

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**BÜLLÖZ PEMFİGOİD HASTALARINDA
IL5-R DÜZEYİ İLE KAŞINTI ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Asiya Hazal TOPALOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Handan BİLEN

ERZURUM-2026



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Asiya Hazal TOPALOĞLU	Sınav tarihi: 22 / 04 / 2026
Anabilim Dalı : Deri ve Zührevi Hastalıklar	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Handan BİLEN 27/11/2024	
Tezin Konusu ve Başlığı : Büllöz Pemfigoid Hastalarında IL5-R Düzeyi İle Kaşıntı Arasındaki İlişki Belirlenme Tarihi :27/12/2024	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☐ Klinik Çalışmalar ☒ Prospektif ☐ Retrospektif ☒ Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ☐ İn vitro (Cansız) Çalışmaları ☐ Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; ☐ Kabulüne
1. Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2. Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Handan BİLEN	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KARACA URAL	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

“Büllöz Pemfigoid Hastalarında IL5-R Düzeyi ile Kaşıntı Arasındaki İlişki” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 27.12.2024 tarihli, 9 No’lu oturumunun 69 No’lu kararı ile Doç. Dr. Handan BİLEN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Asiya Hazal TOPALOĞLU tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLoların DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Büllöz Pemfigoid	4
2.1.1. Tanım ve Tarihsel Gelişim	4
2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.3. Klinik Bulguları ve Hastalık Spektrumu	5
2.1.4. Büllöz Pemfigoidin Klinik Varyantları	6
2.1.5. Hastalığın Aktivitesi ve Alevlenme Dönemleri.....	7
2.2. Büllöz Pemfigoid Patogenezi.....	8
2.2.1. Otoantikorlar ve Hedef Antijenleri.....	8
2.2.2. Kompleman Aktivasyonu	9
2.2.3. Hücresel İmmün Yanıt.....	10
2.2.4. Eozinofillerin Patogenezdaki Rolü.....	11
2.2.5. Sitokin ve Kemokin Yolakları.....	12
2.3. Eozinofiller	13
2.3.1. Eozinofil Biyolojisi ve Gelişimi	13
2.3.2. Eozinofillerin İmmün Sistemdeki Fonksiyonları	14
2.3.3. Doku Hasarı ve İnflamasyondaki Rollerini	15
2.3.4. Büllöz Pemfigoid’de Periferik ve Doku Eozinofilisi	15
2.4. İnterlökin-5	16
2.4.1. IL-5’in Yapısı ve Üretildiği Hücreler.....	16
2.4.2. IL-5’in Biyolojik Fonksiyonları	16
2.4.3. IL-5’in Eozinofil Proliferasyonu ve Aktivasyonu Üzerindeki Etkileri	17

2.4.4. Dermatolojik Hastalıklarda IL-5'in Rolü	18
2.5. Interlökin-5 Reseptörü	18
2.5.1. IL-5R'nin Yapısı ve Alt Birimleri	18
2.5.2. IL-5/IL-5R Sinyal İletim Yolları	19
2.5.3. IL-5R Ekspresyonunun İmmünolojik Önemi	20
2.5.4. Serum IL-5R Düzeyinin Klinik Anlamı	20
2.6. Pruritus	21
2.6.1. Pruritus Tanımı ve Sınıflandırması.....	21
2.6.2. İmmünolojik Pruritus Mekanizmaları	21
2.6.3. Eozinofil-Sinir Sistemi Etkileşimi.....	22
2.6.4. Sitokinlerin Pruritus Patogenezindeki Rolü	22
2.6.5. Büllöz Pemfigoid'de Pruritusun Klinik Önemi	23
2.7. IL-5R ve Pruritus Arasındaki İlişki.....	23
2.7.1. IL-5R Aracılı Eozinofilik İnflamasyon	23
2.7.2. Kaşıntı Şiddeti ile İmmün Aktivite İlişkisi.....	24
2.8. IL-5R'nin Biyomarker Potansiyeli	25
2.8.1. IL-5R'nin Hastalık Şiddeti Belirteci Olarak Kullanımı	25
2.8.2. Alevlenme Dönemlerinde IL-5R'nin Yeri	26
2.9. IL-5R Hedefli Tedaviler.....	26
2.9.1. Anti-IL-5 ve Anti IL-5R Biyolojik Ajanlar	26
2.9.2. Mevcut Endikasyonlar	27
2.9.3. Otoimmün Büllöz Pemfigoid'de Kullanımı	28
2.9.4. Gelecekteki/Yeni Tedavi Yaklaşımları	28
3. MATERYAL METOD.....	30
3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Evreni.....	30
3.2. Çalışma Popülasyonu.....	30
3.2.1. Hasta Grubu.....	30
3.2.2. Kontrol Grubu	31
3.3. Klinik Değerlendirme	31
Hafif ve orta şiddetle kaşıntısı olanlar bir grup (n=12), şiddetli kaşıntısı olanları bir grup (n=19) olarak ayırarak toplam 31 hasta sınıflandırıldı.	32
3.4. Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Toplanması.....	32

3.5. Kan Örneği Alımı	32
3.6. Analitlerin Tayin Yöntemleri.....	33
3.8. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ.....	61
7. KAYNAKLAR.....	63
8. EKLER.....	67
Ek-1: Çalışmada Kullanılan BPDAI Formu	67
Ek-2: Çalışmada Kullanılan BPDAI Pruritus Komponenti ve VAS.....	68



TABLoların DİZİNİ

Tablo 4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri	35
Tablo 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri	35
Tablo 4.3. Hastaların İlaç Kullanımları	35
Tablo 4.4. Eşlik Eden Komorbiditeler	36
Tablo 4.5. Grupların Laboratuvar Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	37
Tablo 4.6. Hastaların IgE, BP180, BP230 ve Kan Eozinofil Düzeyleri	38
Tablo 4.7. Hastaların Doku Eozinofil İnfiltrasyonları ve IL-5 Reseptör Ekspresyon Düzeyleri	39
Tablo 4.8. BPDAI Skoruna Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	40
Tablo 4.9. VAS Skoruna Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	41
Tablo 4.10. BP 180 Test Pozitifliğine Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları	42
Tablo 4.11. BP 230 Test Pozitifliğine Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları	43
Tablo 4.12. Doku Eozinofil İnfiltrasyon Düzeyine Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları	44
Tablo 4.13. Doku IL5R Ekspresyonuna Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları	44
Tablo 4.14. Cinsiyetlerine Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları	45
Tablo 4.15. DM Varlığına Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları	46
Tablo 4.16. Gliptin Türevi İlaç Kullanımına Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları	47
Tablo 4.17. VAS ile Laboratuvar Testleri ve Skorlamalar Arasındaki İlişki	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Grupların IL-5 Düzeylerinin Karşılaştırılması	37
Şekil 4.2. Grupların IL-5R Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	38
Şekil 4.3. (A) Hafif derecede eozinofil içeren inflamatuvar infiltrasyon izlenen subepidermal ayrışma alanı (H&E, 20x). (B) Aynı olguya ait IL-5RA immünohistokimyasal incelemesinde inflamatuvar hücrelerde düşük düzeyde sitoplazmik/membranöz boyanma (20x).....	39
Şekil 4.4. (A) Hematoksilen-eozin boyalı kesitte dermiste ve ayrışma çevresinde orta yoğunlukta eozinofil içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu (H&E, 20x). (B) IL-5RA immünohistokimyasal boyasında inflamatuvar hücrelerde orta şiddette sitoplazmik/membranöz pozitif boyanma(20x)	39
Şekil 4.5. (A) Yoğun eozinofilik inflamatuvar infiltrasyon ile karakterize subepidermal ayrışma alanı (H&E, 20x). (B) IL-5RA immünohistokimyasal incelemesinde inflamatuvar hücrelerde güçlü ve yaygın sitoplazmik/membranöz pozitif boyanma (20x).....	40
Şekil 4.6. VAS'a Göre Sınıflandırılmış Grupların IL-5 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	41
Şekil 4.7. VAS'a Göre Sınıflandırılmış Grupların IL-5R Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	42

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ABSIS	: Otoimmün Büllöz Deri Hastalığı Şiddet Puanı
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
BP	: Büllöz Pemfigoid
BPDAI	: Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi
CCL	: Eotaksin
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
ECP	: Eozinofilik Katyonik Protein
EPO	: Eozinofil Peroksidaz
GM-CSF	: Granülosit-Monosit Koloni Stimülan Faktörünün
HT	: Hipertansiyon
IL-5	: İnterlökin 5
IL-5R	: İl-5 Reseptörü
JAK	: Janus Kinaz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KRY	: Kronik Renal Yetmezlik
MBP	: Majör Bazik Protein
MMP	: Metalloproteinaz
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
VAS	: Vizüel Analog Skala

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişimime yön veren, Bilimsel düşünceyi benimsememde ve çok yönlü bakış açısı kazanmamda katkıları büyük olan, bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU ve tez danışmanım Doç. Dr. Handan BİLEN'e;

Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan, yol arkadaşlığı, samimiyeti, yol göstericiliği ile beni hiç yalnız bırakmayan kıymetli arkadaşım Dr. Asena DOĞAN KAYIKÇI'ya;

Zorlu ve yoğun geçen süreçlerimde sabrı, anlayışı, sevgisi ve desteğiyle bana güç veren kıymetli eşim İhsan TOPALOĞLU'na;

Hayatımın her döneminde bana destek olan ve bugüne gelmemde en büyük pay sahibi olan canım annem Gülnare ÇETİN, canım babam Ahmet ÇETİN ve çok sevgili kardeşlerime;

Mesleki ve kişisel yolculuğumda katkıda bulunan tüm hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve sevdiklerime teşekkürlerimi sunarım.

Asiya Hazal TOPALOĞLU

ERZURUM-2026

ÖZET

Büllöz Pemfigoid Hastalarında IL-5R Düzeyi ile Kaşıntı Arasındaki İlişki

Amaç: BP hastalarında serum IL-5R düzeylerinin hastalık şiddeti ve pruritus ile ilişkisini değerlendirmek ve bu parametrenin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır. Ayrıca IL-5R'nin olası bir tedavi hedefi olup olmadığının ortaya konulması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışma tek merkezli, prospektif ve gözlemsel olarak planlandı. Histopatolojik ve/veya direkt immünofloresan inceleme ile tanısı doğrulanmış, aktif dönemde olan 28 BP hastası ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 28 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastaların hastalık aktivitesi Büllöz Pemfigoid Hastalık Alan İndeksi (Bullous Pemphigoid Disease Area Index, BPDAI) skoru ile belirlendi. Hastalık kaşıntı şiddeti Vizüel Analog Skala (Visual Analog Scale, VAS) kullanılarak değerlendirildi ve hastalar pruritus şiddetine göre gruplandırıldı. Serum IL-5 ve IL-5R düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Ayrıca biyopsi örneklerinde immünohistokimyasal yöntemle IL-5R ekspresyonu değerlendirildi. Elde edilen veriler uygun istatistiksel testler kullanılarak analiz edildi ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: BP hastalarında serum IL-5 ve özellikle IL-5R düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek tespit edildi. (IL-5: $p<0,001$; IL-5R: $p=0,001$). IL-5 ve IL-5R düzeyleri ile pruritus şiddeti arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. VAS skoru arttıkça IL-5 ve IL-5R düzeylerinde istatistiksel anlamlı artış izlendi (her ikisi için $p<0,001$), ayrıca eozinofil ($p=0,023$) ve total IgE ($p=0,002$) düzeyleri ile pozitif ilişki saptandı. Korelasyon analizlerinde VAS ile IL-5 ($r=0,581$; $p=0,001$) ve IL-5R ($r=0,622$; $p<0,001$) arasında orta düzeyde pozitif ilişki bulundu. Doku düzeyinde IL-5R ekspresyonu ve eozinofil infiltrasyonu da hem serum düzeyleri hem de pruritus şiddeti ile paralellik gösterdi ($p<0,001$). Buna karşın BP180/BP230 otoantikor pozitifliği ile IL-5/IL-5R düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi. ($p>0,05$).

Sonuç: Serum IL-5R düzeyleri ile, pruritus ve eozinofilik inflamasyon arasında güçlü bir ilişki tespit edilirken BP hastalık şiddeti ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgular, IL-5R'nin hastalık aktivitesinden bağımsız, semptomatik bir biyobelirteç ve potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelime: Biyobelirteç, Büllöz Pemfigoid, Eozinofilik İnflamasyon, IL-5R, Pruritus

ABSTRACT

The Relationship Between IL-5R Levels and Pruritus in Patients with Bullous Pemphigoid

Objective: To evaluate the relationship between serum IL-5R levels and disease severity and pruritus in patients with bullous pemphigoid, and to investigate the potential usability of this parameter as a biomarker. Additionally, it was aimed to determine whether IL-5R could serve as a potential therapeutic target.

Methods: The study was designed as a single-center, prospective, observational study. Twenty-eight patients with active bullous pemphigoid (BP), diagnosed by histopathological and/or direct immunofluorescence examination, and 28 age- and sex-matched healthy controls were included in the study. Disease activity was assessed using the Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI). Pruritus severity was evaluated using the Visual Analog Scale (VAS), and patients were grouped according to pruritus severity. Serum IL-5 and IL-5R levels were measured by ELISA. In addition, IL-5R expression in biopsy specimens was evaluated using immunohistochemical methods. The obtained data were analyzed using appropriate statistical tests, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Result: Serum IL-5 and particularly IL-5R levels were found to be significantly higher in BP patients compared to the control group (IL-5: $p < 0.001$; IL-5R: $p = 0.001$). A statistically significant relationship was detected between IL-5 and IL-5R levels and pruritus severity. As VAS scores increased, significant increases in IL-5 and IL-5R levels were observed ($p < 0.001$ for both). In addition, positive correlations were found with eosinophil levels ($p = 0.023$) and total IgE levels ($p = 0.002$). Correlation analyses revealed moderate positive correlations between VAS scores and IL-5 ($r = 0.581$; $p = 0.001$) as well as IL-5R ($r = 0.622$; $p < 0.001$). Tissue IL-5R expression and eosinophilic infiltration were also found to parallel both serum levels and pruritus severity ($p < 0.001$). In contrast, no statistically significant association was detected between BP180/BP230 autoantibody positivity and IL-5/IL-5R levels ($p > 0.05$).

