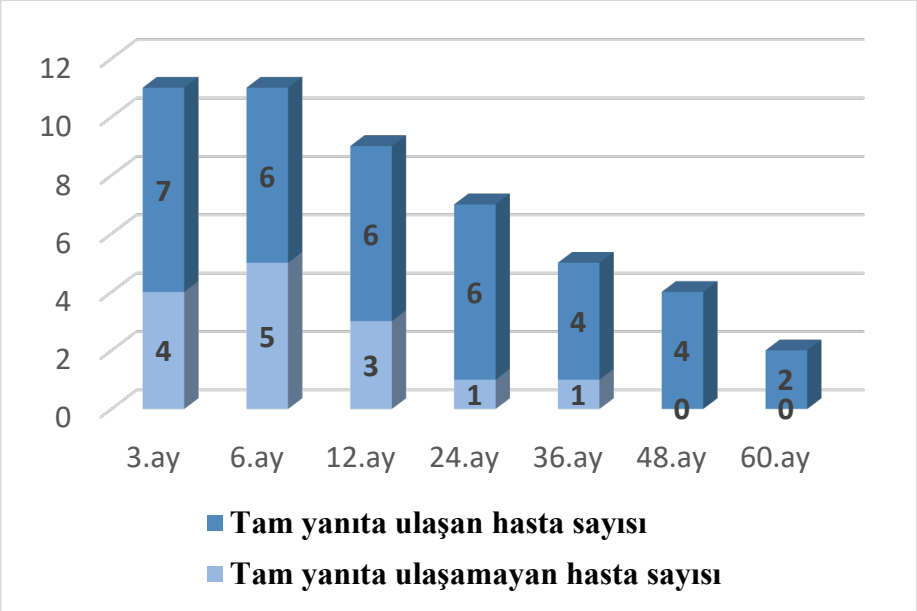


Grafik 9: Mikofenolat mofetil monoterapi, aylara göre tam yanıt sayıları.



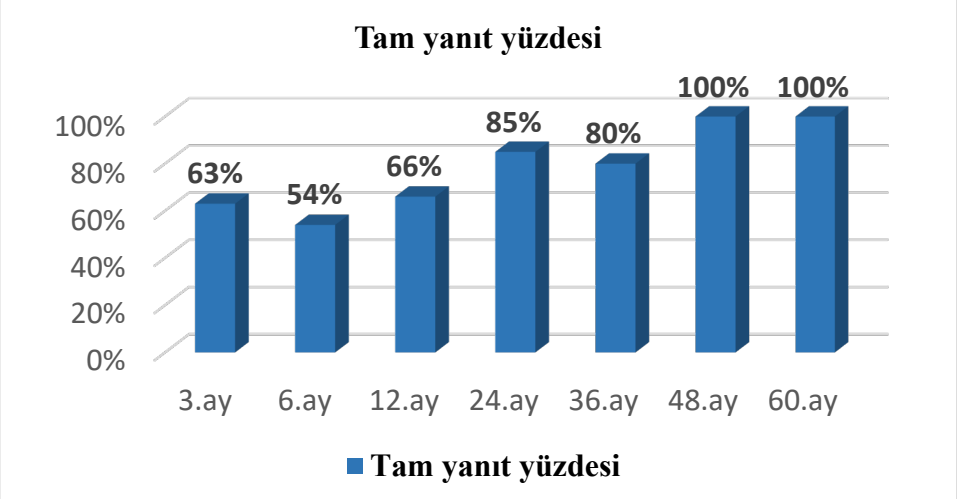
Grafik 10: Mikofenolat mofetil monoterapi, aylara göre tam yanıt yüzdeleri.

Dapson monoterapisi alan toplam 11 hasta olduğu görülmüştür. Bu hastaların tam yanıt sayıları aylara göre Grafik 11'deki gibi gösterilmiştir. Altıncı ayda 11 hastadan 6'sı tam yanıta ulaşmıştır. Birinci yıla baktığımızda takipte 9 hasta varken 6'sında tam yanıt görülmüştür.



Grafik 11: Dapson monoterapi, aylara göre tam yanıt sayıları.

Dapson monoterapisi alan hastaların toplam sayısı azalsa yanıt yüzdesinin arttığı görülmektedir. (Grafik 12) Tetrasiklin monoterapisi alan hasta sayısı 1'dir.



Grafik 12: Dapson monoterapi, aylara göre tam yanıt yüzdeleri.

Tetrasiklin monoterapisi alan hasta sayısı 1'dir.

Kombinasyon tedavileri ile ilgili sayılar aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Omalizumab alan 28 hastadan 11'i monoterapi şeklinde kullanmaktadır. Kombinasyon tedavileri arasında en fazla tercih edilen omalizumab ve mikofenolat mofetil kombinasyonu olup bu grup 5 hasta içermektedir. Omalizumab ve tetrasiklin grubu 4 hasta, omalizumab ve dapson grubu 3 hastadan oluşmaktadır. (Tablo 7)

Tablo 7: Omalizumab ve kombinasyon tedavilerine ait hasta sayıları

Omalizumab ve Kombinasyonları	**n**
Omalizumab Monoterapi	11
Omalizumab + Mikofenolat Mofetil	5
Omalizumab + Tetrasiklin	4
Omalizumab + Dapson	3
Omalizumab + Mikofenolat Mofetil + Tetrasiklin	2
Omalizumab + IVIG	1
Omalizumab + Dapson + Mikofenolat Mofetil	1
Omalizumab + IVIG + Mikofenolat Mofetil + Tetrasiklin	1
Toplam	**28**

Mikofenolat mofetilin en sık kombinasyon tedavisi omalizumab ile olmuştur (n:5). Ardından mikofenolat mofetil, omalizumab ve tetrasiklin kombinasyonu (n:3) gelmektedir. (Tablo 8)

Tablo 8: Mikofenolat mofetil ve kombinasyon tedavilerine ait hasta sayıları

Mikofenolat Mofetil ve Kombinasyonları	**n**
Mikofenolat Mofetil monoterapi	10
Mikofenolat Mofetil + Omalizumab	5
Mikofenolat Mofetil + Omalizumab + Tetrasiklin	2
Mikofenolat Mofetil + Rituksimab	1
Mikofenolat Mofetil + Dapson + Omalizumab	1
Mikofenolat Mofetil + Omalizumab + IVIG + Tetrasiklin	1
Toplam	**20**

Dapson tedavisi alan toplam 17 hasta olup 11'i monoterapi, 3'ü de omalizumab ile kombine şekilde kullanılmışlardır. (Tablo 9)

Tablo 9: Dapson ve kombinasyon tedavilerine ait hasta sayıları

Dapson ve Kombinasyonları	**n**
Dapson Monoterapi	11
Dapson + Omalizumab	3
Dapson + Tetrasiklin	1
Dapson + Azatioprin	1
Dapson + Mikofenolat Mofetil + Omalizumab	1
Toplam	**17**

IVIG tedavisi alan toplam 3 hasta mevcuttur. Bunlardan 1'i diğer tedavilerin kontraendike olması sebebiyle yalnızca IVIG almaktaydı. Diğer 2 hasta dirençli BP sebebiyle IVIG'i omalizumab veya omalizumab, mikofenolat mofetil ve tetrasiklin ile kombine şekilde kullanmışlardır. (Tablo 10)

Tablo 10: IVIG ve kombinasyon tedavilerine ait hasta sayıları

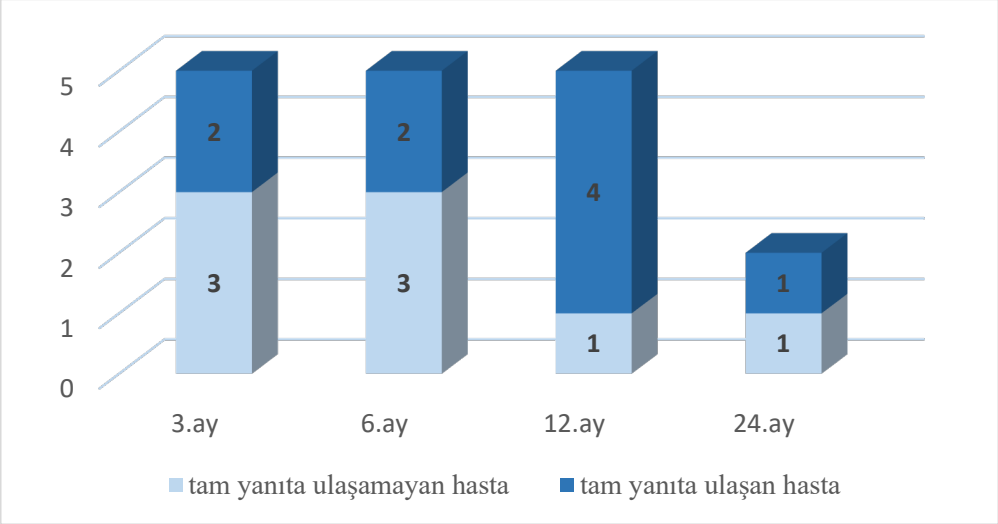
IVIG ve kombinasyon tedavileri	**n**
IVIG monoterapi	1
IVIG + Omalizumab	1
IVIG + Omalizumab + Mikofenolat Mofetil + Tetrasiklin	1
Toplam	**3**