Conclusion: While a strong association was detected between serum IL-5R levels, pruritus, and eosinophilic inflammation, no significant relationship was found with BP disease severity. These findings suggest that IL-5R may serve as a symptomatic biomarker and a potential therapeutic target independent of overall disease activity.

Keywords: Biomarker, Bullous Pemphigoid, Eosinophilic Inflammation, IL-5R, Pruritus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Büllöz pemfigoid (BP), erişkin ve ileri yaş popülasyonda en sık görülen otoimmün subepidermal büllöz dermatozdur. Hemidesmozomal yapısal proteinlere karşı gelişen otoantikorlarla karakterizedir. Hastalığın temel hedef antijenleri BP180 (tip XVII kollajen) ve BP230 olup, bu antijenlere karşı gelişen IgG otoantikorları dermoepidermal bileşkede ayrışmaya yol açarak subepidermal bül oluşumuna neden olmaktadır (1, 2). Klinik olarak gergin büller, ürtikeryal plaklar ve belirgin kaşıntı ile seyreden BP, yalnızca morfolojik lezyonlarıyla değil, aynı zamanda şiddetli pruritus nedeniyle hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkileyen inflamatuvar bir hastalık spektrumu içerisinde değerlendirilmektedir (3).

Son yıllarda epidemiyolojik veriler BP insidansında belirgin artış olduğunu göstermektedir. Bu artışın yaşlanan nüfus, eşlik eden nörolojik hastalıklar ve ilaç maruziyetleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4). Bununla birlikte, hastalığın klinik şiddetini ve alevlenme dönemlerini öngörebilecek güvenilir biyobelirteçlere olan ihtiyaç devam etmektedir. BP’de anti-BP180 antikor düzeyleri hastalık aktivitesi ile kısmen ilişkili bulunmuş olsa da inflamatuvar yanıtın tüm bileşenlerini yansıtan özgül bir belirteç henüz tanımlanamamıştır (2).

BP patogenezinde humoral yanıtın yanı sıra kompleman aktivasyonu ve hücrel immün mekanizmalar önemli rol oynamaktadır. Özellikle eozinofiller hem periferik kanda hem de lezyonlu deride artmış olarak saptanmakta ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebilmektedir (3). Eozinofillerin dermoepidermal bileşkede birikimi, proteolitik enzim salınımı ve proinflamatuvar mediatör üretimi yoluyla doku hasarına katkı sağladığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra eozinofillerin sinir lifleriyle etkileşimi ve kaşıntı mediatörlerini artırıcı etkileri, BP’de pruritus patogenezinde merkezi bir rol oynayabileceklerini düşündürmektedir (1).

Eozinofil biyolojisinin temel düzenleyicilerinden biri interlökin-5 (IL-5)’tir. IL-5, başlıca Th2 hücreleri tarafından üretilen ve eozinofil proliferasyonu, farklılaşması, aktivasyonu ve yaşam süresinin uzamasında kritik rol oynayan bir sitokindir. IL-5 etkisini özgül reseptörü olan IL-5 reseptörü (IL-5R) aracılığıyla göstermektedir. IL-5R, α zinciri ve ortak β zincirinden oluşan heterodimerik bir

reseptör kompleksidir ve özellikle eozinofiller üzerinde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. IL-5/IL-5R sinyalizasyonu, eozinofillerin inflamasyon bölgesine göçünü artırmakta ve efektör fonksiyonlarını güçlendirmektedir (5).

Dermatolojik hastalıklarda Th2 ağırlıklı inflamasyon ve eozinofilik yanıtın rolü giderek daha ayrıntılı biçimde ortaya konulmaktadır. Özellikle atopik dermatitte Th2 sitokin profili baskın olup IL-5 aracılı eozinofil aktivasyonunun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6, 7). Benzer şekilde kronik spontan ürtiker olgularında da eozinofil aktivasyonu ve Th2 ilişkili sitokinlerin artışı gösterilmiş olup, bu inflamatuvar yanıtın klinik aktivite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (8). Bu bulgular, IL-5/IL-5R ekseninin yalnızca inflamatuvar sürecin bir parçası değil, aynı zamanda hastalık aktivitesini yansıtmaya potansiyeline sahip bir immünolojik gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Büllöz pemfigoidde belirgin periferik ve doku eozinofilisi varlığı dikkate alındığında, IL-5/IL-5R yolunun bu hastalıkta da klinik anlam taşıyabileceği öngörülebilir (2).

Pruritus, büllöz pemfigoidin en erken ve en rahatsız edici semptomlarından biri olup bazı olgularda bül gelişiminden önce ortaya çıkabilmektedir (1). Kaşıntı patogenezinde immün hücreler ile periferik sinir sistemi arasındaki etkileşim önemli rol oynamaktadır. Eozinofiller tarafından salınan majör bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP) ve çeşitli sitokinlerin sinir uçlarını duyarlılaştırarak nöroinflamatuvar yanıtı artırabildiği gösterilmiştir (7). Bu mekanizmalar, eozinofilik inflamasyonun derecesini yansıtan parametrelerin pruritus şiddeti ile ilişkili olabileceği hipotezini biyolojik açıdan desteklemektedir.

Bu bağlamda inflamatuvar yanıtın nicel olarak değerlendirilmesine olanak sağlayabilecek moleküler göstergelerin belirlenmesi, BP patogenezinin daha iyi anlaşılması açısından önem taşımaktadır (2, 9). Eozinofil aktivasyonunun yalnız hücrel infiltrasyon ile değil, aynı zamanda sitokin-reseptör eksenleri aracılığıyla düzenlendiği bilinmektedir (5, 9). IL-5'in biyolojik etkilerinin büyük ölçüde IL-5R aracılığıyla gerçekleşmesi ve bu reseptörün özellikle eozinofiller üzerinde yüksek düzeyde eksprese edilmesi, IL-5R'nin eozinofilik inflamatuvar yanıtın fonksiyonel bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (5, 10).

Deneysel ve klinik çalışmalarda IL-5/IL-5R sinyalizasyonunun eozinofil proliferasyonu, kemotaksisi ve yaşam süresinin uzaması üzerinde belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir (5, 10). Bu nedenle dolaşımdaki IL-5R düzeylerinin değerlendirilmesi yalnızca eozinofil sayısındaki değişimleri değil, aynı zamanda eozinofil aktivasyonunun derecesini de dolaylı olarak yansıtabilir. Özellikle eozinofilik inflamasyonun belirgin olduğu dermatolojik hastalıklarda sitokin ve reseptör düzeylerinin ölçülmesi hastalık aktivitesini izlemeye yönelik potansiyel biyobelirteçlerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (6, 7). Bullöz pemfigoidde belirgin periferik ve doku eozinofilisi ile yoğun pruritus varlığı dikkate alındığında, IL-5R düzeylerinin inflamatuvar yük ve semptom şiddeti ile ilişkili olabileceği öngörülebilir (1, 3, 11). Bu nedenle IL-5R'nin serum düzeylerinin değerlendirilmesi, BP'de hastalık aktivitesinin ve klinik semptomların daha objektif biçimde izlenmesine katkı sağlayabilecek potansiyel bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın temel amacı, serum IL-5R konsantrasyonunun BP hastalığının klinik şiddeti ile ilişkisini araştırmaktır. Bunun yanı sıra, IL-5R düzeylerinin hastalığın alevlenme dönemlerinden önce artış gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi ve olası bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi hedeflenmektedir. Ayrıca serum IL-5R düzeyi ile kaşıntı şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konulması, BP'de pruritus patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanması durumunda, IL-5R'nin yalnızca hastalık aktivitesini yansıtan bir biyobelirteç değil, aynı zamanda tedavi hedefi olarak da değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Özellikle mevcut tedavilere dirençli BP olgularında anti-IL-5 veya anti-IL-5R biyolojik ajanların potansiyel rolü açısından elde edilecek verilerin literatüre katkı sunması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Büllöz Pemfigoid

2.1.1. Tanım ve Tarihsel Gelişim

BP, dermoepidermal bileşkenin yapısal bileşenlerine karşı gelişen otoantikorlarla karakterize, subepidermal bül oluşumu ile seyreden otoimmün bir büllöz dermatozdur. Hastalığın başlıca hedef antijenleri hemidesmozomal kompleksin temel proteinleri olan BP180 (tip XVII kollajen) ve BP230'dur. Bu antijenlere karşı gelişen otoantikorlar dermoepidermal adezyonun bozulmasına yol açarak epidermisin dermisten ayrılması ile sonuçlanan subepidermal ayrışmayı tetikler. Klinik olarak en sık ileri yaş grubunda görülür ve gergin büller, ürtikeryal plaklar ile belirgin pruritus ile karakterizedir (1, 3).

BP ilk kez 1953 yılında Walter Lever tarafından pemfigus vulgaristen ayrı bir klinikopatolojik antite olarak tanımlanmıştır. Lever, histopatolojik incelemede intraepidermal akantoliz yerine subepidermal ayrışma saptamış ve bu bulgunun hastalığın ayırt edici özelliği olduğunu bildirmiştir. İmmünfloresan tekniklerin gelişmesiyle birlikte 1960'lı yıllarda dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve C3 birikimi gösterilmiş, böylece hastalığın otoimmün doğası netleşmiştir (12).

Moleküler düzeyde hedef antijenlerin tanımlanması 1980'li ve 1990'lı yıllarda gerçekleşmiştir. Özellikle BP180'in immünodominant NC16A bölgesinin otoantikor yanıtında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu gelişmeler, BP'nin antijen-spesifik bir otoimmün hastalık olarak tanımlanmasına katkı sağlamış ve serolojik tanıda kullanılan ELISA temelli testlerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Özellikle anti-BP180 otoantikorlarının hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunun gösterilmesi, serolojik izlemin klinik pratikteki önemini ortaya koymuştur (1, 13).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

BP, erişkin yaş grubunda en sık görülen otoimmün subepidermal büllöz hastalıktır. Son yıllarda hastalığın insidansında belirgin bir artış olduğu bildirilmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarında yıllık insidansın yaklaşık 2-22 olgu/milyon arasında değiştiği, ancak ileri yaş gruplarında bu oranın

anlamli şekilde yükseldiği gösterilmektedir. Özellikle 80 yaş üzerindeki bireylerde hastalığın görölme sıklığının belirgin şekilde arttığı bildirilmektedir (1, 4).

BP'nin tipik olarak ileri yaş hastalığı olduğu ve ortalama tanı yaşının 75-80 yıl arasındadır. Cinsiyet dağılımının çalışmalara göre değişkenlik gösterebildiği ancak çoğu seride kadın predominansının biraz daha baskın olduğu rapor edilmektedir. Yaşam süresinin uzaması ve yaşlı popölasyon oranındaki artışın hastalık insidansındaki yükselişe katkıda bulunan önemli demografik faktörler olduğu düşünölmektedir (1, 4).

Nörolojik hastalıklar BP ile en güçlü ilişkili komorbiditeler arasında yer almaktadır. Demans, Parkinson hastalığı ve serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsünün BP gelişim riskini artırdığı popölasyon temelli çalışmalarda gösterilmektedir. Bu ilişkinin, hemidesmozomal antijenlerin santral sinir sisteminde de eksprese edilmesi ve olası çapraz immün yanıt mekanizmaları ile ilişkili olabileceği ileri sürölmektedir (1, 14).

İlaç maruziyeti de önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Özellikle dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri ile BP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gösterilmektedir. Diyabetes Mellitus (DM) tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda bu ilaçları kullanan bireylerde BP riskinin arttığı bildirilmektedir. Bunun dışında bazı diüretiklerin ve nörolojik ilaçların da potansiyel tetikleyiciler arasında yer aldığı belirtilmektedir (1, 15).

Malignite ile BP arasındaki ilişkinin ise kesin olmadığı bildirilmektedir. Mevcut veriler BP'nin güçlü bir paraneoplastik dermatoz olduğunu desteklememekte, bildirilen ilişkilerin çoğu ileri yaş popölasyonunda malignite sıklığının yüksek olması ile açıklanmaktadır (4).

2.1.3. Klinik Bulguları ve Hastalık Spektrumu

BP, klinik olarak en sık eritemli veya ürtikeryal zemin üzerinde gelişen gergin (tens) büller ile karakterizedir. Subepidermal ayrışma nedeniyle büller genellikle sağlam kalır ve kolay rüptüre olmaz. Lezyonlar çoğunlukla gövde ve fleksural alanlarda yerleşim gösterir ve özellikle ekstremitelerin fleksör yüzleri sık tutulur. Mukozal tutulum klasik BP'de nadirdir ve çoğunlukla sınırlı düzeydedir (1).

BP'nin klinik spektrumu yalnızca tipik büllöz lezyonlarla sınırlı değildir. Hastalık sıklıkla prodromal veya non-büllöz bir dönem ile başlayabilir. Bu dönemde ekzematöz ya da ürtiker benzeri plaklar, papüler lezyonlar veya belirgin pruritus görülebilir. Non-büllöz form özellikle yaşlı hastalarda kronik prurigo, atopik dermatit veya ürtiker gibi diğer pruritik dermatozları taklit edebildiğinden tanıda gecikmeye neden olabilmektedir (16).

Pruritus BP'nin en erken ve en belirgin semptomlarından biridir. Bazı hastalarda uzun süre yalnızca şiddetli kaşıntı ile seyreden non-büllöz bir dönem gözlenebilir. Klinik tablo zamanla tipik büllöz faza ilerleyebilmekle birlikte bazı hastalarda non-büllöz fenotip baskın kalabilmektedir (1, 16).