Azatioprin kullanan toplam 3 hasta vardır. Bunlardan 2'si monoterapi şeklinde kullanmaktaydı. Bir hastamız da azatioprin ve dapson kombine şekilde almaktaydı. (Tablo 11)

Tablo 11: Azatioprin ve kombinasyon tedavilerine ait hasta sayıları

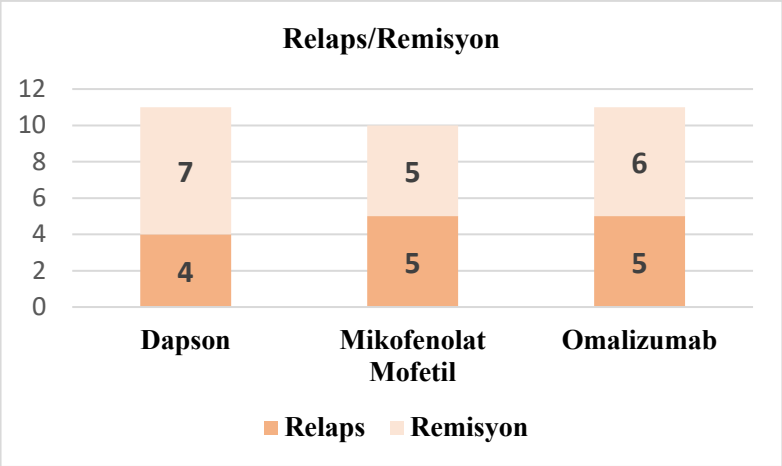
Azatioprin ve kombinasyonları	**n**
Azatioprin monoterapi	2
Azatioprin + Dapson	1
Toplam	**3**

En sık kullanılan kombinasyonlardan biri olan mikofenolat mofetil ve omalizumab grubunda toplam 5 hasta vardır. Birinci yıla ulaşıldığında yanıt oranının arttığı görülmektedir. (n:4 oran: %80) ancak 2.yıl takiplerinde hastalardan 3 tanesi takipten çıktığı için bu oran %50'ye düşmüştür. (Grafik 13)



Grafik 13: Mikofenolat Mofetil ve Omalizumab kombinasyonu kullanan hastaların tam yanıt sayıları

Hastaların %55'inde (n:31) hastalık nükslerle seyretmiştir. Hastaların %45'inde (n:25) tedavi altında nüks bildirilmemiştir. Tedavi bazında nüksler incelendiğinde dapson monoterapisi alan 11 hastadan 4'ünde relaps bildirildi. Mikofenolat mofetil monoterapisi alan 10 hastadan 5'inde relaps bildirildi. Omalizumab monoterapisi alan 11 hastadan 5'inde relaps bildirildi. (Grafik 14) Yan etkiler incelendiğinde en sık karşılaşılan yan etki hafif anemi olarak belirlendi. (n:10) Bu hastaların tümünde Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz seviyeleri normaldi. Hiçbir hastada ciddi yan etki görülmedi.



Grafik 14: Dapson, Mikofenolat mofetil ve Omalizumab monoterapilerinde relaps ve remisyon sayıları.

5. TARTIŞMA

Büllöz Pemfigoid eritemli zeminde kaşıntılı büllerle karakterize otoimmün bir büllü hastalıktır. Diğer otoimmün hastalıkların aksine ileri yaş grubunun bir hastalığı olarak nitelendirilebilir. Baican ve ark. (2010) BP için ortalama başlangıç yaşını 73,6 olarak bildirmişlerdir (5). Gudi ve ark. (2005) ise 80 yaş ve üzerinde hastalık insidansında belirgin bir artış olduğunu rapor etmişlerdir (6). Jung ve ark. (1999) 90 yaş ve üzeri hastalarda 60 yaş ve altına göre 297 kat artmış BP riski olduğundan bahsetmişlerdir (80). Ülkemizden Durdu ve ark. (2021) tarafından yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada, 60-79 yaş grubu hasta sayısının toplam BP hastalarının %61'ini oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Seksen yaş ve üzeri hasta sayısı azalmış hastalık insidansı ise artmıştır (81). Bizim çalışmamızda yaş dağılımı dengesiz olduğu için yaş ortalaması ve standart deviasyon verilememiştir. Ortanca değer ise 75 yaş olarak bulunmuştur. (Tablo 1) Yaş grupları incelendiğinde 70-80 yaş arasında hasta sayısının maksimuma ulaştığı görülmüştür. Bu sayının 90 yaş ve üzerinde 3 hasta olduğu tespit edilmiştir (Grafik 1). Çalışmamızın verileri genel literatür bilgisiyle uyumludur.

Kadın cinsiyet otoimmün hastalıkların büyük bölümünde olduğu gibi BP'de de dominanttır. Kadın/erkek oranı farklı ülkelerde ve etnik gruplarda değişiklikler göstermektedir. Örneğin Finlandiya'da kadın/erkek oranı 1.01 iken Kuveyt'te 5,75 olarak bildirilmiştir (82,83). Pratasava ve ark. (2021)'ine ait bir derlemede BP ve diğer pemfigoid grubu hastalıklarda 75 yaşa kadar kadın cinsiyet hâkim iken, 75 yaş ve üzerinde erkek cinsiyetin dominant hale geldiği gösterilmiştir (84). Ülkemizde yapılan çok merkezli epidemiyolojik bir çalışmada 40 yaş ve üzeri tüm yaş gruplarında kadın cinsiyet hakimiyeti görülmüştür. Kadın/erkek oranları 60-79 yaş arasında 1,53 iken 80 yaş ve üzerinde 2,55'tir (81). Bizim çalışmamızda bu oran 60-69 yaş arası 1,75, 70-79 yaş arası 9,5 ve 80 yaş üzerinde 2,6 idi. Bulgularımız genel literatür bilgisiyle uyumlu bulundu.

Çalışmamızda mukozal tutulum %36 oranında görülmüştür. Çalışmaya MMP tanılı hastalar dahil edilmemiştir. Genel literatür bilgisi olarak klasik BP'de mukozal tutulum oranı %10-30 arasındadır (50). Çalışmamızda bu oran daha yüksek izlenmiştir. Büllöz pemfigoid oral mukoza lezyonlarının, MMP'ye göre daha hafif

seyrettiği ve skarsız iyileştiği bilinmektedir (85). Bu oransal farklılığın hastaların takip dışında kaldığı ara dönemde gelişen ve genelde kendini sınırlayan lezyonların kayda geçmemesi sebebiyle olabileceğini düşünmekteyiz. İleri yaş ve nörolojik hastalıklar sebebiyle hastaların çok da inatçı olmayan bazı mukozal lezyonları dikkate almadıklarını ya da anamnez verirken hatırlamakta güçlük çektiklerini düşünmekteyiz.

Verilerimize göre başvuru anında hastaların vücut yüzey alanına göre tutulum yüzdeleri %28,6 hafif, %25 orta ve %46,4 şiddetli hastalık olarak tespit edilmiştir. Çin'de yapılan ve 1018 BP hastasından oluşan kapsamlı bir çalışmada vücut yüzey alanına göre tutulum yüzdesi %45,4 hafif, %21,9 orta ve %32,7 şiddetli olarak bulunmuştur (86). Bir başka çalışmada 464 BP hastası değerlendirilmiş ve vücut yüzey alanına göre %17,9 hafif, %58 orta ve %24,1 şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmıştır (87). Çalışmalarda verilen oranlar popülasyonlar arasında farklılıklar göstermekle birlikte genel olarak bakıldığında olguların çoğu orta-şiddetli hastalık aktivitesi ile başvurmaktayken, daha az bir kısmı hafif hastalık aktivitesi ile başvurmuştur. İlk bülün görülmesiyle dermatoloğa başvuru arasında geçen süre hastaların sağlık kuruluşuna uzaklığı ve dermatoloğa basamaklı sistemle ulaşımdan ötürü farklılık gösteriyor olabilir. Ayrıca pre-büllöz evrede henüz büller gelişmeden yalnızca kaşıntı veya ürtikeryal plakların olması nedeni ile hastalar tanı almada zorluk çekmektedir. Bu süreçte hastalık aktivitesi artmış ve tanı gecikmiş olabilir.