Bu bulgular BP'nin yalnızca bül oluşumu ile sınırlı bir hastalık olmadığını, farklı klinik fenotipler gösterebilen geniş bir hastalık spektrumuna sahip olduğunu ortaya koymaktadır (1).

2.1.4. Büllöz Pemfigoidin Klinik Varyantları

BP'nin klinik olarak heterojen bir hastalıktır ve klasik gergin büllerle seyreden formun dışında çeşitli atipik varyantlar tanımlanmıştır. Bu varyantlar farklı inflamatuvar veya pruritik dermatozları taklit edebildiğinden tanısal güçlük oluşturabilmektedir (1, 3).

Lokalize BP, hastalığın sınırlı bir anatomik bölgede ortaya çıkması ile karakterizedir. En sık alt ekstremitelerde, özellikle pretibial bölgede veya travma ve radyoterapi uygulanmış alanlarda geliştiği bildirilmektedir. Bazı olgularda zaman içerisinde jeneralize forma ilerleyebilmekle birlikte uzun süre lokalize kalabilmektedir (1).

Non-büllöz (prodromal) BP, belirgin bül oluşumu olmaksızın şiddetli pruritus, ürtikeryal plaklar, ekzematöz lezyonlar veya papüler döküntüler ile seyredebilir. Bu form özellikle yaşlı hastalarda kronik prurigo, atopik dermatit veya kronik ürtiker ile karışabildiğinden tanı gecikebilmektedir (16).

Nodüler (prurigo benzeri) BP, kronik kaşıntılı nodüller ile karakterizedir ve klinik olarak prurigo nodularisi taklit edebilir. Bu olgularda klasik tens büller minimal

düzeyde olabilir veya hiç görülmeyebilir. Tanının doğrulanmasında immünofloresan inceleme ve serolojik testler önem taşımaktadır (1).

İlaç ilişkili BP, özellikle son yıllarda daha sık bildirilmektedir. DPP-4 inhibitörleri ile ilişkili olgularda klinik fenotipin daha az inflamatuvar olabildiği ve bazı hastalarda non-büllöz görünümün baskın olabileceği ifade edilmektedir(15).

Sonuç olarak BP yalnızca klasik büllöz formdan ibaret değildir; lokalize, non-büllöz, nodüler ve ilaç ilişkili varyantları içeren geniş bir klinik spektrum gösterebilir (1, 3).

2.1.5. Hastalığın Aktivitesi ve Alevlenme Dönemleri

BP, kronik seyirli bir hastalık olup remisyon ve alevlenme dönemleri ile karakterizedir. Klinik aktivite genellikle yeni bül oluşumu, mevcut lezyonların yaygınlığı, inflamatuvar plakların belirginliği ve pruritus şiddeti üzerinden değerlendirilmektedir. Hastalık şiddetinin yalnızca bül sayısı ile değil, inflamatuvar aktivite ve kaşıntı düzeyi ile birlikte ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır (1).

Hastalık aktivitesinin objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen en yaygın skorlama sistemi Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi (Bullous Pemphigoid Disease Area Index, BPDAI)'dir. Bu sistemde büllöz lezyonlar ile eritemli/ürtiker benzeri inflamatuvar lezyonlar ayrı başlıklarda puanlanmakta ve toplam hastalık aktivitesi bu parametreler üzerinden hesaplanmaktadır. Ayrıca pruritus şiddetinin görsel analog skala benzeri yöntemlerle değerlendirilmesi hastalık yükünün izlenmesine katkı sağlamaktadır (17).

BPDAI ölçeği hastalığın farklı klinik yönlerini kapsamlı biçimde değerlendirebilmek için dört ana bileşenden oluşur. Bunlar deri aktivitesi, mukoza aktivitesi, subjektif kaşıntı (pruritus) ve hasar skorlarıdır. Deri aktivitesi bileşeni, bül ve erozyonların sayısı ile vücuttaki yaygınlığını ölçerek aktif hastalık yükünü ortaya koyar. Mukoza aktivitesi, ağız içi başta olmak üzere mukozal tutulumun derecesini değerlendirir. Pruritus bileşeni, hastanın subjektif olarak hissettiği kaşıntı şiddetini genellikle 0-10 arasında değişen Vizüel Analog Skala (VAS) ile ölçer. Hasar skorları ise hastalığın bıraktığı kalıcı değişiklikleri (hiperpigmentasyon, atrofi gibi) değerlendirilerek aktif hastalık ile sekellerin ayrımını yapmaya olanak sağlar (18).

BPDAI özellikle deri aktivite puanı üzerinden hastalık şiddetinin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Buna göre <20 puan hafif, $\geq 20 - < 57$ puan orta ve ≥ 57 puan şiddetli hastalık olarak değerlendirilmektedir. Bazı çalışmalarda ise farklı eşik değerler veya medyan temelli sınıflamalar da kullanılabilmektedir. Klinik pratikte BPDAI'nin en önemli avantajı, hastalık yaygınlığını sayısal olarak ortaya koyması ve tedaviye yanıtın zaman içindeki değişimini objektif biçimde izlemeye olanak sağlamasıdır. Ayrıca klinik araştırmalarda yeni tedavi yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırmak ve standart bir değerlendirme zemini oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, BPDAI daha çok morfolojik hastalık yükünü yansıttığından, inflamatuvar aktivite veya pruritus gibi semptomatik parametrelerle her zaman tam uyum göstermeyebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (18).

Serolojik parametrelerin de hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Özellikle anti-BP180 (NC16A) IgG düzeylerinin klinik aktivite ile paralellik gösterebildiği ve tedavi sürecinde izlenebildiği ifade edilmektedir. Bazı çalışmalarda yüksek başlangıç anti-BP180 düzeylerinin ilerleyen dönemde relaps riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (19).

Alevlenme dönemleri genellikle yeni bül oluşumunun artışı, inflamatuvar plakların belirginleşmesi ve pruritus şiddetinde artış ile karakterizedir. Tedavi dozunun azaltılması veya kesilmesi, enfeksiyonlar ve bazı hastaya özgü faktörlerin relapsı tetikleyebileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte klinik seyir hastalar arasında heterojenlik gösterebilmekte ve serolojik yanıt ile klinik tablo her zaman tam paralellik göstermeyebilmektedir (1).

2.2. Büllöz Pemfigoid Patogenezi

2.2.1. Otoantikorlar ve Hedef Antijenleri

BP'nin, bazal membranda yer alan hemidesmozomal yapılara karşı gelişen otoantikorların tetiklediği bir otoimmün büllöz hastalık olduğu kabul edilmektedir. Otoimmün yanıtın başlıca hedefinin tip XVII kollajen (COL17/BP180) olduğu ve patojenik epitopların özellikle BP180'in ekstrasellüler non-kollajenöz 16A (NC16A) bölgesinde kümелendiği bildirilmektedir. Bu bölgeye bağlanan otoantikorların dermoepidermal bileşkede immün kompleks oluşumunu başlattığı ve inflamatuvar kaskatın aktivasyonuna zemin hazırladığı ifade edilmektedir (13).

BP’de yalnızca total IgG varlığının değil, IgG alt sınıf dağılımının da patogeneze açısından önem taşıdığı bildirilmektedir. Dermoepidermal bileşkede baskın IgG alt sınıfının sıklıkla IgG4 olduğu, bunun yanında IgG1 alt sınıfının da anlamlı düzeyde saptanabildiği gösterilmektedir. IgG1’in kompleman aktivasyon kapasitesi yüksekken IgG4’ün daha zayıf kompleman aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve bu durumun hastalık mekanizmalarının heterojenliğini yansıttığı değerlendirilmektedir (20).

BP180’in NC16A bölgesine karşı gelişen IgG4 ve IgE yanıtının klinik aktivite ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Serum IgG4 ve IgE anti-BP180 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebildiği ve düzeylerindeki azalmanın klinik remisyon ile paralellik gösterebildiği ifade edilmektedir. Bu bulgular, BP patogenezinde IgG aracılı mekanizmaların yanı sıra IgE ilişkili inflamatuvar yanıtların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (21, 22).

Bu veriler doğrultusunda BP’nin patogenezinin yalnızca adezyon moleküllerine karşı gelişen otoantikor bağlanmasından ibaret olmadığı, immünoglobulin alt sınıf dağılımı ve IgE ilişkili inflamatuvar mekanizmaların da sürece katkıda bulunduğu kompleks bir otoimmün süreç olduğu değerlendirilmektedir (13, 20-22).

2.2.2. Kompleman Aktivasyonu

Otoantikorların dermoepidermal bileşkeye bağlanmasını takiben kompleman sisteminin aktive edildiği ve inflamatuvar yanıtın amplifikasyonunda kritik rol oynadığı bildirilmektedir. Antijen-antikor komplekslerinin özellikle klasik kompleman yolunu tetiklediği ve C1q bağlanması ile başlayan kaskatın C3 aktivasyonu üzerinden ilerlediği belirtilmektedir. Dermoepidermal bileşkede lineer C3 birikiminin, BP’nin immünopatolojik tanısında karakteristik bir bulgu olarak kabul edildiği ifade edilmektedir (23).

Deneyssel pasif transfer modellerinde, BP180’e karşı geliştirilen otoantikorların kompleman varlığında subepidermal bül oluşumunu indüklediği, kompleman eksikliğinde ise doku hasarının belirgin şekilde azaldığı gösterilmektedir. Bu bulguların, kompleman aktivasyonunun yalnızca eşlik eden bir fenomen değil,

doğrudan patojenik sürecin temel bileşenlerinden biri olduğunu desteklediği bildirilmektedir (24).

Kompleman aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan C3a ve C5a gibi anafilatoksinlerin, nötrofiller ve eozinofiller başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin bölgeye kemotaksisini artırdığı ifade edilmektedir. C5a'nın güçlü bir kemotaktik faktör olarak lökosit infiltrasyonunu artırdığı ve inflamatuvar yanıtın derinleşmesine katkı sağladığı belirtilmektedir. Bu hücrel infiltrasyonun, proteaz salınımı ve matriks yıkımı yoluyla dermoepidermal ayrışmayı kolaylaştırdığı bildirilmektedir (23).

Son yıllarda, kompleman bağımlı mekanizmaların yanı sıra komplemandan bağımsız yolların da hastalık patogeneze katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte, güncel derlemelerde komplemanın otoantikor sinyalini hücrel efektör yanıtına dönüştüren temel ara mekanizma olduğu vurgulanmaktadır. Kompleman aktivasyonunun, otoantikor bağlanması ile başlayan immün sürecin inflamatuvar hücrel faza geçişinde köprü işlevi gördüğü belirtilmektedir (23).

Bu bağlamda kompleman sisteminin, otoantikor yanıtı ile eozinofilik inflamasyon arasındaki bağlantının kurulmasında merkezi rol oynadığı ve patogeneze zincirinin erken ve belirleyici basamaklarından biri olarak değerlendirildiği ifade edilmektedir (23, 24).

2.2.3. Hücrel İmmün Yanıt

Kompleman aktivasyonu ve anafilatoksinlerin (özellikle C3a ve C5a) oluşumunu takiben lezyon alanına nötrofiller, eozinofiller ve mast hücreleri gibi efektör hücrelerin göç ettiği bildirilmektedir. Bu hücrel infiltrasyonun otoantikor bağlanmasını takiben gelişen inflamatuvar yanıtın amplifikasyonunda önemli rol oynadığı ifade edilmektedir (13, 23).

Nötrofiller ve eozinofiller tarafından salınan proteazlar, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve reaktif oksijen türleri bazal membran zonunda yapısal zayıflamaya yol açabilmektedir. Özellikle eozinofillerden salınan proteolitik enzimlerin BP180'in ekstrasellüler bölümünü hedefleyerek dermoepidermal adezyonu bozduğu ve subepidermal ayrışmayı kolaylaştırdığı bildirilmektedir (13, 25).

BP lezyonlarında eozinofillerin hem dermal infiltratta hem de bül sıvısında belirgin şekilde saptandığı gösterilmektedir. Eozinofil kemotaksisinin IL-5, eotaksin (CCL11) ve diğer Th2 ilişkili sitokinler tarafından düzenlendiği ve bu sitokin ortamının inflamatuvar yanıtın devamlılığını desteklediği belirtilmektedir (26, 27).

Mast hücre aktivasyonunun erken inflamatuvar fazda rol oynadığı ve salınan mediyatörlerin vasküler permeabilityi artırarak inflamatuvar hücre infiltrasyonunu kolaylaştırdığı bildirilmektedir (13).

Hücrel immün yanıtın yalnızca doğal bağışıklık hücreleri ile sınırlı olmadığı, aynı zamanda CD4⁺ T hücrelerinin de patogeneze rol oynadığı ifade edilmektedir. Özellikle Th2 ağırlıklı yanıtın otoantikor üretimini desteklediği ve B hücre aktivasyonunun sürdürülmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (13, 28).

Bu bulgular BP patogenezinin, otoantikor bağlanması ile başlayan ve kompleman aktivasyonu üzerinden hücrel efektör faza ilerleyen dinamik bir inflamatuvar süreç olduğunu göstermektedir (23, 27).

2.2.4. Eozinofillerin Patogeneze Rolü

BP'nin klinik ve histopatolojik ayırt edici özelliklerinden birinin, lezyon alanlarında belirgin eozinofilik infiltrasyon olduğu bildirilmektedir. Hastaların önemli bir kısmında periferik eozinofili saptandığı ve bu durumun klinik inflamatuvar fenotip ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir. Eozinofillerin hem dermal infiltratta hem de bül sıvısında yüksek yoğunlukta bulunduğu gösterilmektedir (13, 29).

Eozinofillerin saldıkları granül proteinleri (MBP, ECP), Reaktif oksijen ürünleri (ROS) ve matriks yıkıcı enzimler aracılığıyla doku hasarını artırabildiği bildirilmektedir. Özellikle bül oluşum alanında eozinofiller tarafından üretilen 92-kD gelatinaz (MMP-9) benzeri enzimlerin BP180'in ekstrasellüler bölümünü parçalayabildiği gösterilmektedir. Bu bulgunun, eozinofillerin yalnızca eşlik eden inflamatuvar hücreler olmadığı ve doğrudan dermoepidermal ayrışmayı kolaylaştıran efektör hücrelerden biri olabileceğini desteklediği belirtilmektedir (25).

Eozinofilik yanıtın sürdürülmesinde Th2 ağırlıklı sitokin ortamının belirleyici rol oynadığı ifade edilmektedir. Özellikle IL-5'in eozinofil proliferasyonu, diferansiyasyonu, aktivasyonu ve yaşam süresinin uzatılmasında temel sitokin olduğu

bildirilmektedir. BP lezyonlarında ve bül sıvısında IL-5 düzeylerinin artmış olduğu ve CCL11 gibi kemokinlerle birlikte eozinofil kemotaksisini güçlendirdiği gösterilmektedir (26, 27).

IgG ve IgE pasif transfer modellerinde, kompleman aktivasyonu ile birlikte mast hücresi degranülasyonu ve nötrofil/eozinofil infiltrasyonunun eş zamanlı olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu deneysel verilerin, eozinofilik inflamasyonun patogeneze zincirinin ileri basamaklarında amplifikasyon rolü üstlendiğini gösterdiği ifade edilmektedir (13).

Son yıllarda eozinofillerin yalnızca doku hasarı oluşturmadığı, aynı zamanda IL-31 gibi pruritogenik sitokinlerin önemli kaynaklarından biri olduğu bildirilmektedir. Bu durumun, BP’de kaşıntı şiddeti ile eozinofilik inflamasyon arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği belirtilmektedir. Böylece eozinofillerin hem yapısal ayrışma hem de klinik semptom yükü üzerinde belirleyici rol oynadığı değerlendirilmektedir (30).

Bu veriler doğrultusunda BP patogenezinde eozinofillerin, otoantikor ve kompleman aktivasyonu ile başlatılan sürecin kritik efektör basamağını oluşturduğu, IL-5 ekseninin ise bu hücrel yanıtın sürekliliğinde merkezi rol oynadığı ifade edilmektedir (13, 27).

2.2.5. Sitokin ve Kemokin Yolakları

BP patogenezinde otoantikor bağlanması ve kompleman aktivasyonu ile başlatılan inflamatuvar sürecin sitokin ve kemokin ağları aracılığıyla amplifiye edildiği bildirilmektedir. Bu ağ, hem efektör hücrelerin lezyon alanına göçünü artırmakta hem de hücrel aktivasyonu güçlendirerek doku hasarını derinleştirmektedir (28).

BP’de Th2 ağırlıklı inflamatuvar profilin özellikle eozinofilik yanıtın devamlılığında önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Bu bağlamda IL-5’in eozinofillerin proliferasyonu, diferansiyasyonu ve yaşam süresinin uzatılmasında temel düzenleyici sitokin olduğu bildirilmektedir. Eozinofil kemotaksisini yöneten başlıca kemokinlerden biri olan CCL11 (eotaksin) ile birlikte IL-5’in lezyonel eozinofil birikimini artırdığı gösterilmiştir (27, 31).

Eozinofil migrasyonunda CCL11'in yanı sıra CCL26 (eotaksin-3) ekseninin de rol oynadığı ve BP lezyonlarında bu kemokinlerin ekspresyonunun arttığı bildirilmektedir. Bu durumun, eozinofilik infiltrasyonun belirli kemotaktik mekanizmalarla yönlendirilen organize bir inflamatuvar süreç olduğunu düşündürdüğü ifade edilmektedir (26).

BP serumunda ve bül sıvısında IL-5, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinler ile CCL11 ve CCL26 gibi kemokinlerin artmış düzeylerde saptandığı bildirilmektedir. Bu veriler BP patogenezinde çoklu sitokin ağlarının birlikte rol oynadığını göstermektedir (32).

BP'de yoğun pruritusun immünolojik bileşenlerinden biri olarak IL-31'in öne çıktığı bildirilmektedir. Bül sıvısında IL-31 düzeylerinin yüksek olduğu ve IL-31 pozitif hücrelerin önemli kısmının eozinofillerden oluştuğu gösterilmiştir. Bu bulgu, eozinofilik inflamasyon ile pruritus arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (30).

Bu sitokin ve kemokin ağı bütüncül olarak değerlendirildiğinde BP patogenezinde IL-5 ekseninin eozinofil yanıtının sürekliliğinde merkezi rol oynadığı anlaşılmaktadır (28, 32).

2.3. Eozinofiller

2.3.1. Eozinofil Biyolojisi ve Gelişimi

Eozinofiller kemik iliğinde granülosit-monosit progenitor hücrelerden farklılaşan ve özellikle tip 2 immün yanıt ile ilişkili granülositik lökositler olarak tanımlanmaktadır. Hematopoietik süreçte IL-5'in eozinofil farklılaşması açısından en spesifik ve belirleyici sitokin olduğu kabul edilmektedir. IL-3 ve granülosit-monosit koloni stimulan faktörünün (GM-CSF) ise proliferasyon, diferansiyasyon ve hücre yaşam süresinin uzatılmasında destekleyici rol oynadığı bildirilmektedir (33, 34).

IL-5 reseptörünün heterodimerik yapıda olduğu, spesifik bağlanma birimi olan IL-5R α zincirinin eozinofil yüzeyinde yüksek düzeyde eksprese edildiği belirtilmektedir. Ortak β c zincirinin ise IL-3 ve GM-CSF reseptörleri ile paylaşıldığı ifade edilmektedir. IL-5'in bu reseptör üzerinden bağlanmasının JAK-STAT, MAPK ve PI3K yollarını aktive ederek proliferasyon, diferansiyasyon ve anti-apoptotik sinyallerin güçlenmesine katkı sağladığı bildirilmektedir (34, 35).

Kemik iliğinden dolaşıma geçen eozinofiller periferik kanda kısa süreli bulunur ve inflamatuvar sinyaller varlığında hedef dokulara göç eder. Bu göçün başlıca kemokinler aracılığıyla düzenlendiği ve özellikle eotaksin ailesinin (CCL11, CCL24, CCL26) eozinofil kemotaksisinin temel düzenleyicileri olduğu bildirilmektedir. CCR3 reseptörü üzerinden gerçekleşen bu kemotaktik yanıtın eozinofillerin inflamasyon alanında selektif birikimini sağladığı ifade edilmektedir (33, 34).

Eozinofiller yalnızca pasif inflamatuvar hücreler değil; sitokin üretimi, granül protein salınımı ve immün regülasyon mekanizmalarına katılım yoluyla aktif immün yanıt bileşenleri olarak görev alabilmektedir (34, 35).

2.3.2. Eozinofillerin İmmün Sistemdeki Fonksiyonları

Eozinofiller geleneksel olarak paraziter enfeksiyonlara karşı savunmada görevli hücreler olarak tanımlanmış olsa da günümüzde çok yönlü immün düzenleyici hücreler olarak kabul edilmektedir. Sitotoksik granül proteinlerinin yanı sıra sitokin, kemokin ve büyüme faktörü üretimi yoluyla immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynadıkları bildirilmektedir (34).

Eozinofiller tarafından IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi tip 2 sitokinlerin üretilebildiği ve bu sitokinlerin Th2 yanıtının sürdürülmesine katkı sağladığı ifade edilmektedir. Ayrıca TGF- β ve çeşitli büyüme faktörlerinin salgılanmasının doku yeniden şekillenmesi ve fibrotik süreçlere katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (34).

Eozinofillerin yüzeylerinde MHC sınıf II ve kostimulatör moleküller eksprese edebildiği ve belirli koşullarda antijen sunma kapasitesi gösterebildiği bildirilmektedir. Bu durumun CD4⁺ T hücre aktivasyonu ve Th2 polarizasyonunun desteklenmesine katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir (35).

Bunun yanı sıra eozinofillerin B hücre yanıtını etkileyebildiği ve antikor üretiminin düzenlenmesinde rol oynayabileceği bildirilmektedir. Eozinofil kaynaklı sitokinlerin plazma hücre yaşam süresini etkileyebileceği ve humoral immün yanıtın devamlılığına katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir (34, 35).

Ayrıca eozinofillerin B hücre yanıtını etkileyebildiği ve plazma hücre yaşam süresi ile antikor üretiminin düzenlenmesine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (34, 35).

2.3.3. Doku Hasarı ve İnflamasyondaki Roller

Eozinofillerin sitoplazmik granüllerinde bulunan MBP, ECP ve eozinofil peroksidaz (EPO) gibi sitotoksik moleküllerin hedef dokuda hücrel hasara yol açabildiği bildirilmektedir. Bu granül proteinlerinin epitel bariyer bütünlüğünü bozabildiği ve lokal inflamasyonu artırabildiği ifade edilmektedir (34).

Eozinofiller ayrıca matriks metalloproteinazlar (özellikle MMP-9) ve diğer proteolitik enzimleri üretebilir. Bu enzimlerin ekstrasellüler matriks komponentlerini parçalayarak yapısal adezyon moleküllerinin bütünlüğünü bozabildiği bildirilmektedir. BP bağlamında eozinofil kaynaklı 92-kD gelatinazın BP180'in ekstrasellüler kısmını parçalayabildiği ve dermoepidermal ayrışmayı kolaylaştırabileceği gösterilmiştir (25).

Eozinofillerin nöroimmün etkileşimde de rol oynayabildiği bildirilmektedir. Bu hücrelerin IL-31 gibi pruritogenik sitokinler üretebildiği ve bu sitokinlerin periferik sinir lifleri üzerindeki reseptörleri aktive ederek pruritus şiddetini artırabileceği ifade edilmektedir (30).

Bu bulgular doğrultusunda eozinofillerin BP patogenezinde hem doku hasarına hem de klinik semptom yüküne katkıda bulunan önemli efektör hücreler olduğu değerlendirilmektedir (25, 30, 34).

2.3.4. Büllöz Pemfigoid'de Periferik ve Doku Eozinofilisi

BP'de hem periferik kan eozinofili hem de lezyonlu dokuda belirgin eozinofil infiltrasyonu sık gözlenen bulgular arasında yer almaktadır. Klinik çalışmalarda periferik eozinofili oranının %50'ye kadar ulaşabildiği ve eozinofil düzeylerinin daha inflamatuvar klinik fenotip ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (29).

Lezyonlu deride dermal infiltratta ve bül sıvısında yüksek oranda bulunan eozinofillerin inflamatuvar sürecin aktif bileşenleri olduğu değerlendirilmektedir. Bu hücrelerin yalnızca eşlik eden inflamatuvar hücreler olmadığı, aynı zamanda doku hasarının doğrudan aracısı olabileceği bildirilmektedir (29).

Eozinofiller tarafından üretilen proteazların, özellikle 92-kD gelatinaz (MMP-9) benzeri enzimlerin BP180'in ekstrasellüler kısmını parçalayabildiği ve dermoepidermal adezyonun zayıflamasına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (25).

Ayrıca BP bül sıvısında IL-5 ve CCL11 düzeylerinin artmış olduğunun gösterilmesi eozinofil aktivasyonu ve kemotaksisinin hastalık patogenezinde aktif rol oynadığını desteklemektedir. IL-5 ile eotaksin arasındaki sinerjik etkinin lezyonel eozinofil birikimini artırabileceği bildirilmektedir (27).

2.4. İnterlökin-5

2.4.1. IL-5'in Yapısı ve Üretildiği Hücreler

IL-5, tip 2 immün yanıtın temel sitokinlerinden biridir ve başlıca CD4⁺ Th2 hücreleri tarafından üretilmektedir. Bunun yanında mast hücreleri, tip 2 doğal lenfoid hücreler (ILC2), eozinofiller ve bazı sitotoksik T hücre alt gruplarının da IL-5 üretimine katkıda bulunabildiği bildirilmektedir. Bu durum IL-5'in hem adaptif hem de doğuştan bağışıklık yanıtları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (5).

IL-5 homodimerik yapıda bir glikoproteindir ve biyolojik etkisini özgül IL-5 reseptörü aracılığıyla gösterir. Reseptör kompleksinin α zinciri sitokine özgül bağlanmayı sağlarken ortak βc zinciri IL-3 ve GM-CSF reseptörleri ile paylaşılmaktadır. Bu reseptörün aktivasyonu hücre içinde JAK-STAT ve MAPK gibi sinyal yollarını tetiklemektedir (5).

IL-5 başlangıçta B hücre büyüme faktörü olarak tanımlanmış olsa da günümüzde esas biyolojik rolünün eozinofil proliferasyonu, diferansiyasyonu ve yaşam süresinin düzenlenmesi olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle IL-5 eozinofil biyolojisinin en spesifik düzenleyicilerinden biri olarak değerlendirilmektedir (5).

2.4.2. IL-5'in Biyolojik Fonksiyonları

IL-5'in temel biyolojik etkisi eozinofil soyunun gelişimi ve fonksiyonlarının düzenlenmesidir. Kemik iliğinde eozinofil progenitör hücrelerinin proliferasyonu ve olgunlaşması IL-5 aracılığıyla desteklenmektedir ve bu sitokin eozinofiloipoiezin başlıca düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (5, 34).

IL-5'in reseptörüne bağlanması sonrası JAK-STAT, MAPK ve PI3K gibi hücre içi sinyal yolları aktive olur. Bu sinyalizasyon proliferasyonun artması, diferansiyasyonun desteklenmesi ve anti-apoptotik mekanizmaların güçlenmesi ile sonuçlanarak eozinofillerin yaşam süresinin uzamasına katkı sağlar (5).