Çalışmamızda yer alan hastalarda hastalık süresi minimum 1 yıl, maksimum 14 yıl olarak belirlenmiştir. Analizin medyan değeri 2 yıldır. Literatürdeki veriler incelendiğinde hastalık süresini minimum 9 hafta, maksimum 17 yıl olarak bir çalışma mevcuttur (88). Bu çalışmada medyan takip süresi 2 yıl 1 ay olarak görülmüş. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada hastalık süresinin 1 ay ile 60 ay arasında değiştiği ve ortalama sürenin 16 ay olduğu görülmüştür (89). Çalışmamızda hastaların bir kısmının sebebi bilinmeyen şekilde takipten çıktığı görülmüştür. Bu hastaların, hastalıkları remisyona girdiğinden dolayı, dış merkez takibine girdikleri için, sağlık kuruluşuna erişimlerinin kesilmesinden dolayı (hasta bakımevinde kalmaları, yaşlılıktan dolayı immobil hale gelmeleri ya da daha farklı ciddi hastalıklar nedeni ile) veya ölüm sebebiyle takipten çıkmış olabileceği düşünüldü. Bu nedenle verilen süreler gerçek hastalık süresini tam olarak yansıtmayabilir.

Kızılyel ve ark. (2025)'in yayınladığı 10 yıllık retrospektif değerlendirmelerin yapıldığı bir çalışmada hastaların ortalama hastane yatış süreleri 22,6 gün olarak bulunmuştur (90). Aşiran Serdar ve ark. (2018)'in yaptığı retrospektif bir çalışmada 47 BP hastanın verileri incelenmiştir. BP kaynaklı hospitalizasyon sıklığı 1-4 kez arasında bulunmuştur. Ortalama hastanede yatış süresi 24 gün olarak belirlenmiştir (91). Bizim çalışmamızda hastaların BP ile ilgili hastaneye yatış sayısı ortalama 2,07 kez ve yatış süresi ortalama 27,6 gündür. Artmış hastane yatış sürelerine hastaların yaşı ve eşlik eden komorbiditeleri katkı sağlamış olabilir. Ayrıca hastalarımızın %60,7'si DM tanılıdır. Bozulmuş kan şekeri regülasyonunun yara iyileşmesini geciktirmiş olabilir. Uzun vadede DM'ye bağlı vasküler yatağın bozulması, dokuda yeterli oksijenizasyon sağlanamamasının da gecikmiş yara iyileşmesinin nedenlerinden olabileceğini düşünmekteyiz.

Araştırmamızda BP'e eşlik eden komorbiditeler incelendiğinde hastaların %66,1'inde hipertansiyon, %60,7'sinde DM, %14,3'ünde kronik böbrek yetmezliği ve %12,5'inde nörolojik hastalık tespit edilmiştir. BP hastalarının PV'e kıyasla komorbidite oranları daha yüksektir (92). Bunlardan iyi bilinen ve kanıt düzeyi en yüksek olan nörolojik hastalıklardır. BP'nin malignite ve diğer metabolik durumlarla olan ilişkisini açıklayan güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır. Birçoğu vaka bildirisi ve gözlemsel çalışmalardan oluşan 53 yayını inceleyen bir derlemenin sonuçlarına göre, BP ile birçok nörolojik hastalık arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu hastalıklar genellikle BP tanısından önce ortaya çıkmıştır. Eşlik eden nörolojik hastalığı olan BP hastalarının, nörolojik hastalığı olmayanlara kıyasla bir yıllık mortalite oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (93). Almanya merkezli yapılan bir çalışmada nöropsikiyatrik hastalığın eşlik ettiği BP hastalarında, diğer BP hastalarına kıyasla anlamlı şekilde yüksek BP230 seropozitifliği görülmüştür (94). 2010 yılında yapılan bir çalışmada BP hastaları ve benzer demografik özelliklere sahip kontrol grubu eşlik eden nörolojik hastalıklar açısından incelenmiştir. Nörolojik hastalık, BP grubunda %46 (n:42) kontrol grubunda %11 (n:16) olarak belirlenmiştir (95). Literatür güçlü ilişkiyi ortaya koysa da bizim çalışmamızda bu oran %12,5 (n:7) olarak bulunmuştur. Oranın zayıf kalması, demans gibi durumların yaşlanmanın doğal bir süreci ve unutkanlık olarak değerlendirilip nörolog başvurusuna ihtiyaç duyulmamasından ve nörolojik tanısını alamamasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızdaki en yüksek

komorbidite oranı hipertansiyonda bulunmuştur. Literatüre baktığımızda BP'nin hipertansiyonla ilişkisini inceleyen kapsamlı bir meta-analizde BP ve kontrol grubu kıyaslanmış ve artmış hipertansiyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (96). Verilerimize göre %60,7'lik bir oranla DM en sık saptanan ikinci komorbiditedir. DM ile BP arasındaki ilişki karmaşıktır. Bozulan kan şekeri regülasyonunun immün yanıt ve deri üzerindeki etkisi tartışılırken diğer yandan DM nedeniyle kullanılan anti-diyabetik ilaçların BP'yi tetiklediği (özellik DPP-4 inhibitörleri) tartışılmaktadır ve bu konuda kanıtlar güçlüdür. Bizim de 11 olgumuz DPP-4 inhibitörü kullanmakta idi. Ayrıca BP tedavisi sırasında kullanılan sistemik kortikosteroidlerin de DM başlangıcını tetikleyebileceği de öne sürülmüştür. Bu ilişkinin mekanizması net bir şekilde ortaya konulamasa da DM ve BP birlikteliğinin yaygın olduğu bilinmektedir (97). Çalışmamızda da genel literatür verileriyle uyumlu şekilde DM sıklığı oldukça yüksektir.

BP başlangıcı öncesinde hastaların düzenli kullandığı ilaçlar da incelendi. En sık beta-blokerler (%28,6), ASA (%21,4) ve DPP-4 inhibitörlerine (%19,6) rastlandı. Literatür incelendiğinde beta-bloker ile indüklenen birkaç BP vakası bildirilmiştir ancak bu bağlantılar kuvvetli kanıt niteliğinde değildir. ASA ''muhtemel ilişkili'' olarak sınıflandırılmaktadır ve daha güçlü bir bağlantı ortaya konulmuştur (98). Antidiyabetikler arasında bilinen en güçlü bağlantı DPP-4 inhibitörleriyledir. Yapılan bir meta-analizde 46 çalışma değerlendirilmiş ve DPP-4 inhibitörü kullanan grupla plasebo grubu kıyaslandığından DPP-4 inhibitör grubunda BP geliştirme riskinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Ayrıca bu grupta yine deriyle alakalı advers reaksiyon geliştirme riskinin de arttığı bildirilmiştir (99). Çalışmamızda bildirilen yüksek beta bloker kullanım oranının, BP ve beta bloker arasındaki ilişkiyi netleştirmek için literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. ASA ve DPP-4 inhibitörleri ile bilinen bağlantı verilerimizce de doğrulanmıştır.

BP hastalarında artmış serum Ig E ve eozinofil seviyeleri birçok çalışma ile desteklenmiş, sık karşılaşılan bulgulardır. Bizim çalışmamızda da Total serum Ig E seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (p=0,002) Eozinofil seviyeleri Total Ig E'si düşük ve yüksek olan gruplar arasında kıyaslanmış ve yüksek Total Ig E grubunda anlamlı şekilde eozinofil sayısı da yüksek görülmüştür. (p=0,02) ELR oranları Total Ig E'si yüksek olan grupta diğer gruba kıyasla yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel

olarak anlamlı değildir. (p=0,09) Kaşıntı varlığı analiz edildiğinde Total Ig E'si yüksek olan grupta kaşıntı semptomu da anlamlı şekilde daha sık görülmüştür. (p=0,03) Akın ve ark. (2024) tarafından yayınlanan bir vaka serisinde ELR, total serum Ig E ve eozinofil yüzdeleri kıyaslandığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (100). Akay ve ark. (2010)'a ait bir makalede ürtikeryal plakların da eşlik ettiği BP hastalarında yalnızca büller ile prezente olan BP hastalarına kıyasla kaşıntının anlamlı şekilde daha sık rastlanan bir semptom olduğu vurgulanmıştır (89).

Bernard ve ark. (2011)'in yaptığı bir derlemede topikal ve sistemik kortikosteroidler ve kombinasyon tedavilerini içeren 44 makale değerlendirilmiştir. Sistemik kortikosteroidler hastalık kontrolünde etkili bulunmuştur ancak 0,5 mg/kg/günü aşan dozlarda ciddi yan etki görülme olasılığı artmıştır. İmmünsupresif tedavilerle birlikte kullanımları da incelenmiştir. İmmünsupresiflerin kortikosteroid dozlarını azaltmaya yardımcı olduklarına dair güçlü kanıt bulunamamıştır (101). Bizim çalışmamızda değerlendirilen tüm hastalar adjuvan tedavilerin yanı sıra dönem dönem uzun vadeli düşük doz sistemik kortikosteroid kullanmışlardır. En sık tercih edilen miktarlar %87,5 oranında düşük doz (<0,5 mg/kg/gün) kortikosteroid aralığına denk düşmüştür. Adjuvan tedavi kullanmayan bir kontrol grubumuz olmadığından, adjuvan ilaçların sistemik kortikosteroidleri sınırlamada etkinlikleri değerlendirilememiştir. Bunun için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca değerlendirmedeki tüm hastalarımız relapslar sırasında topikal süper potent kortikosteroid kullanmışlardır. Analizlerimize yalnızca kortikosteroid dışı sistemik ajanlar dahil edilmiştir.