Periferik dokularda IL-5 eozinofil aktivasyonunu artırabilir, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu güçlendirebilir ve kemotaktik yanıtı duyarlılığı artırabilir. Bu etkiler eozinofillerin inflamasyon alanında birikmesine ve inflamatuvar yanıtın sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (34).

IL-5 özellikle tip 2 inflamasyonla seyreden hastalıklarda önemli rol oynamakta ve bu yolun hedeflenmesi eozinofil düzeylerinde belirgin azalma sağlayabilmektedir. Bu nedenle IL-5 hem patogenetik bir aracı hem de terapötik bir hedef olarak değerlendirilmektedir (5).

2.4.3. IL-5'in Eozinofil Proliferasyonu ve Aktivasyonu Üzerindeki Etkileri

IL-5'in eozinofil biyolojisinde en spesifik düzenleyici sitokin olduğu kabul edilmektedir. IL-5 reseptörünün α zincirinin (IL-5R α) eozinofillere özgü yüksek düzeyde eksprese edilmesi nedeniyle IL-5 sinyalleşmesinin hedef hücre popülasyonunda seçici etki gösterdiği bildirilmektedir. IL-5'in reseptör kompleksine bağlanmasını takiben JAK-STAT, MAPK ve PI3K sinyal yollarının aktive edildiği ve bunun proliferasyon, diferansiyasyon, granül protein sentezi ve anti-apoptotik mekanizmaların güçlenmesi ile sonuçlandığı belirtilmektedir (5, 36).

IL-5 ayrıca eozinofillerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak kemokinlere yanıtı güçlendirebilmekte ve inflamasyon alanına göçü kolaylaştırmaktadır. Bunun yanında eozinofil degranülasyonu ve sitokin üretimi üzerinde de düzenleyici etkileri bulunmaktadır (34, 36).

DeneySEL ve klinik çalışmalarda IL-5 veya IL-5R blokajının periferik eozinofil düzeylerinde belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) ve anti-IL-5R α (benralizumab) tedavilerinin eozinofilik inflamasyonla seyreden hastalıklarda klinik iyileşme sağlayabildiği bildirilmektedir (37, 38).

Bu veriler IL-5'in eozinofil homeostazisinde merkezi rol oynadığını ve IL-5/IL-5R ekseninin güçlü bir terapötik hedef olduğunu göstermektedir (5, 38).

2.4.4. Dermatolojik Hastalıklarda IL-5'in Rolü

IL-5 aracılı eozinofilik inflamasyon çeşitli dermatolojik hastalıklarda patogenetik rol oynayabilmektedir. Özellikle tip 2 inflamasyonun baskın olduğu hastalıklarda IL-5 düzeylerinin arttığı ve eozinofil aktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Atopik dermatitte serum IL-5 düzeylerinin artmış olduğu ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösterebildiği ifade edilmektedir (6, 39).

Eozinofilik dermatozlar, kronik pruritik hastalıklar ve bazı otoimmün büllöz hastalıklarda da IL-5 ekseninin belirginleştiği bildirilmektedir. ILC2 ve Th2 hücre kaynaklı IL-5 üretiminin doku eozinofil infiltrasyonunu artırabildiği ve inflamatuvar mikroçevrenin sürekliliğine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (6, 7).

BP açısından değerlendirildiğinde lezyonel dokuda ve bül sıvısında artmış IL-5 düzeylerinin gösterildiği bildirilmektedir. IL-5 ile birlikte CCL11 düzeylerinin de yüksek bulunduğu ve bu iki mediyatörün eozinofil kemotaksisi ve aktivasyonu üzerinde sinerjik etki gösterebildiği ifade edilmektedir (27).

Son yıllarda IL-5/IL-5R ekseninin terapötik hedef olarak dermatolojik hastalıklarda da değerlendirilmeye başlandığı ve eozinofilik inflamasyonun baskılanmasının klinik iyileşme ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (6).

2.5. Interlökin-5 Reseptörü

2.5.1. IL-5R'nin Yapısı ve Alt Birimleri

IL-5R, tip I sitokin reseptör ailesine ait heterodimerik bir kompleks olarak tanımlanmaktadır. Reseptörün ligand bağlayan özgül alt biriminin α zinciri (CD125), sinyal iletiminden sorumlu ortak alt birimin ise βc zinciri (CD131) olduğu bildirilmektedir. βc alt birimi yalnızca IL-5 reseptöründe değil, aynı zamanda IL-3 ve GM-CSF reseptörlerinde de yer almakta ve bu sitokin ailesi için ortak bir sinyal iletim platformu oluşturmaktadır (5, 36).

IL-5R α zinciri IL-5 ile yüksek afiniteli bağlanmayı sağlayan özgül bölgeyi içerir. Ligand bağlanmasını takiben β c zincirinin reseptör kompleksine katılmasıyla aktif sinyalizasyon kompleksi oluşur ve JAK2 kinaz aktivasyonu başlatılır (5).

IL-5R α ekspresyonunun özellikle olgun eozinofillerde yüksek düzeyde olduğu bildirilmektedir. Daha düşük düzeyde olmak üzere bazofiller ve bazı hematopoietik progenitör hücrelerde de ekspresyon saptanabilmektedir. Bu özgül ekspresyon paterninin, IL-5/IL-5R eksenini eozinofil biyolojisinde seçici ve hedeflenebilir bir yolak haline getirdiği ifade edilmektedir (5, 34).

IL-5R yoğunluğunun eozinofil aktivasyon kapasitesi ile ilişkili olabileceği ve bu nedenle reseptör düzeyinin potansiyel biyolojik belirteç olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir (5).

2.5.2. IL-5/IL-5R Sinyal İletim Yolları

IL-5'in IL-5R α alt birimine bağlanmasını takiben β c zinciri aracılığıyla hücre içi tirozin kinazlar aktive edilmektedir. Bu süreçte JAK2 aktivasyonu ve ardından STAT5 fosforilasyonu gerçekleşir. Aktive STAT5'in çekirdeğe translokasyonu anti-apoptotik proteinlerin transkripsiyonunu artırarak eozinofillerin yaşam süresinin uzamasına katkı sağlar (5, 40).

IL-5R sinyalizasyonu JAK-STAT yoluna ek olarak MAPK (ERK1/2) ve PI3K-Akt yollarını da aktive edebilmektedir. MAPK aktivasyonu proliferasyon ve diferansiyasyonu desteklerken, PI3K-Akt yolu hücrel hayatta kalım sinyallerini güçlendirmektedir (5, 36).

Bu sinyal mekanizması granül protein sentezi, adezyon molekül ekspresyonu ve inflamatuvar mediyatör salınımını da artırabilmektedir. IL-5'in eozinofillerde CD11b gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak kemotaktik yanıtı güçlendirdiği ve inflamasyon alanına göçü kolaylaştırdığı bildirilmektedir (5).

Bu bulgular IL-5/IL-5R sinyalleşmesinin eozinofil fonksiyonel aktivitesini düzenleyen merkezi bir yolak olduğunu göstermektedir (5, 36).

2.5.3. IL-5R Ekspresyonunun İmmünolojik Önemi

IL-5R α 'nın (CD125) olgun eozinofillerde yüksek düzeyde eksprese edildiği bildirilmektedir. Bu özgül ekspresyon paterninin eozinofillerin IL-5'e güçlü ve seçici yanıt vermesini sağladığı ifade edilmektedir. Eozinofilik inflamasyonun belirginleştiği klinik durumlarda IL-5/IL-5R sinyalleşmesinin inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (5).

IL-5R'nin immünolojik önemini gösteren en güçlü kanıtlardan biri IL-5R α 'yı hedefleyen monoklonal antikörlerin eozinofilleri selektif olarak ortadan kaldırabilmesidir. Anti-IL-5R α monoklonal antikoru olan benralizumabın eozinofilleri antikör bağımlı hücrel sitotoksite (ADCC) mekanizması aracılığıyla elimine edebildiği gösterilmiştir. Bu süreçte NK hücreleri Fc γ RIIIa reseptörleri üzerinden bağlanarak eozinofil lizisini gerçekleştirmektedir (36).

Klinik çalışmalarda IL-5R blokajının periferik eozinofil düzeylerinde hızlı ve belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu durum IL-5R'nin eozinofil homeostazisinde merkezi rol oynadığını ve klinik olarak hedeflenebilir bir molekül olduğunu ortaya koymaktadır (36, 37).

2.5.4. Serum IL-5R Düzeyinin Klinik Anlamı

IL-5R α 'nın esas olarak hücre membranında eksprese edildiği bilinmektedir. Bununla birlikte alternatif mRNA kesilmesi veya proteolitik ayrılma sonucunda dolaşımda saptanabilen çözünür IL-5R α (sIL-5R α) formlarının da bulunduğu gösterilmiştir. Bu çözünür reseptör formunun IL-5 ile bağlanarak sitokin biyoyararlanımını modüle edebileceği ifade edilmektedir (5, 41).

sIL-5R α 'nın bazı eozinofilik hastalıklarda serumda ölçülebilir düzeylerde bulunduğu ve eozinofil aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte dolaşımdaki reseptör düzeylerinin doğrudan patogenetik sürücü mü yoksa inflamatuvar yanıtın sekonder bir yansıması mı olduğu konusu henüz netlik kazanmamıştır (5).

Eozinofilik hastalıklarda IL-5R blokajının periferik eozinofil düzeylerinde dramatik azalma sağlanması, bu reseptörün eozinofil homeostazisinde merkezi rol oynadığını desteklemektedir (36).

2.6. Pruritus

2.6.1. Pruritus Tanımı ve Sınıflandırması

Pruritus (kaşıntı), kaşıma isteği uyandıran hoş olmayan duyuşsal bir deneyim olarak tanımlanmaktadır. Nosiseptif ağrıdan farklı bir nörosensör yol üzerinden iletildiği ve özgül pruriseptif C lifleri aracılığıyla dorsal boynuz üzerinden merkezi sinir sistemine taşındığı bildirilmektedir. Histamin bağımlı ve histamin bağımsız pruritus yollarının bulunduğu ve bu yolların farklı reseptörler ve mediyatörler aracılığıyla aktive edilebildiği ifade edilmektedir (42).

Periferik sinir uçlarında bulunan reseptörlerin (TRPV1, PAR-2 ve IL-31 reseptörü gibi) çeşitli pruritogenler tarafından aktive edilebildiği ve bu sinyallerin spinotalamik trakt aracılığıyla beyin korteksine iletildiği bildirilmektedir. Bu süreçte nöropeptidler ve sitokinler nöroimmün etkileşimde rol oynayabilmektedir (42).

Klinik olarak pruritus etiyojisine göre dermatolojik, sistemik, nörolojik ve psikojenik kökenli olarak sınıflandırılmaktadır. Dermatolojik pruritus genellikle inflamasyon ve epidermal bariyer bozukluğu ile ilişkiliyken sistemik pruritus renal, hepatik, hematolojik veya endokrin hastalıklarla ilişkili olabilmektedir (25, 43).

Kronik pruritus altı haftadan uzun süren kaşıntı olarak tanımlanmakta olup periferik duyarlılaşma ve santral sensitizasyon gibi nöroimmün mekanizmalarla ilişkili olabilmektedir (25, 43).

2.6.2. İmmünolojik Pruritus Mekanizmaları

Pruritus patogeneğinde histamin dışında çok sayıda sitokin, kemokin ve nöropeptidin rol oynadığı bildirilmektedir. Mast hücre degranülasyonu ile ilişkili histamin aracılı kaşıntı iyi tanımlanmış olmakla birlikte kronik inflamatuvar dermatozlarda histamin dışı mediyatörlerin daha belirleyici olabildiği ifade edilmektedir (42).

Tip 2 inflamasyonla ilişkili sitokinlerin pruritogenik etkiler gösterebildiği bildirilmektedir. Özellikle IL-4 ve IL-13 gibi sitokinlerin periferik duyuşsal nöronlar üzerinde doğrudan etkili olabildiği ve JAK-STAT sinyal yolları aracılığıyla nöronal duyarlılığı artırabildiği gösterilmektedir (43, 44).

İnflamatuvar mikroçevrede salınan sitokinlerin periferik sinir uçlarını duyarlı hale getirdiği ve nöroimmün etkileşimin kronik pruritusun sürdürülmesinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Ayrıca inflamatuvar mediyatörlerin spinal dorsal boynuz düzeyinde sinaptik iletimi modüle ederek kaşıntı algısını artırabileceği bildirilmektedir (42, 43).

2.6.3. Eozinofil-Sinir Sistemi Etkileşimi

Eozinofiller yalnızca inflamatuvar efektör hücreler değildir; aynı zamanda nöroimmün etkileşimde aktif rol oynayabilmektedir. Eozinofillerden salınan MBP, ECP ve diğer granül proteinlerinin periferik sinir uçlarında irritasyona yol açabildiği ve nöropeptid salınımını artırabildiği bildirilmektedir. Bu durum duyuşal eşik değerin düşmesine ve kaşıntı algısının güçlenmesine katkıda bulunabilmektedir (34, 45).

Eozinofillerin sinir lifleriyle anatomik yakınlık gösterebildiği ve tip 2 inflamasyon ortamında nöroimmün etkileşimin belirginleştiği ifade edilmektedir. Eozinofil kaynaklı sitokin ve kemokinlerin duyuşal nöronlarda reseptör aktivasyonu üzerinden kaşıntı sinyalleşmesini artırabileceği bildirilmektedir (45).

BP’de yapılan çalışmalarda eozinofillerin önemli bir kısmının IL-31 ürettiği ve bu sitokinin pruritus şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgu eozinofillerin kaşıntının yalnızca sekonder bir eşlikçisi değil, aynı zamanda doğrudan pruritogenik sinyal üreticisi olabileceğini düşündürmektedir (30).

2.6.4. Sitokinlerin Pruritus Patogenezindeki Rolü

Pruritus ile en güçlü ilişkilendirilen sitokinlerden biri IL-31’dir. IL-31’in başlıca Th2 hücreleri tarafından üretildiği, bununla birlikte eozinofiller ve diğer inflamatuvar hücreler tarafından da salınabildiği bildirilmektedir. IL-31 reseptör kompleksi (IL-31RA ve OSMR β) duyuşal nöronlarda eksprese edilmekte ve bu reseptör aracılığıyla JAK-STAT yolları aktive edilmektedir. Atopik dermatitte serum ve lezyonel IL-31 düzeyleri ile kaşıntı şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunduğu gösterilmiştir (46, 47).

IL-31 periferik sinir uçlarında doğrudan pruritogenik etki gösterebilmekte ve nöronal duyarlılığı artırarak kronik kaşıntının sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (46).

IL-5 ise doğrudan pruritogenik bir sitokin olarak tanımlanmamış olmakla birlikte eozinofil proliferasyonu ve aktivasyonunu artırarak dolaylı yoldan pruritus mekanizmasını güçlendirebilmektedir. IL-5 aracılı eozinofilik inflamasyonun IL-31 üretimini artırabileceği ve periferik sinir uçlarını duyarlı hale getirebileceği bildirilmektedir (30, 34).

2.6.5. Büllöz Pemfigoid’de Pruritusun Klinik Önemi

BP’de pruritus sıklıkla bül gelişiminden önce başlayan erken bir semptomdur. Hastalığın non-büllöz fazında izole kaşıntının görülebileceği ve bu durumun tanıda gecikmeye yol açabileceği bildirilmektedir (16).

Non-büllöz pemfigoid olgularında uzun süreli ve tedaviye dirençli kaşıntı ön planda olabilir ve klasik büllöz faza geçiş zaman alabilir. Bu durum özellikle ileri yaş hastalarda kronik pruritik dermatozlarla karışabilmektedir (16).

BP’de pruritusun yaşam kalitesi üzerinde belirgin olumsuz etkiler oluşturabildiği, uyku bozukluğu ve psikososyal stres gibi sonuçlara yol açabildiği bildirilmektedir (48).

İmmünolojik açıdan değerlendirildiğinde BP lezyonlarında artmış eozinofilik infiltrasyon ve IL-31 ekspresyonunun gösterilmiş olması pruritusun immünolojik temelini desteklemektedir. Özellikle eozinofillerin önemli bir IL-31 kaynağı olabileceğinin gösterilmesi, BP’de kaşıntının tip 2 inflamasyon ve eozinofil eksenini ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (30).

2.7. IL-5R ve Pruritus Arasındaki İlişki

2.7.1. IL-5R Aracılı Eozinofilik İnflamasyon

IL-5R α , eozinofiller üzerinde yüksek düzeyde eksprese edilen ve IL-5 sinyalleşmesini başlatan özgül reseptör alt birimi olarak tanımlanmaktadır. IL-5’in IL-5R α ’ya bağlanmasını takiben β c zinciri aracılığıyla hücre içi sinyal yolları aktive

olmakta ve bu süreç eozinofil proliferasyonu, yaşam süresinin uzaması ve granül protein üretiminin artması ile sonuçlanmaktadır (5, 33).

IL-5R aracılı sinyalleşmenin eozinofil homeostazisinde merkezi rol oynadığı ve periferik eozinofil düzeylerinin büyük ölçüde bu eksen tarafından düzenlendiği bildirilmektedir. Bu nedenle IL-5/IL-5R yolu tip 2 inflamasyonun temel düzenleyici mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (5).

Eozinofiller inflamasyon alanında biriktikçe MBP, ECP ve MMP'ler gibi mediyatörleri salarak lokal inflamatuvar yükü artırabilmektedir. Bu durum dokusal hasarın derinleşmesine ve inflamatuvar sürecin kronikleşmesine katkıda bulunabilmektedir (34).

IL-5R ekseninin terapötik blokajı ile eozinofillerin selektif olarak ortadan kaldırılabildiği gösterilmiştir. Anti-IL-5R α monoklonal antikoru benralizumabın antikor bağımlı hücresel sitotoksiste (ADCC) yoluyla eozinofilleri hızlı ve belirgin şekilde azalttığı bildirilmektedir (36, 37).

Bu bulgular IL-5R'nin eozinofilik inflamasyonun sürdürülmesinde kritik bir düzenleyici düğüm noktası olduğunu göstermektedir. Özellikle tip 2 inflamasyon ortamında IL-5R aracılı sinyalleşmenin eozinofil birikimini ve fonksiyonel aktivasyonu artırdığı ifade edilmektedir (33, 37).

2.7.2. Kaşıntı Şiddeti ile İmmün Aktivite İlişkisi

Kronik pruritusun yalnızca nörojenik bir fenomen olmadığı, aynı zamanda immünolojik mekanizmalarla yakından ilişkili olduğu gösterilmektedir. Tip 2 inflamasyon ile ilişkili sitokinlerin kaşıntı şiddeti ile korelasyon gösterebildiği bildirilmektedir. Özellikle IL-31'in duyuşal nöronlar üzerinde doğrudan pruritogenik etki gösterebildiği ve inflamatuvar ortamın nöronal duyarlılığı artırabildiği ifade edilmektedir (46, 47).

BP'de yapılan çalışmalarda eozinofillerin önemli bir kısmının IL-31 ürettiği ve IL-31 pozitif hücrelerin büyük ölçüde eozinofil kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada periferik eozinofillerin de IL-31 salgılayabildiği ve bu sitokinin pruritogenik potansiyele sahip olduğu bildirilmektedir (30).

Tip 2 inflamasyon ortamında IL-5 aracılı eozinofil proliferasyonu ve aktivasyonunun artması, IL-31 üretimi ve granül protein salınımı üzerinden pruritus patogenezi güçlendirebilmektedir. Bu nedenle eozinofil yükü ile kaşıntı şiddeti arasında biyolojik bir bağlantı kurulabilmektedir (34).

IL-5R aktivasyonunun eozinofil sayısını ve fonksiyonel kapasitesini artırdığı göz önüne alındığında, bu eksenin dolaylı olarak pruritogenik sitokin üretimini de artırabileceği değerlendirilmektedir. Bu mekanistik çerçeve, IL-5R düzeyleri ile pruritus şiddeti arasında potansiyel bir ilişki olabileceğini biyolojik olarak desteklemektedir (5, 34).

2.8. IL-5R'nin Biyomarker Potansiyeli

2.8.1. IL-5R'nin Hastalık Şiddeti Belirteci Olarak Kullanımı

BP'de hastalık şiddeti genellikle lezyon yaygınlığı, yeni bül oluşumu ve pruritus düzeyi gibi klinik parametreler üzerinden değerlendirilmektedir. Ancak bu değerlendirmelerin büyük ölçüde klinik gözleme dayandığı ve objektif biyobelirteçlerin sınırlı olduğu bildirilmektedir (1).

BP patogenezi eozinofilik inflamasyonun önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Periferik eozinofili, doku eozinofil infiltrasyonu ve eozinofil kaynaklı sitokin üretimi hastalığın immünolojik bileşenleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle eozinofil aktivasyonunu yansıtan moleküler parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (30).

IL-5/IL-5R ekseninin eozinofil proliferasyonu, farklılaşması ve yaşam süresinin düzenlenmesinde merkezi rol oynadığı bildirilmektedir. Bu nedenle IL-5R aracılı sinyalleşmenin artmasının eozinofil sayısı ve fonksiyonel kapasitesini artırabileceği ve bunun inflamatuvar yük ile ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir (5).

Anti-IL-5R α tedavilerinin eozinofilleri selektif olarak azaltabildiğinin gösterilmiş olması, bu reseptörün eozinofil biyolojisinde fonksiyonel önemini ortaya koymaktadır. Bu durum IL-5R'nin yalnız yapısal bir reseptör değil, inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde aktif rol oynayan bir molekül olduğunu desteklemektedir (36).

2.8.2. Alevlenme Dönemlerinde IL-5R'nin Yeri

BP kronik seyirli ve alevlenmelerle karakterize bir hastalıktır. Relaps dönemlerinde yeni bül oluşumu ve pruritus artışı görülmekte olup bu durum inflamatuvar aktivitenin yeniden yükseldiğini göstermektedir (1).

Eozinofil aktivitesinin artması inflamatuvar mikroçevrenin güçlenmesine katkıda bulunabilir. IL-5R aracılı sinyalleşmenin eozinofil yaşam süresini uzattığı ve hücrel aktivasyonu artırdığı göz önüne alındığında, alevlenme dönemlerinde bu eksenin daha belirgin rol oynayabileceği düşünülmektedir (5).

BP'de eozinofil kaynaklı IL-31 üretiminin gösterilmiş olması, inflamasyon artışı ile birlikte pruritogenik sitokin üretiminin de artabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle IL-5R düzeylerinin yalnız mevcut hastalık aktivitesi ile değil, olası alevlenme riski ile de ilişkili olup olmadığı araştırılmaya değer bir konu olarak değerlendirilmektedir (30).

2.9. IL-5R Hedefli Tedaviler

BP tedavisinde ilk basamak yaklaşım yüksek potent topikal kortikosteroidler ve sistemik kortikosteroid tedavisidir. Hastalık şiddetine ve klinik yanıtı göre azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil ve rituksimab gibi immünmodülatör veya immünsüpresif ajanlar da tedaviye eklenebilmektedir. Ancak özellikle dirençli olgularda ve uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı yan etkiler nedeniyle hedefe yönelik biyolojik tedavilere olan ilgi giderek artmaktadır (18).

2.9.1. Anti-IL-5 ve Anti IL-5R Biyolojik Ajanlar

IL-5/IL-5R eksenini eozinofil farklılaşması, proliferasyonu ve yaşam süresinin düzenlenmesinde merkezi rol oynadığı için terapötik hedef olarak geliştirilmiştir. Bu eksenini hedefleyen başlıca biyolojik ajanlar mepolizumab ve reslizumab (anti-IL-5 monoklonal antikorları) ile benralizumab (anti-IL-5R α monoklonal antikor) olarak tanımlanmaktadır (5).

Mepolizumab ve reslizumab dolaşımdaki IL-5'i nötralize ederek sitokinin reseptörüne bağlanmasını engeller. Bu mekanizma sonucunda kemik iliğinde eozinofil farklılaşması azalmakta ve periferik eozinofil düzeyleri düşmektedir (5, 38). Bu ajanlar

özellikle eozinofilik astım ve hipereozinofilik sendrom gibi hastalıklarda klinik kullanım alanı bulmuştur (37, 38).

Benralizumab ise IL-5R α alt birimine bağlanarak eozinofilleri doğrudan hedefler. Afukozile edilmiş yapısı sayesinde ADCC mekanizmasını güçlü biçimde aktive ederek NK hücreleri aracılığıyla eozinofillerin selektif olarak ortadan kaldırılmasını sağlar. Bu mekanizma anti-IL-5 ajanlarından farklı olarak dolaşımdaki ve dokudaki eozinofillerin hızlı ve belirgin şekilde azalmasına yol açmaktadır (36, 37).

Anti-IL-5 ve anti-IL-5R tedavilerinin eozinofil düzeylerinde anlamlı azalma sağladığı ve eozinofil aracılı inflamasyonun baskılanabildiği klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgular IL-5R'nin eozinofilik inflamasyonun sürdürülmesinde fonksiyonel olarak aktif bir hedef molekül olduğunu ortaya koymaktadır (37, 38).

2.9.2. Mevcut Endikasyonlar

Anti-IL-5 ve anti-IL-5R biyolojik ajanları güncel klinik uygulamada başlıca eozinofil aracılı inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır. Bu ajanların geliştirilme amacı, IL-5/IL-5R eksenini üzerinden eozinofil proliferasyonu ve yaşam süresinin baskılanmasıdır. Bu endikasyonlar;

- Şiddetli eozinofilik astım (37, 38),
- Eozinofilik Granülomatöz Polianjit (49),
- Hipereozinofilik Sendrom (50),
- Kronik Rinosinüzit (51),
- Nazal Polipozis (51)'tir.

IL-5 ve IL-5R hedefli biyolojik ajanlar, periferik kan eozinofil düzeylerinde belirgin azalma sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, dolaşımdaki eozinofil sayısındaki düşüşün her zaman doku eozinofil infiltrasyonunda benzer düzeyde azalma ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir. Bu durum, doku düzeyindeki eozinofilik inflamasyonda yalnızca IL-5/IL-5R ekseninin değil; kemokinler, adezyon molekülleri ve lokal inflamatuvar mediyatörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (52).

2.9.3. Otoimmün Bullöz Pemfigoid’de Kullanımı

BP’de eozinofilik infiltrasyonun belirgin olduğu ve tip 2 inflamasyon bileşenlerinin patogeneizde yer aldığı gösterilmektedir. Bu bağlamda IL-5/IL-5R eksenini, eozinofil biyolojisini düzenleyen temel yollar arasında bulunduğu için hedeflenebilir bir mekanizma olarak ele alınmaktadır (53).

BP’de IL-5 düzeylerinin serum ve/veya bül sıvısında değerlendirildiği klinik çalışmalarda, IL-5’in eozinofil yanıtı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu bulgular, IL-5 ekseninin BP’deki eozinofilik inflamatuvar yanıtla bağlantılı olabileceğini desteklemektedir (54).

Anti-IL-5 tedavisi açısından, BP’de mepolizumabın oral kortikosteroidlere ek tedavi olarak değerlendirildiği randomize, plasebo kontrollü, çift kör faz 2 pilot çalışma bulunduğu görülmektedir. Bu çalışmada mepolizumabın BP klinik aktivitesi üzerinde belirgin bir yarar sağlamadığı ifade edilmektedir. Dolayısıyla BP’de IL-5 hedefli tedavinin klinik etkinliğine ilişkin kanıt düzeyinin sınırlı olduğu anlaşılmaktadır (55).