Tedavi protokolleri incelendiğinde omalizumab kullanan toplam 28 hastamız vardı. Bunlardan 11'i monoterapi şeklinde, 17'si ise diğer adjuvanlarla kombine şekilde kullanıyordu. Monoterapi alanlarda birinci yıldan sonra tam yanıt oranı %80'in üzerine çıktı. Hastaların bir kısmı 60 aylık süre içerisinde takipten çıkmıştır. Takip kaybına bağlı yanlılık ve seçilim biası geç dönemde artan başarı yüzdesinin güvenilirliğini kısıtlamaktadır. Omalizumab monoterapi grubundan yalnızca 2 kişi 36. ay takibine ulaşabilmiştir. Bu hastalar tedaviye iyi yanıt verdiği için bu kadar uzun süre tedavide kalmış olabileceğini düşünmekteyiz. Takipteki kayba bağlı yanlılık, sonuçlara %100'e varan bir başarı olarak yansımış olabilir. İlacın uzun dönem güvenilirliği ve etkinliğinin belirlenmesi için daha büyük örnekleme sahip çalışmalara

ihtiyaç vardır. Küçük örneklem (n:11) nedeniyle verilen başarı yüzdelerine ait güven aralığı geniştir. Bu nedenle sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. D'Aguanno ve ark. (2022) tarafından hazırlanan bir derlemede 22 makaleden toplam 56 hasta değerlendirilmiştir. Refrakter BP tanılı bu hastaların omalizumab yanıtları incelenmiştir. Yanıt oranı %87,5 olarak belirlenmiştir. Ancak bu oran hem tam yanıt hem de parsiyel yanıtları kapsamaktadır (102).

Mikofenolat mofetil grubunda toplam 20 hasta vardır ve 10 tanesi monoterapi şeklinde tedavi almaktadır. Tedavi yanıtı birinci yılda %90'a ulaşmıştır. (n:10) İkinci yıl itibariyle hasta sayısında kayıplar başlamıştır ancak Omalizumab grubunda olduğu gibi başarı yüzdesi 36.ayda %100'e ulaşmıştır. Örneklemin küçük ve güven aralığının geniş olduğu bu analizde tıpkı omalizumab grubunda olduğu gibi sonuçların kayıp biasından etkilenebileceğini düşünmekteyiz. Liang ve ark. (2022)'nin yayınladığı bir makalede mikofenolat mofetil tedavisi alan 26 hasta incelenmiştir. Hastalardan 12'si monoterapi şeklinde tedavi alırken, 14'ü mikofenolat mofetili kortikosteroidlerle kombine şekilde kullanmıştır. Monoterapi grubunda 12 hastadan 11'inde ve kombine tedavi grubunda 14 hastanın tamamında başarılı hastalık kontrolü sağlanmıştır. Genel yanıt %96,2'dir. Hastaların %46,2'si tedavi kesildikten sonra 15 ay boyunca remisyonda kalabilmiştir (103).

Gürcan ve ark. (2009)'un hazırladığı bir derlemede dapsonun pemfigus ve pemfigoid hastalıklarda etkinliği değerlendirilmiştir. Pemfigoid grubunda 372 hasta toplanmıştır. Dapsonun monoterapi ve kombinasyon tedavileri dahil edilmiştir. Genel başarı oranı MMP'de %84, BP'de %81 olarak bulunmuştur (104). Schmidt ve ark. (2005)'in bir çalışmasında dapsonu kortikosteroidlerle kombine şekilde kullanan 62 hasta değerlendirilmiştir. Tedavinin 12.ayında hastaların %53'ünün tedavisiz tam remisyona girdiği görülmüş. Hastaların %5'inde anemi ve agranülositoz gibi hematolojik yan etkiler izlenmiştir (105). Çalışmamızın verilerine göre dapson kullanan toplam 17 hasta vardır. Bunların 11'i monoterapi şeklinde, 6'sı ise kombinasyon tedavisi içinde kullanmaktadır. Monoterapi hasta grubunun tam yanıt oranları incelendiğinde ilk 1 yıl içinde yanıtların %54-66 arasında değiştiği görülmektedir. Takibin ikinci yılında bu sayı %85'e ulaşmıştır. Bununla birlikte tedavide kalan hasta sayısı 2.yılda 11'den 7'ye, 3.yılda ise 5'e düşmüştür. Neredeyse

yarı yarıya bir azalma söz konusudur. Hasta sayısını koruyabildiğimiz ilk 1 yıllık dönemde ulaşılan başarı yüzdesi literatür ile uyumlu görülmüştür.

Hastaların bir kısmının da standart tedavilere dirençli olduğu bilinmektedir. Refrakter hastalıkta kombinasyon tedavileri gündeme gelmektedir. Biz de çalışmamızda kombinasyon tedavilerini inceledik ve en sık birlikte kullanılan 2 ajanın mikofenolat mofetil ve omalizumab olduğunu gördük. Beş hastanın verileri incelendiğinde 1.yıl tam remisyon oranının %80 olduğu görüldü. Literatürde benzer şekilde bildirilen 2 refrakter olguda ise omalizumab ve mikofenolat mofetilin yanına dupilumab da eklenerek başarılır sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca olumlu güvenlik profili oluşturması da bu kombinasyonun artılarından biri olmuştur (106).

Büllöz Pemfigoid, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Tedavide amaçlarımızdan birisi de relapsları azaltmak ve hastaları uzun süre remisyonda tutmaktır. Verilerimize göre genel nüks oranı %55'tir (n:31). Monoterapi grupları ayrı ayrı incelendiğinde dapson grubunda %36, mikofenolat mofetil grubunda %50, omalizumab grubunda ise %45 olarak bulunmuştur. Ekiz ve ark. (2013)'ün bir çalışmasında BP hastalarında genel nüks oranı %24,13 bulunmuştur (107). Yirmi dokuz olguyu kapsayan çalışmada 3 yıllık gözleme dayalı veriler sunulmaktadır. Ankara merkezli 10 yıllık bir çalışmada BP tanılı 31 olguda tedavi kesildikten sonra ilk 1 yıl içerisinde %35 nüks oranı bildirilmiştir (89). Literatürden 15 çalışmayı içeren bir derlemede ise nüks oranları %27-53 arasında bulunmuştur (108). Farklı hasta popülasyonlarında değişen oranlarıyla birlikte nüks, BP için halen aşılması güç bir problem olmaya devam etmektedir. Bizim hastalarımızdaki nüks oranlarının yüksek olması, hastaların bir kısmının tedaviye ara vermesi (ilaç içmeyi unutması, kendi isteğiyle bırakması, yan etkilerden ötürü tolere edememesi vb.) komorbiditeleri ya da takip polikliniklerine düzenli gelmemeleri nedenli olabileceğini düşündürtmektedir. Nüks oranları ve tetikleyicilerini tespit etmek için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Nedenlerin daha net ortaya konulmasıyla birlikte nükslerin önüne geçmedeki başarımızın da artacağını öngörmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 56 Büllöz Pemfigoid hastasına ait veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

1. Hastaların yaş aralığı ve cinsiyet dominansı BP'e ait genel literatür bilgisiyle uyumludur. BP'nin ileri yaş grubunu ve kadın cinsiyeti önceleyen bir otoimmün hastalık olduğuna dair genel bilgi çalışmamızın verileriyle de desteklenmiştir. Çalışmada elde edilen tanımlayıcı, güncel ve merkez bazlı yerel verilerin, hastalığın epidemiyolojisine katkı sunacağını ve ileri analitik ve karşılaştırmalı çalışmalar için referans oluşturabileceğini düşünmekteyiz.
2. Hastalarımızın mukoza tutulum yüzdesi beklenenin üzerinde görülmüştür. Mukozal lezyonların hastalar tarafından daha az bildirilmesi nedeniyle hekimlerce daha az raporlamış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın bu yönü, klinik pratiğimizde BP hastalarında mukozal lezyon varlığını daha derin sorgulamak gerektiğine işaret edebilir.
3. Vücut yüzey alanına göre tutulum yüzdeleri incelendiğinde hastaların yarıya yakınının başvuru anında şiddetli tutuluma sahip olduğu görüldü. Literatür bilgileri ışığında orta-şiddetli hastalık aktivitesine daha sık rastlandığı söylenebilir. Pre-büllöz evrede hastaların geç tanı almasının, uzamış inflamasyon ve artmış tutulumla ilişkili olabileceği düşünüldü. Birinci basamak hekimlerinin ve dermatologların yaşlı hastada şiddetli kaşıntıyla beraber yeni başlayan ürtiker/egzema lezyonlarında BP'nin pre -büllöz evresini akla getirmeleri ve erken tanıya ulaşabilmeleri önemini korumaktadır.
4. Tanı anından itibaren kaydedilen hastalık süresi 1 ile 14 yıl arasında değişmekteydi. Takip süresince hastaların ortalama 2 kez BP alevlenmesi ile hastane yatışlarının olduğu tespit edildi. Ortalama yatış süresi 27 gündü. Bu sayılar ülkemizden bildirilen çalışmalardaki süreler ile uyumlu idi. Uzamış hastane yatışları ve gecikmiş yara iyileşmeleri BP'in hastalık aktivitesi dışında komorbiditelerin olumsuz etkilerinden de kaynaklanmış olabilir.
5. Eşlik eden komorbiditeler incelendiğinde en yüksek oran hipertansiyon ve DM grubuna aittir. En sık ilaç kullanımı beta bloker, ASA ve DPP-4 inhibitörleri olarak belirlendi. BP etiyopatogenezinde hem eşlik eden hastalıklar hem de

ilaçlar halen tartışılmaktadır. Tetikleyicilerin hastalığın kendisi ya da hastalığa bağlı kullanılan ilaçlar olup olmadığı konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. Total serum Ig E ve periferal kanda eozinofili değerlendirilmiştir ve BP hastalarımızda sık rastlanan laboratuvar bulguları olduğu görülmüştür. Bu hasta grubunda kaşıntının da daha sık bildirildiği dikkat çekmiştir. ELR oranları incelendiğinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Pre-büllöz evredeki hastalarda artmış kaşıntı ile artmış serum Ig E ve eozinofili görülebilir ancak spesifik değildir. Hastaları erken evrede tespit edebilmek için tanımlanabilecek farklı parametrelere ihtiyaç vardır. Bulgularımızın yeni çalışmalar için yönlendirici olabileceği söylenebilir.
7. Değerlendirmelerimizde tüm hastalarda dönem dönem uzamış kortikosteroid kullanımı görüldü. Uzun kullanımlarda tercih edilen doz büyük ölçüde <0,5 mg/kg/gün şeklindeydi.
8. Adjuvan tedavilerden en sık kullanılan ajanlar dapson, mikofenolat mofetil ve omalizumab olarak belirlendi. Bu ilaçların bir kısmı çeşitli kombinasyon protokollerinde yer alırken bir kısmı zaman zaman kortikosteroidin eşlik ettiği monoterapi tedavilerde yer aldı. Takiplerde zaman içerisinde hasta sayısında kayıplar olduğu görüldü. Bu nedenle hasta kaybının çok ciddi oranda yaşanmadığı 1.yıl verilerini göz önüne alırsak dapson için başarı oranı %66, omalizumab için başarı oranı %80 ve mikofenolat mofetil için başarı oranı %90 olarak görüldü.
9. Örneklem büyüklüğünün azalması ile artan yanıt yüzdeleri, kayıp biasından etkilenmiş olabilir. Bu aşamada sonuçları dikkatli yorumlamakta fayda olacaktır.
10. Hastaların bir kısmında komorbiditeler ve yan etkiler nedeniyle bahsi geçen ilaçlar uygun dozda kullanılamamıştır. Bu nedenle aslında etkin dozda kullanılamayan bir ilacın başarısını değerlendiren sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.
11. Hiçbir adjuvan tedavi için ciddi ve/veya ölümcül bir yan etki bildirilmemiştir. En sık yan etkiye dapson grubunda rastlanmıştır.

12. Kombinasyon protokollerinde en sık tercih edilen iki ilaç omalizumab ve mikofenolat mofetil olmuştur. Birinci yıl tam yanıt oranı %80'dir. Kombinasyon tedavilerinin prensip olarak daha zorlu ve refrakter vakalarda tercih edildiği düşünülürse, monoterapi gruplarıyla benzer yanıt oranlarına sahip olan bu kombinasyonu, yüz güldürücü sonuçlarla ilişkilendirmek yanlış olmaz.
13. Adjuvan tedavilerin hastayı kortikosteroidden kurtarmadaki rolü literatürde halen tartışmalıdır. Bu ilaçların *''kortikosteroidden tasarrufu sağlayan ilaç"* olarak tanımlanabilmesi için hem hastalık üzerine etkili olması hem de kortikosteroidlerin yan etkiler göz önüne alındığında daha güvenilir olmaları gerekmektedir. Adjuvan ajanların kullanım oranlarını ve tedaviye verilen klinik yanıt oranlarını tanımlayan çalışmamız literatüre güncel veri sunmaktadır.
14. Tedavi protokollerinin etkililiği ve güvenilirliğini değerlendiren, geniş örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır. Çalışmamızın verilerinin, gelecekteki büyük çaplı çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. J Allergy Clin Immunol. 2020 Apr;145(4):1031-1047. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.013. PMID: 32272980.
2. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13(4-5):477-81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.011. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24424192.
3. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, Lorette G, Bonnetblanc JM, Prost C. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol. 1995 Jan;131(1):48-52. PMID: 7826096.
4. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, Hohl D, Itin P, Lautenschlager S, Naldi L, Borradori L; Autoimmune bullous disease Swiss study group. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. Br J Dermatol. 2009 Oct;161(4):861-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09300.x. Epub 2009 May 8. PMID: 19566661.
5. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, Ciuce D, Sitaru C. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. Int J Dermatol. 2010 Jul;49(7):768-74. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04345.x. PMID: 20618495.
6. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, Ormerod AD. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. Br J Dermatol. 2005 Aug;153(2):424-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06662.x. PMID: 16086760.
7. Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Olague-Marchan M, Diaz LA, Giudice GJ. Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. J Invest Dermatol. 1997 Oct;109(4):573-9. doi: 10.1111/1523-1747.ep12337492. PMID: 9326393.
8. van Beek N, Lüttmann N, Huebner F, Recke A, Karl I, Schulze FS, Zillikens D, Schmidt E. Correlation of Serum Levels of IgE Autoantibodies Against BP180 With Bullous Pemphigoid Disease Activity. JAMA Dermatol. 2017 Jan 1;153(1):30-38. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.3357. Erratum in: JAMA Dermatol. 2017 Jul 1;153(7):729. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.1860. PMID: 27829102.
9. Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, Hachiya T, Kuroda K, Hashiguchi M, Kawakami T, Ishii N. Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. Br J Dermatol. 2017 Jul;177(1):141-151. doi: 10.1111/bjd.15114. Epub 2017 Apr 12. PMID: 27716903.
10. Akbarialiabad H, Schmidt E, Patsatsi A, Lim YL, Mosam A, Tasanen K, Yamagami J, Daneshpazhooh M, De D, Cardones ARG, Joly P, Murrell DF. Bullous pemphigoid. Nat Rev Dis

Primers. 2025 Feb 20;11(1):12. doi: 10.1038/s41572-025-00595-5. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2025 Mar 3;11(1):16. doi: 10.1038/s41572-025-00605-6. PMID: 39979318.

11. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):320-32. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61140-4. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23237497.
12. Tuusa J, Kokkonen N, Tasanen K. BP180/Collagen XVII: A Molecular View. Int J Mol Sci. 2021 Nov 12;22(22):12233. doi: 10.3390/ijms222212233. PMID: 34830116; PMCID: PMC8623354.
13. Shlomchik MJ. Activating systemic autoimmunity: Bs, Ts, and tolls. Curr Opin Immunol. 2009 Dec;21(6):626-33. doi: 10.1016/j.coi.2009.08.005. Epub 2009 Sep 30. PMID: 19800208; PMCID: PMC2787881.
14. Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Schuler G, Borradori L, Hertl M. Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. J Immunol. 2006 Feb 1;176(3):2015-23. doi: 10.4049/jimmunol.176.3.2015. PMID: 16424234.
15. Arakawa M, Dainichi T, Ishii N, Hamada T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Tsuruta D, Hashimoto T. Lesional Th17 cells and regulatory T cells in bullous pemphigoid. Exp Dermatol. 2011 Dec;20(12):1022-4. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01378.x. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22017210.
16. Romeijn TR, Jonkman MF, Knoppers C, Pas HH, Diercks GF. Complement in bullous pemphigoid: results from a large observational study. Br J Dermatol. 2017 Feb;176(2):517-519. doi: 10.1111/bjd.14822. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27344014.
17. Chiorean RM, Baican A, Mustafa MB, Lischka A, Leucuta DC, Feldrihan V, Hertl M, Sitaru C. Complement-Activating Capacity of Autoantibodies Correlates With Disease Activity in Bullous Pemphigoid Patients. Front Immunol. 2018 Nov 20;9:2687. doi: 10.3389/fimmu.2018.02687. PMID: 30524436; PMCID: PMC6257046.
18. Nelson KC, Zhao M, Schroeder PR, Li N, Wetsel RA, Diaz LA, Liu Z. Role of different pathways of the complement cascade in experimental bullous pemphigoid. J Clin Invest. 2006 Nov;116(11):2892-900. doi: 10.1172/JCI17891. Epub 2006 Oct 5. PMID: 17024247; PMCID: PMC1590266.
19. Lin L, Hwang BJ, Culton DA, Li N, Burette S, Koller BH, Messingham KA, Fairley JA, Lee JJ, Hall RP, An L, Diaz LA, Liu Z. Eosinophils Mediate Tissue Injury in the Autoimmune Skin Disease Bullous Pemphigoid. J Invest Dermatol. 2018 May;138(5):1032-1043. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.031. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29246800; PMCID: PMC7531612.
20. Seppänen AO. Both bullous pemphigoid antigens are expressed in the central nervous system. Br J Dermatol. 2012 Mar;166(3):683-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10641.x. Epub 2011 Dec 14. PMID: 21929533.
21. Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Dec;30(12):2007-2015. doi: 10.1111/jdv.13660. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27599898.
22. Kokkonen N, Herukka SK, Huilaja L, Kokki M, Koivisto AM, Hartikainen P, Remes AM, Tasanen K. Increased Levels of the Bullous Pemphigoid BP180 Autoantibody Are Associated with More

Severe Dementia in Alzheimers Disease. J Invest Dermatol. 2017 Jan;137(1):71-76. doi: 10.1016/j.jid.2016.09.010. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27650606.

23. Kridin K, Cohen AD. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2021 Aug;85(2):501-503. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.048. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30296540.
24. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard MA, Feldmeyer L. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. J Am Acad Dermatol. 2018 Jun;78(6):1090-1096. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.038. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29274348.
25. Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, Iwata H, Yamagami J, Shimizu H. Autoantibody Profile Differentiates between Inflammatory and Noninflammatory Bullous Pemphigoid. J Invest Dermatol. 2016 Nov;136(11):2201-2210. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.622. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27424319.
26. Forssmann U, Stoetzer C, Stephan M, Kruschinski C, Skripuletz T, Schade J, Schmiedl A, Pabst R, Wagner L, Hoffmann T, Kehlen A, Escher SE, Forssmann WG, Elsner J, von Hörsten S. Inhibition of CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances CCL11/eotaxin-mediated recruitment of eosinophils in vivo. J Immunol. 2008 Jul 15;181(2):1120-7. doi: 10.4049/jimmunol.181.2.1120. PMID: 18606664.
27. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/
28. Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Salemme A, Di Zenzo G. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. Biomolecules. 2020 Oct 10;10(10):1432. doi: 10.3390/biom10101432. PMID: 33050407; PMCID: PMC7600534.
29. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013 Jul-Aug;31(4):391-399. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.006. PMID: 23806156.
30. Min MS, Damstetter E, Chen AYY. Autoimmune blistering disorders in the setting of human immunodeficiency virus infection. Int J Womens Dermatol. 2018 Jun 11;4(3):159-165. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.02.002. PMID: 30175218; PMCID: PMC6116819.
31. Löffel FB, Stücker M. Lokalisiertes bullöses Pemphigoid, getriggert durch ein Erysipel [Localized bullous pemphigoid triggered by erysipelas]. Hautarzt. 2016 Oct;67(10):829-832. German. doi: 10.1007/s00105-016-3833-z. PMID: 27341826.
32. Ong E, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999-2011. Arch Dermatol Res. 2014 Jan;306(1):75-80. doi: 10.1007/s00403-013-1399-5. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23912480.
33. He MJ, Wang YJ, Ran DL, Fu DS, He Q, Zhang HY, Mao Y, Zhao PY, Yu JB, Zhang JA. Relationship between bullous pemphigoid and malignancy: A Mendelian randomization study. J Dermatol. 2024 Mar;51(3):403-408. doi: 10.1111/1346-8138.17100. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38212903; PMCID: PMC11483921.

34. Lucariello RJ, Villablanca SE, Mascaró JM Jr, Reichel M. Association between bullous pemphigoid and malignancy: A meta-analysis. Australas J Dermatol. 2018 Nov;59(4):253-260. doi: 10.1111/ajd.12764. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29313891.
35. Kılıç Sayar S, Sun GP, Küçükoğlu R. Comorbidities of bullous pemphigoid: A single-center retrospective case-control study from Turkey. Dermatol Ther. 2021 Sep;34(5):e15031. doi: 10.1111/dth.15031. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34137146.
36. Balestri R, Magnano M, La Placa M, Patrizi A, Angileri L, Tengattini V, Bardazzi F. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. J Dermatol. 2016 Feb;43(2):125-33. doi: 10.1111/1346-8138.13079. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26435381.
37. Piras A, Fionda B, Sanfratello A, DAviero A, Sortino G, Pernice G, Boldrini L, Angileri T, Daidon e A. Bullous pemphigoid and radiotherapy: Case report and literature review update. Dermatol Reports. 2022 Jan 1;14(2):9170. doi: 10.4081/dr.2022.9170. PMID: 35795838; PMCID: PMC9251523.
38. Nguyen T, Kwan JM, Ahmed AR. Relationship between radiation therapy and bullous pemphigoid. Dermatology. 2014;229(2):88-96. doi: 10.1159/000362208. Epub 2014 May 22. PMID: 24861031.
39. Beutner EH, Rhodes EL, Holborow EJ. Autoimmunity in chronic bullous skin diseases. Immunofluorescent demonstration of three types of antibodies to skin in sera of patients with pemphigus, bullous pemphigoid and in other human sera. Clin Exp Immunol. 1967 Mar;2(2):141-51. PMID: 5340134; PMCID: PMC1578830.
40. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL, Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. JAMA. 1967 May 29;200(9):751-6. PMID: 4164640.
41. Huttelmaier J, Benoit S, Goebeler M. Comorbidity in bullous pemphigoid: up-date and clinical implications. Front Immunol. 2023 Jun 29;14:1196999. doi: 10.3389/fimmu.2023.1196999. PMID: 37457698; PMCID: PMC10346857.
42. Ameri P, Cinotti E, Mussap M, Murialdo G, Parodi A, Cozzani E. Association of pemphigus and bullous pemphigoid with thyroid autoimmunity in Caucasian patients. J Am Acad Dermatol. 2013 Apr;68(4):687-689. doi: 10.1016/j.jaad.2012.11.022. PMID: 23522419.
43. Wu PC, Wu CY, Lyu YS, Chang YT, Wu CY. Association between bullous pemphigoid and atopic dermatitis: a population-based case-control study in Taiwan. Arch Dermatol Res. 2023 Apr;315(3):419-427. doi: 10.1007/s00403-022-02372-w. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35834038.
44. Geng RSQ, Sibbald RG. Bullous Pemphigoid: Clinical Aspects and Treatments. Adv Skin Wound Care. 2025 Jul 1;38(6):287-293. doi: 10.1097/ASW.0000000000000309. PMID: 40539681.
45. Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, Yunis JJ, Morton ED, Bhol K, Norman R, Alper CA, Good RA, Ahmed R. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Aug 6;93(16):8569-71. doi: 10.1073/pnas.93.16.8569. PMID: 8710911; PMCID: PMC38713.
46. Hirose M, Schilf P, Benoit S, Eming R, Gläser R, Homey B, Kunz M, Nebel A, Peitsch WK, Pföhler C, Sárdy M, Schreiber S, Zillikens D, Schmidt E, Ibrahim SM; German AIBD Genetic Study Group. Polymorphisms in the mitochondrially encoded ATP synthase 8 gene are associated with

susceptibility to bullous pemphigoid in the German population. Exp Dermatol. 2015 Sep;24(9):715-7. doi: 10.1111/exd.12732. Epub 2015 May 26. PMID: 25941154.