2.9.4. Gelecekteki/Yeni Tedavi Yaklaşımları

BP tedavisinde klasik yaklaşım sistemik kortikosteroidler ve immünsüpresif ajanlara dayanmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın immünopatogenezinin daha iyi anlaşılması ile birlikte hedefe yönelik biyolojik tedaviler gündeme gelmektedir (1).

Son yıllarda tip 2 inflamasyon eksenini hedefleyen ajanlar BP bağlamında araştırılmaktadır. Özellikle IL-4/IL-13 yolaklarını bloke eden dupilumabın dirençli BP olgularında klinik iyileşme sağlayabildiğine ilişkin çok sayıda vaka serisi ve gözlemsel çalışma bildirilmiştir (56, 57).

Kompleman sisteminin patogeneizdeki rolü nedeniyle kompleman inhibitörleri de potansiyel tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmektedir. C5a reseptör antagonisti avacopan ve diğer kompleman yolak inhibitörleri üzerine çalışmalar sürmektedir (23).

Bunun yanı sıra B hücrelerini hedefleyen ajanlar (rituksimab), neonatal Fc reseptör (FcRn) inhibitörleri ve Janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi daha geniş immün

düzenleyici yaklaşımlar da BP tedavisinde araştırma konusu olmaktadır. Bu ajanların hastalık aktivitesi, relaps oranı ve pruritus kontrolü üzerindeki etkilerinin farklı çalışmalarda değerlendirildiği bildirilmektedir (56, 58).



3. MATERİYAL METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Evreni

Bu çalışma tek merkezli, prospektif, gözlemsel araştırma olarak planlandı ve yürütüldü. Çalışma 1 Ocak 2025-1 Mart 2026 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nde gerçekleştirildi.

Çalışma konusu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'na değerlendirildi ve etik kurulun 27.12.2024 tarihli 09 sayılı oturumun 69 no'lu kararı ile tez çalışması olarak kabul edildi.

Örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9.7 programı kullanılarak hesaplandı. Yapılan güç analizinde Cohen'in standart etki büyüklükleri referans alınması yöntemi seçilmiştir. Yapılan güç analizinde çalışmanın 0,05 anlamlılık düzeyinde, etki büyüklüğü 0,66, hata payı %5 ve güç %80 olabilmesi için her bir grupta en az 30 kişi olmak üzere toplam 60 kişinin çalışmaya dahil edilmesi gerektiği belirlenmiştir. Buna göre çalışmaya BP tanısı almış 31 hasta ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla uyumlu 30 sağlıklı gönüllü alındı.

3.2. Çalışma Popülasyonu

3.2.1. Hasta Grubu

Histopatolojik ve/veya direkt immünofloresan (DIF) inceleme ile BP tanısı doğrulanan, aktif hastalık bulguları bulunan ve remisyonda olmayan 31 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak
- Histopatolojik ve/veya DIF inceleme ile BP tanısı almış olmak
- Hastalığın aktif dönemde olması

Dahil edilmeme kriterleri;

- 18 yaşından küçük olmak
- Onam vermemek

- BP dışında eozinofiliye neden olabilecek sistemik hastalıkların bulunması
- Remisyonda BP
- Maligniteye bağlı sekonder eozinofili

3.2.2. Kontrol Grubu

Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzer özellikler gösteren, sistemik inflamatuvar veya eozinofili ile seyreden hastalığı bulunmayan 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.3. Klinik Değerlendirme

BP hastalarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde BPDAI kullanıldı. BPDAI, büllöz pemfigoid için geliştirilmiş ve uluslararası geçerliliği gösterilmiş bir hastalık şiddeti değerlendirme sistemidir (18). Bu indeks; deri bül/erozyon aktivitesi, ürtikeryal-eritematöz lezyon aktivitesi, mukozal tutulum ve kaşıntı şiddetini ayrı başlıklar altında değerlendirmektedir. BPDAI için kullanılan form Ek-1’de gösterilmiştir.

BPDAI aktivite skoru hesaplanırken hastaların anatomik bölgelerindeki bül, erozyon ve yeni aktif lezyon varlığı değerlendirildi. Deri aktivitesi iki ana komponent üzerinden puanlandı:

1. Bül/erozyon aktivitesi
2. Ürtikeryal-eritematöz lezyon aktivitesi

Her anatomik bölge için lezyon yaygınlığı ve şiddeti dikkate alınarak puanlama yapıldı ve elde edilen skorlar toplanarak toplam deri aktivite skoru hesaplandı. Ayrıca mukozal tutulum varlığı değerlendirildi ve ilgili mukozal alanlar için puanlama yapılarak toplam aktivite skoruna eklendi.

Kaşıntı değerlendirmesinde BPDAI pruritus komponenti kullanıldı (Ek-2). Hastaların son 24 saat, son 1 hafta ve son 1 ay içerisindeki kaşıntı şiddeti sorgulanarak her biri 0-10 arasında puanlandı ve toplam pruritus skoru elde edildi.

Toplam BPDAI aktivite indeksi; deri bül/erozyon skoru, ürtikeryal-eritematöz aktivite skoru ve mukozal aktivite skorlarının toplamı üzerinden hesaplandı. Hastalık

şiddeti değerlendirmesinde literatürde önerilen BPDAI cut-off değerleri esas alındı ve hastalar hafif, orta ve şiddetli hastalık grupları şeklinde sınıflandırıldı (18).

Hastaların kaşıntı şiddeti VAS kullanılarak değerlendirildi. VAS skorlamasında 0 kaşıntı yok, 30 ise dayanılmaz kaşıntı olarak kabul edildi (Ek-2).

Literatürde önerilen VAS cut-off değerleri temel alınarak hastalar kaşıntı şiddetine göre üç gruba ayrıldı (59):

- Hafif (0-10)
- Orta (11-20)
- Şiddetli (21-30)

Hafif ve orta şiddetle kaşıntısı olanlar bir grup (n=12), şiddetli kaşıntısı olanları bir grup (n=19) olarak ayırarak toplam 31 hasta sınıflandırıldı.

3.4. Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Toplanması

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, mevcut tedavileri, eşlik eden sistemik hastalıkları (kardiyolojik, nörolojik, endokrinolojik, psikiyatrik vb.), malignite öyküsü ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Rutin biyokimyasal tetkik sonuçları ve periferik eozinofil sayıları dosya kayıtlarından elde edildi.

3.5. Kan Örneği Alımı

Hasta ve kontrol grubundan rutin biyokimya tetkikleri sırasında alınan kan örnekleri çalışmaya dahil edildi. Kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dakika dik pozisyonda bekletildi. Daha sonra örnekler +4°C’de 4000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar -80°C’de Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’nda saklandı.

Analiz aşamasında serum örnekleri kontrollü şekilde çözündürüldü ve ELISA yöntemi kullanılarak serum IL-5 ve IL-5R düzeyleri ölçüldü. Elde edilen veriler elektronik veri tabanına aktarıldı.

3.6. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün içerisinde ölçüldü. Serum örneklerinde IL5 ve IL5R düzeyleri ELISA yöntemiyle, “Human IL-5 Elisa Kit” (YLBiont, Çin) ve Human IL-5R Elisa Kit” (YLBiont, Çin) kullanılarak, üretici firmanın belirttiği yönergelere uyularak ölçüldü.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan IL5 ve IL5R’ye karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikörlerin kaplamış olduğu 96 kuyucuktan oluşan mikropate'lere serum ve seri dilüsyonlar sonucu azalan konsantrasyonlarla hazırlanan standart çözeltileri konuldu. Örneklerde bulunan IL5 ve IL5R molekülleri bu kaplı olan antikörlere bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanamayan moleküller kuyucuktan uzaklaştırıldı. IMA ve h-FABP için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara eklendi. Tekrar yapılan bir yıkama işlemi takiben streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi eklendi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama eklenen 3,3', 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki IL5 ve IL5R konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde bir renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilave edildi. Her bir kuyucuktan elde edilen absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan standart çözeltiler kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki IL5 ve IL5R konsantrasyonları hesaplandı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel değerlendirmeler için “SPSS 20.0 for Windows” (SPSS Inc., IL, ABD) programından yararlanıldı. Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve %, numerik değişkenler için ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler iki grup arasında student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız değişkenler iki grup arasında

değerlendirilirken Mann Whitney U testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon Pearson ve Spearman testi ile belirlendi. $P < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması $74,45 \pm 12,45$ yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $70,6 \pm 7,61$ yıl idi. Grupların yaş ortalaması benzer olarak bulundu. Hastaların %64,5'i kadın, %35,5'i erkek iken, kontrol grubunun ise %53,3'ü kadın, %46,7'si erkek idi. Grupların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzerdi ($p=0,152, p=0,375$ sırasıyla) Hastaların %58,1'i kentte yaşarken, %41,9'u kırsal kesimde yaşıyordu. Hastalık süre ortalaması $22,26 \pm 58,93$ ay olarak hesaplandı (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Özellikler	Hasta (n=31)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl) (Ort±SS)	74,45±12,45	70,6±7,61	0,152 ^a
Cinsiyet (n (%))	Erkek	11 (%35,5)	0,375 ^b
	Kadın	20 (%64,5)	
Yaşadığı yer (n (%))	Kırsal	13(%41,9)	
	Kentsel	18 (%58,1)	
Hastalık Süresi (ay) (Ort±SS)	22,26±58,93		

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak veya ortalama (Ort) ± standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. Veriler için student t testi^a, Pearson ki-kare test^b kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için $p>0,05$ kabul edilmiştir.)

Hastaların %16,1'inde oral mukoza tutulumu tespit edildi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Özellik	Hasta (n=31)
Oral mukoza tutulumu	Var
	5 (%16,1)
	Yok
	26 (%83, 9)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.)

Hastaların ilaç kullanımı değerlendirildiğinde %32,3'ü gliptin türevi ilaç, %19,4'ü furosemid, %6,5'i valsartan, %16,1'i beta bloker, %9,7'si kalsiyum kanal blokeri, %6,5'i ARB, ACE inhibitörü ve alfa-1 bloker kullanmaktadır (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hastaların İlaç Kullanımları

İlaç Kullanımı	Hasta Sayısı (n=31)
Gliptin Türevi İlaçlar (n, (%))	Var
	10 (%32,3)
	Yok
	21 (%67,7)
Furosemid (n, (%))	Var
	6 (%19,4)

	Yok	25 (%80,6)
	Var	2 (%6,5)
Valsartan (n, (%))	Yok	29 (%93,5)
	Var	5 (%16,1)
Beta bloker (n, (%))	Yok	26 (%83,9)
	Var	3 (%9,7)
Kalsiyum Kanal Blokerleri (n, (%))	Yok	28 (%90,3)
	Var	2 (%6,5)
ARB (n, (%))	Yok	29 (%93,5)
	Var	2 (%6,5)
ACE inhibitörleri (n, (%))	Yok	29 (%93,5)
	Var	2 (%6,5)
Alfa-1 bloker (n, (%))	Yok	29 (%93,5)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.)

Hastaların eşlik eden kronik hastalıkları Tablo 4.4.' de verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %93,5'inde kronik hastalık varken, %6,5'inde yok idi. Hastaların %77,4'ünde hipertansiyon (HT), %61,3'ünde Diabetes mellitus (DM), %16,1'inde nörolojik bozukluk, %22,6'sında kronik renal yetmezlik (KRY) ve koroner arter hastalığı (KAH) vardı.

Tablo 4.4. Eşlik Eden Komorbiditeler

Özellik	Hasta (n=31)
	Var
Kronik Hastalık (n (%))	29 (%93,5)
	Yok
	2 (%6,5)
	Var
HT (n (%))	24 (%77,4)
	Yok
	7 (%22,6)
	Var
DM (n (%))	19 (%61,3)
	Yok
	12 (%38,7)
	Var
Nörolojik bozukluk (n (%))	5 (%16,1)
	Yok
	26 (%83,9)
	Var
KRY (n (%))	7 (%22,6)
	Yok
	24 (%77,4)
	Var
KAH (n (%))	7 (%22,6)
	Yok
	24 (%77,4)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KRY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı)

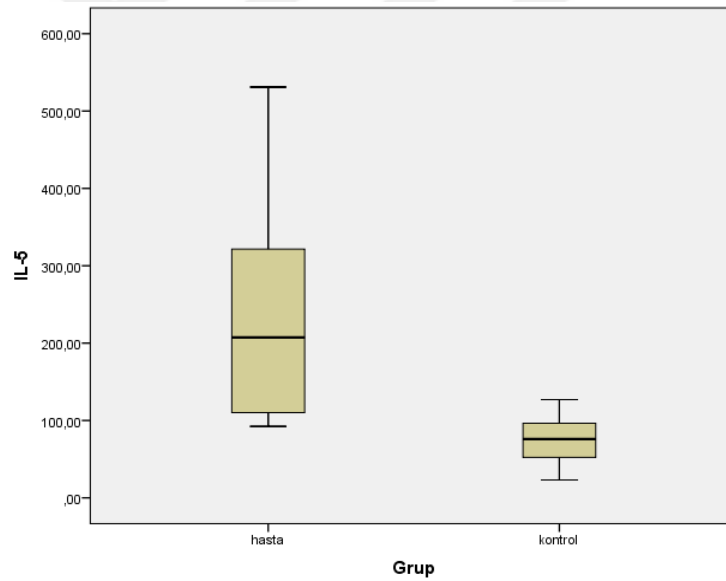
Grupların laboratuvar test sonuçları Tablo 4.5.'te verilmiştir. Hastaların serum IL-5 medyan düzeyi 207,26 (92,33-531,06) ng/L iken, kontrol grubunun 75,91 (23,18-126,97) ng/L idi. Bununla birlikte hastaların serum IL-5R medyan düzeyi 24,68 (7,13-

46,34) pg/ml, kontrol grubunun serum IL-5R medyan düzeyi 8,99 (3,28-27,44) pg/ml olarak ölçüldü (Şekil 4.1. ve 4.2.). Hastaların serum IL-5 ve IL-5R düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,001$).