47. Liu X, van Beek N, Cepic A, Andreani NA, Chung CJ, Hermes BM, Yilmaz K, Benoit S, Drenovska K, Gerdes S, Gläser R, Goebeler M, Günther C, von Georg A, Hammers CM, Holtsche MM, Hübner F, Kiritsi D, Schauer F, Linnenmann B, Huilaja L, Tasanen-Määttä K, Vassileva S, Zillikens D, Sadik CD, Schmidt E, Ibrahim S, Baines JF. The gut microbiome in bullous pemphigoid: implications of the gut-skin axis for disease susceptibility. Front Immunol. 2023 Nov 10;14:1212551. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212551. PMID: 38022583; PMCID: PMC10668026.
48. Hu X, Wu Q, Fan Y, Guo F, Li S, Zhang S, Zuo YG. Identification of gut microbiota dysbiosis in bullous pemphigoid under different disease activity. Exp Dermatol. 2023 Dec;32(12):2149-2159. doi: 10.1111/exd.14965. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37909736.
49. Werth VP, Murrell DF, Joly P, Ardeleanu M, Hultsch V. Bullous pemphigoid burden of disease, management and unmet therapeutic needs. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025 Feb;39(2):290-300. doi: 10.1111/jdv.20313. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39297242; PMCID: PMC11760689.
50. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. An Bras Dermatol. 2019 Mar-Apr;94(2):133-146. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199007. Epub 2019 May 9. PMID: 31090818; PMCID: PMC6486083.
51. Meijer JM, Diercks GFH, de Lang EWG, Pas HH, Jonkman MF. Assessment of Diagnostic Strategy for Early Recognition of Bullous and Nonbullous Variants of Pemphigoid. JAMA Dermatol. 2019 Feb 1;155(2):158-165. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4390. PMID: 30624575; PMCID: PMC6439538.
52. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, Hwang CY, Chu SY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. Br J Dermatol. 2011 Sep;165(3):593-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10386.x. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21517800.
53. Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2018 May;78(5):989-995.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.035. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29102490.
54. Abdelhafez MMA, Ahmed KAM, Daud MNBM, Jeffree MS, Kadir F, Baharuddin DMP, Than WW, Hayati F, Tay KX, Helmy E. Pemphigoid Gestationis and adverse pregnancy outcomes: A literature review. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022 May;51(5):102370. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102370. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35385801.
55. Inani K, Meziane M, Bouyahyaoui Y, Mernissi FZ, Sekal M, Harmouch T, Amarti A, Rachade M, Melhouf MA. Le choriocarcinome: une face cachée de la pemphigoïde gestationnelle [Choriocarcinoma: a hidden face of pemphigoid gestationis]. Gynecol Obstet Fertil. 2014 May;42(5):357-9. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2013.11.003. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24411341.
56. Sävervall C, Sand FL, Thomsen SF. Pemphigoid gestationis: current perspectives. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017 Nov 8;10:441-449. doi: 10.2147/CCID.S128144. PMID: 29184427; PMCID: PMC5685197.

57. Genovese G, Derlino F, Cerri A, Moltrasio C, Muratori S, Berti E, Marzano AV. A Systematic Review of Treatment Options and Clinical Outcomes in Pemphigoid Gestationis. Front Med (Lausanne). 2020 Nov 20;7:604945. doi: 10.3389/fmed.2020.604945. PMID: 33330568; PMCID: PMC7717454.
58. Schultz B, Hook K. Bullous Diseases in Children: A Review of Clinical Features and Treatment Options. Paediatr Drugs. 2019 Oct;21(5):345-356. doi: 10.1007/s40272-019-00349-3. PMID: 31506891.
59. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, Feinmesser M, Mimouni D, Adir-Shani A, Zlotkin M, Zvulunov A. Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. J Am Acad Dermatol. 2008 Jan;58(1):41-8. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.010. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17945382.
60. Hübner F, Langan EA, Recke A. Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering. Front Immunol. 2019 Jul 2;10:1389. doi: 10.3389/fimmu. 2019.01389. PMID: 31312198; PMCID: PMC6614382.
61. Machado-Pinto J, McCalmont TH, Golitz LE. Eosinophilic and neutrophilic spongiosis: clues to the diagnosis of immunobullous diseases and other inflammatory disorders. Semin Cutan Med Surg. 1996 Dec;15(4):308-16. doi: 10.1016/s1085-5629(96)80044-7. PMID: 9069598.
62. Im K, Mareninov S, Diaz MFP, Yong WH. An Introduction to Performing Immunofluorescence Staining. Methods Mol Biol. 2019;1897:299-311. doi: 10.1007/978-1-4939-8935-5_26. PMID: 30539454; PMCID: PMC6918834.
63. 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. 2000 Feb;136(2):174-8. doi: 10.1001/archderm.136.2.174. PMID: 10677092.
64. Yayli S, Pelivani N, Beltraminelli H, Wirthmüller U, Beleznay Z, Horn M, Borradori L. Detection of linear IgE deposits in bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid: a useful clue for diagnosis. Br J Dermatol. 2011 Nov;165(5):1133-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10481.x. PMID: 21711326.
65. Bernard P, Venot J, Constant F, Bonnetblanc JM. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 1987 Apr;16(4):879-81. doi: 10.1016/s0190-9622(87)80227-x. PMID: 3553250.
66. Yamashita C, Nakamizo S, Honda Y, Dainichi T, Kabashima K. Combination therapy of prednisolone and i.v. immunoglobulin treatment decreases circulating interleukin-5 and eosinophils in a patient with bullous pemphigoid. J Dermatol. 2017 Jan;44(1):101-102. doi: 10.1111/1346-8138.13435. Epub 2016 May 6. PMID: 27154738.
67. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, Böckle BC, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Cianchini G, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Di Zenzo GM, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Goebeler M, Groves R, Günther C, Horvath B, Hertl M, Hofmann S, Ioannides D, Itzlinger-Monshi B, Jedličková J, Kowalewski C, Kridin K, Lim YL, Marinovic B, Marzano AV, Mascaro JM, Meijer JM, Murrell D, Patsatsi K, Pincelli C, Prost C,

Rappersberger K, Sárdy M, Setterfield J, Shahid M, Sprecher E, Tasanen K, Uzun S, Vassileva S, Vestergaard K, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Schmidt E, Joly P. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Oct;36(10):1689-1704. doi: 10.1111/jdv.18220. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35766904.

68. Hébert V, Bastos S, Drenovska K, Meijer J, Ingen-Housz-Oro S, Bedane C, Lunardon L, Debarbieux S, Jedlickova H, Caux F, Chaby G, DIncan M, Feliciani C, Boula rd C, Schumacher N, Schmidt E, Roussel A, Richard MA, Gottlieb J, Ferranti V, Guérin O, Bénichou J, Joly P; French study group on autoimmune bullous skin diseases, and the autoimmune bullous skin disease task force of the European Academy of Dermatology and Venereology. International multicentre observational study to assess the efficacy and safety of a 0·5 mg kg^{-1} per day starting dose of oral corticosteroids to treat bullous pemphigoid. Br J Dermatol. 2021 Dec;185(6):1232-1239. doi: 10.1111/bjd.20593. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34173243.
69. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, Chalmers JR, Childs M, Walton S, Harman K, Chapman A, Whitham D, Nunn AJ; UK Dermatology Clinical Trials Network BLISTER Study Group. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet. 2017 Apr 22;389(10079):1630-1638. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30560-3. Epub 2017 Mar 6. Erratum in: Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):1948. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32703-4. PMID: 28279484; PMCID: PMC5400809.
70. Micallef, D., & Harman, K. E. (2021, July). Doxycycline in the management of bullous pemphigoid: Real-world data from a specialist Centre. In *BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY*(Vol. 185, pp. 8-9). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS.
71. Jin XX, Wang X, Shan Y, Li SZ, Xu Q, Jin HZ, Zuo YG. Efficacy and safety of tetracyclines for pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2022 Mar;314(2):191-201. doi: 10.1007/s00403-021-02216-z. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33774726.
72. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, Bröcker EB, Zillikens D. The IL-8 release from cultured human keratinocytes, mediated by antibodies to bullous pemphigoid autoantigen 180, is inhibited by dapsone. Clin Exp Immunol. 2001 Apr;124(1):157-62. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01503.x. PMID: 11359455; PMCID: PMC1906024.
73. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31194347.
74. Wee JS, Marinaki A, Smith CH. Life threatening myelotoxicity secondary to azathioprine in a patient with atopic eczema and normal thiopurine methyltransferase activity. BMJ. 2011 Mar 25;342:d1417. doi: 10.1136/bmj.d1417. PMID: 21441287.
75. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology. 2000 May;47(2-3):85-118. doi: 10.1016/s0162-3109(00)00188-0. PMID: 10878285.

76. Singh S, Kirtschig G, Anchan VN, Chi CC, Taghipour K, Boyle RJ, Murrell DF. Interventions for bullous pemphigoid. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Aug 11;8(8):CD002292. doi: 10.1002/14651858.CD002292.pub4. PMID: 37572360; PMCID: PMC10421473.
77. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KA. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. J Allergy Clin Immunol. 2009 Mar;123(3):704-5. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.035. Epub 2009 Jan 18. PMID: 19152970; PMCID: PMC4784096.
78. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. Clin Exp Allergy. 2020 Jan;50(1):5-14. doi: 10.1111/cea.13491. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31505066; PMCID: PMC6930967.
79. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. An Bras Dermatol. 2019 Jul 29;94(3):264-278. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199011. PMID: 31365654; PMCID: PMC6668932.
80. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. J Am Acad Dermatol. 1999 Aug;41(2 Pt 1):266-8. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70061-7. PMID: 10426901.
81. Durdu M, Bozca BC, Enli S, Yazıcı Özgen Z, Yaylı S, Aktan Ş, Mutlu D, Erturan I, Ayvaz Çelik HH, Melikoğlu M, Pala E, Gürsel Ürün Y, Harman M, Şavk E, Işık S, Duygulu Ş, İmren IG, Fettahlıoğlu Karaman B, Kaya Erdoğan H, Kılıç A, Özçelik S, Inan K, Yılmaz MA, Şanlı HE, Kalay Yıldızhan İ, Mülayim MK, Çiçek D, Demir B, Yasak Güner R, Baykal Selçuk L, Gündüz K, Daye M, Borlu M, Solak EO, Dizman D, Güneş B, Ozkur E, Polat M, Eskiocak AH, Uzun S. A multicentre prospective analysis of the incidence of pemphigoid diseases in Turkey. Australas J Dermatol. 2021 Nov;62(4):e496-e503. doi: 10.1111/ajd.13731. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642934.
82. Försti AK, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K. Increasing incidence of bullous pemphigoid in Northern Finland: a retrospective database study in Oulu University Hospital. Br J Dermatol. 2014 Nov;171(5):1223-6. doi: 10.1111/bjd.13189. Epub 2014 Oct 19. PMID: 24934834.
83. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. Int J Dermatol. 2004 Dec;43(12):876-81. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02292.x. PMID: 15569006.
84. Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthi K. Bullous Pemphigoid and Other Pemphigoid Dermatoses. Medicina (Kaunas). 2021 Oct 4;57(10):1061. doi: 10.3390/medicina57101061. PMID: 34684098; PMCID: PMC8539012.
85. Banfield CC, Papadavid E, Frith P, Allen J, Wojnarowska FT. Bullous pemphigoid evolving into cicatricial pemphigoid? Clin Exp Dermatol. 1997 Jan;22(1):30-3. doi: 10.1046/j.1365-2230.1997.d01-234.x. PMID: 9330051.
86. Cao S, Li W, Wang Z, Li H, Huai P, Chu T, Yang B, Sun Y, Xing P, Zhou G, Liu Y, Chen S, Yang Q, Wu M, Shi Z, Liu H, Zhang F. Clinical Outcomes and Prognostic Factors in Bullous Pemphigoid Patients: A 15-Year Review in China. Am J Clin Dermatol. 2025 May;26(3):457-470. doi: 10.1007/s40257-025-00925-z. Epub 2025 Mar 10. PMID: 40059256; PMCID: PMC12085378.

87. Wang Q, Qi R, Li J, Lin F, Han X, Liang X, Sun X, Feng Y, Wang K, Jin C, Xu G, Li T, Chu C. A retrospective study on 464 bullous pemphigoid patients in Northeast China. Chin Med J (Engl). 2022 Apr 5;135(7):875-877. doi: 10.1097/CM9.0000000000001744. PMID: 34608072; PMCID: PMC9276311.
88. Venning VA, Wojnarowska F. Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 1992 Apr;26(4):585-9. doi: 10.1016/0190-9622(92)70085-t. PMID: 1597545.
89. Akay BN, Bodamyalı P, Şanlı H, Akyol A**.** 10-Year Observation of Bullous Pemphigoid Patients. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2010;44(2):61-64. doi:10.4274/turkderm.44.61.
90. Kızılyel O, Elmas ÖF, Bilen H, Metin MS, Akdeniz N, Gündoğdu B, Atasoy M. Bullous pemphigoid in Erzurum: A 10 year retrospective study. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2015;49(1):66-69. doi:10.4274/turkderm.12144.
91. Aşiran Serdar Z, Aktaş Karabay E, Yaşar Ş, Kazaz N. *Clinical features, associated systemic diseases, mortality rates, and treatment protocols in a group of Turkish patients with bullous pemphigoid.* Turkiye Klinikleri J Dermatol. 2018;28(2):44–50. doi:10.5336/dermato.2018-61536.
92. Sánchez-García V, Pérez-Alcaraz L, Belinchón-Romero I, Ramos-Rincón JM. Comorbidities in Patients with Autoimmune Bullous Disorders: Hospital-Based Registry Study. Life (Basel). 2022 Apr 18;12(4):595. doi: 10.3390/life12040595. PMID: 35455086; PMCID: PMC9031095.
93. Milani-Nejad N, Zhang M, Kaffenberger J. The association between bullous pemphigoid and neurological disorders: a systematic review. Eur J Dermatol. 2017 Oct 1;27(5):472-481. doi: 10.1684/ejd.2017.3066. PMID: 28681724.
94. Ständer S, Hammers CM, Vorobyev A, Schmidt E, Hundt JE, Sadik CD, Lange T, Zillikens D, Ludwig RJ, Kridin K. Coexistence of bullous pemphigoid with neuropsychiatric comorbidities is associated with anti-BP230 seropositivity. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Oct;35(10):2067-2073. doi: 10.1111/jdv.17304. Epub 2021 May 21. PMID: 33896070.
95. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. Arch Dermatol. 2010 Nov;146(11):1251-4. doi: 10.1001/archdermatol.2010.322. PMID: 21079062.
96. Yang X, Tao X, Wei P, Xu C, Gao J, Zhou F, Wang Z. Association between bullous pemphigoid and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Hum Hypertens. 2025 Sep;39(9):666-674. doi: 10.1038/s41371-025-01056-y. Epub 2025 Jul 29. PMID: 40731091.
97. Li JH, Zuo YG. The "entanglement" between bullous pemphigoid and diabetes mellitus: a comprehensive review and expert recommendations. Expert Rev Clin Immunol. 2025 Mar;21(3):333-346. doi: 10.1080/1744666X.2024.2428621. Epub 2024 Nov 13. PMID: 39521622.
98. Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF. A Systematic Review of Drug-Induced Pemphigoid. Acta Derm Venereol. 2020 Aug 17;100(15):adv00224. doi: 10.2340/00015555-3457. PMID: 32176310; PMCID: PMC9207627.
99. Yang W, Cai X, Zhang S, Han X, Ji L. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment and the risk of bullous pemphigoid and skin-related adverse events: A systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2021 Mar;37(3):e3391. doi: 10.1002/dmrr.3391. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32741073.

100. Akin G, Avci C, Akarsu S. The Significance of Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Response to Omalizumab Treatment in Patients with Bullous Pemphigoid: A Case Series. Indian J Dermatol. 2024 Jan-Feb;69(1):81-85. doi: 10.4103/ijd.ijd_236_23. Epub 2024 Feb 27. PMID: 38572025; PMCID: PMC10986882.
101. Bernard P, Charneux J. Pemphigoïde bulleuse: revue de la littérature [Bullous pemphigoid: a review]. Ann Dermatol Venereol. 2011 Mar;138(3):173-81. French. doi: 10.1016/j.annder. 2011.01.004. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21397147.
102. DAguanno K, Gabrielli S, Ouchene L, Muntyanu A, Ben-Shoshan M, Zhang X, Iannattone L, Netchiporouk E. Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of Efficacy and Safety. J Cutan Med Surg. 2022 Jul-Aug;26(4):404-413. doi: 10.1177/120347 54221089267. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35379011.
103. Liang S, Cohen J, Soter N. The Use of Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Bullous Pemphigoid. J Drugs Dermatol. 2022 Feb 1;21(2):151-155. doi: 10.36849/jdd.6042. PMID: 35133108.
104. Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. Am J Clin Dermatol. 2009;10(6):383-96. doi: 10.2165/11310740-000000000-00000. PMID: 19824739.
105. Schmidt E, Kraensel R, Goebeler M, Sinkgraven R, Bröcker EB, Rzany B, Zillikens D. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases. Cutis. 2005 Sep;76(3):205-9. PMID: 16268266.
106. Ratnarajah K, Arès S, Kechichian E, Fernandes CL. Combination therapy including dupilumab, omalizumab, and mycophenolate mofetil for refractory bullous pemphigoid. JAAD Case Rep. 2025 Aug 19;65:201-205. doi: 10.1016/j.jdcr.2025.08.001. PMID: 41143232; PMCID: PMC12547818.
107. Ekiz Ö, Bülbül Şen B, Rifaioğlu EN, Şen T, Atik E, Doğramacı AÇ. *Büllöz pemfigoidli hastalarda 3 yıllık gözlem: 29 olgu*. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol. 2013;47(4):205-208. doi:10.4274/turkderm.80664.
108. Wang Y, Mao X, Wang Y, Zeng Y, Liu Y, Jin H, Li L. Relapse of bullous pemphigoid: an update on this stubborn clinical problem. Ann Med. 2018 May;50(3):234-239. doi: 10.1080/07853890. 2018.1443346. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29457514.