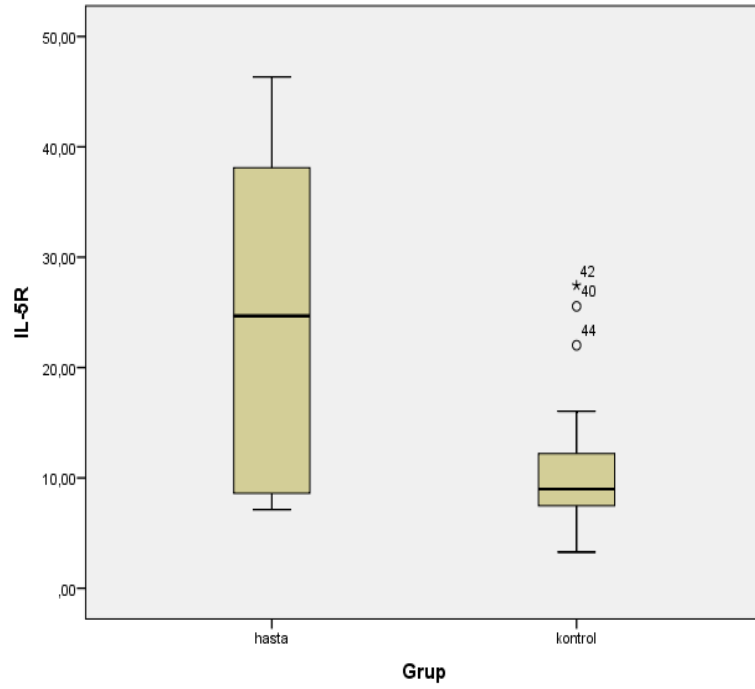
Tablo 4.5. Grupların Laboratuvar Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Veriler	Hasta (n=31)	Kontrol (n=30)	p
IL-5 (ng/mL)			
Median (Min-Maks)	207,26 (92,33-531,06)	75,91 (23,18-126,97)	$<0,001^a$
IL-5R (pg/mL)			
Median (Min-Maks)	24,68 (7,13-46,34)	8,99 (3,28-27,44)	$0,001^a$

(Veriler medyan (minimum-maksimum) veya ortalama (ort) $\pm$ Standat sapma (SS) şeklinde verilmiştir. Mann Whitney U^a ile elde edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edilmiştir. IL: İnterlökin, Ig: İmmüoglobulin, BP: Büllöz Pemfigoid)



Şekil 4.1. Grupların IL-5 Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.2. Grupların IL-5R Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların total IgE, BP180, BP230, serum eozinofil düzeyleri Tablo 4.6.'da verilmiştir. Total IgE düzeyi $454,44 \pm 341,69$, BP 180 düzeyi $4,07 \pm 4,46$, BP 230 düzeyi $1,38 \pm 2,49$ ve eozinofil düzeyi $6,9 \pm 8,0$ olarak belirlendi.

Tablo 4.6. Hastaların IgE, BP180, BP230 ve Kan Eozinofil Düzeyleri

Özellik	Hasta (n=31)
Total IgE	454,44±341,69
BP 180	4,07±4,46
BP 230	1,38±2,49
Serum Eozinofil (%)	6,9±8,0

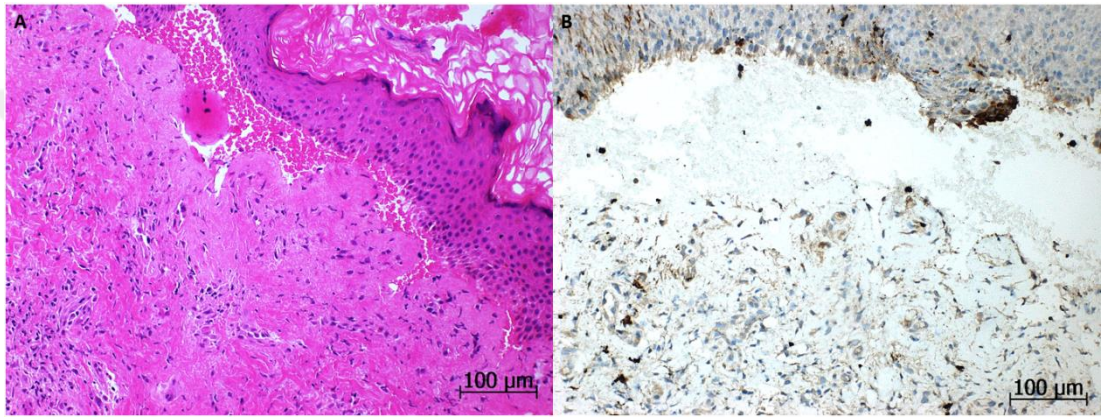
(Veriler ortalama (ort)±Standat sapma (SS) şeklinde verilmiştir. IL: İnterlökin, Ig: İmmünoglobulin, BP: Büllöz Pemfigoid)

Hastaların doku eozinofil infiltrasyon ve IL5 reseptör ekspresyon düzeyleri Tablo 4.7.'de verilmiştir. Doku eozinofil infiltrasyonu, hastaların %32,3'ünde hafif düzeyde, %12,9'unda orta düzeyde ve %54,8'inde şiddetli düzeyde idi. Doku IL5 reseptör ekspresyonu, hastaların %9,7'sinde hafif düzeyde, %29'unda orta düzeyde ve %61,3'ünde şiddetli düzeyde tespit edildi.

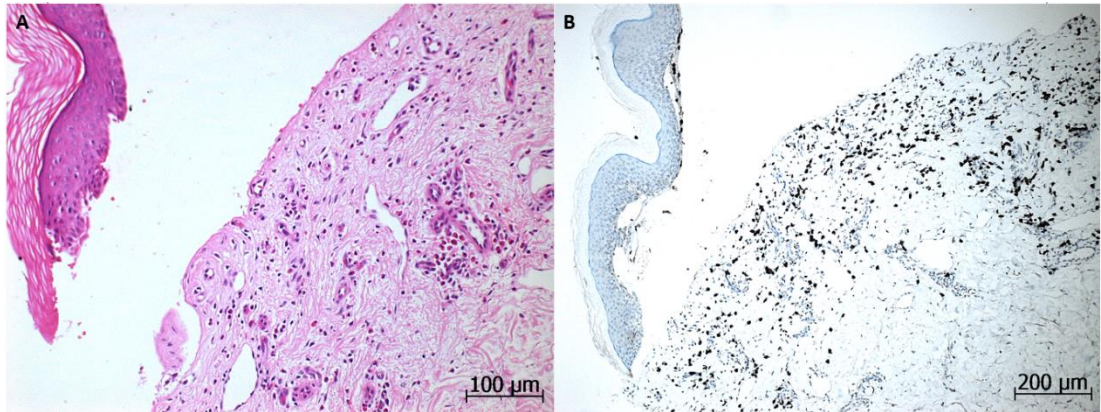
Tablo 4.7. Hastaların Doku Eozinofil İnfiltrasyonları ve IL-5 Reseptör Ekspresyon Düzeyleri

Özellik		Hasta (n=31)
Doku Eozinofil (n (%))	(+)	10 (%32,3)
	(++)	4 (%12,9)
	(+++)	17 (%54,8)
IL-5 Reseptör Ekspresyonu(n (%))	(+)	3 (%9,7)
	(++)	9 (%29)
	(+++)	19 (%61,3)

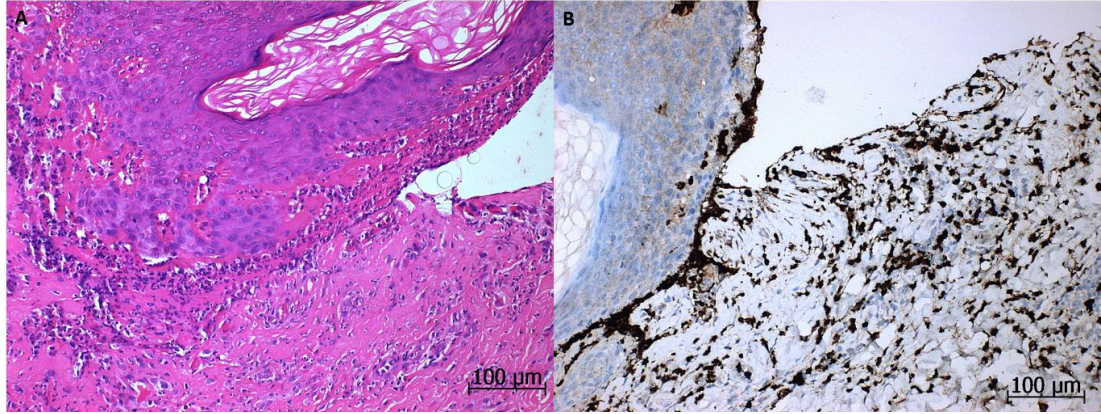
(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir.)



Şekil 4.3. (A) Hafif derecede eozinofil içeren inflamatuvar infiltrasyon izlenen subepidermal ayrışma alanı (H&E, 20x). (B) Aynı olguya ait IL-5RA immünohistokimyasal incelemesinde inflamatuvar hücrelerde düşük düzeyde sitoplazmik/membranöz boyanma (20x).



Şekil 4.4. (A) Hematoksilen-eozin boyalı kesitte dermiste ve ayrışma çevresinde orta yoğunlukta eozinofil içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu (H&E, 20x). (B) IL-5RA immünohistokimyasal boyasında inflamatuvar hücrelerde orta şiddette sitoplazmik/membranöz pozitif boyanma(20x)



Şekil 4.5. (A) Yoğun eozinofilik inflammatuar infiltrasyon ile karakterize subepidermal ayrışma alanı (H&E, 20x). (B) IL-5RA immünohistokimyasal incelemesinde inflammatuar hücrelerde güçlü ve yaygın sitoplazmik/membranöz pozitif boyanma (20x).

Hastaların BPDAI skor düzeyi $46,06 \pm 27,39$ idi. Hastaların %67,7'sinde (n=21) BPDAI skoru hafif-orta düzeyde iken, %32,3'ünde (n=10) şiddetli düzeyde idi. Hastaları BPDAI skoruna göre 2 gruba ayırdığımızda laboratuvar test sonuçları Tablo 4.8.'de verilmiştir. Hastalık şiddeti arttıkça VAS skoru, eozinofil, total IgE, BP 180, BP 230, IL-5 ve IL5R düzeyleri de artmaktaydı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$ hepsi için).

Tablo 4.8. BPDAI Skoruna Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Hafif-orta (n=21)	Şiddetli (n=10)	p
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
Eozinofil (%)	3,1 (0,-29)	8,6 (2,0-22,8)	0,054
VAS	24 (3-30)	26 (0-30)	0,393
Total IgE (IU/mL)	367 (60-1101)	440 (50-1319)	0,604
BP 180 (U/mL)	2,06 (0,1-12,5)	5,08 (0,13-13,2)	0,267
BP 230 (U/mL)	0,24 (0,11-5,1)	0,71 (0,1-10,7)	0,143
IL-5 (ng/mL)	206,31 (92,33-531,06)	259,53 (99,74-466,92)	0,466
IL-5R (pg/mL)	24,68 (7,13-46,34)	27,94 (7,72-45,7)	0,603

(Veriler medyan (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. Mann Withney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir. VAS: Vizüel Analog Skala, Ig: Immünoglobulin, BP: Büllöz Pemfigoid, IL: İnterlökin)

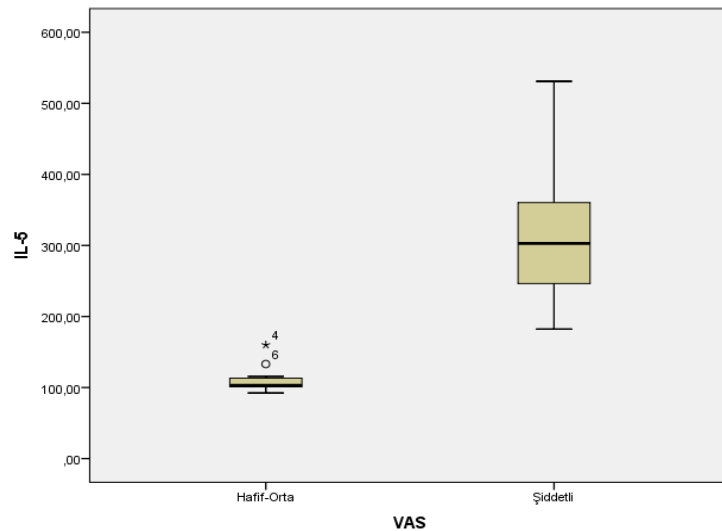
Hastaların VAS skorları 0-10 hafif, 11-20 orta, 21-30 şiddetli olacak şekilde sınıflandırıldı. Hastaların VAS skor düzeyi $21,84 \pm 8,64$ idi. Hastaların %38,7'sinde

(n=12) VAS skoru hafif-orta düzeyde iken, %61,3'ünde (n=19) şiddetli düzeyde idi. Hastaları VAS skoruna göre 2 gruba ayırdığımızda laboratuvar test sonuçları Tablo 4.9.'da ve Şekil 4.6.-7.'te verilmiştir. Hastaların kaşıntı şiddeti arttıkça eozinofil, total IgE, IL5 ve IL5R düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaktadır (p<0,05 hepsi için). Ancak hastaların kaşıntı şiddeti arttıkça BPDAl skoru, BP180 ve BP230 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi (p>0,05 hepsi için).

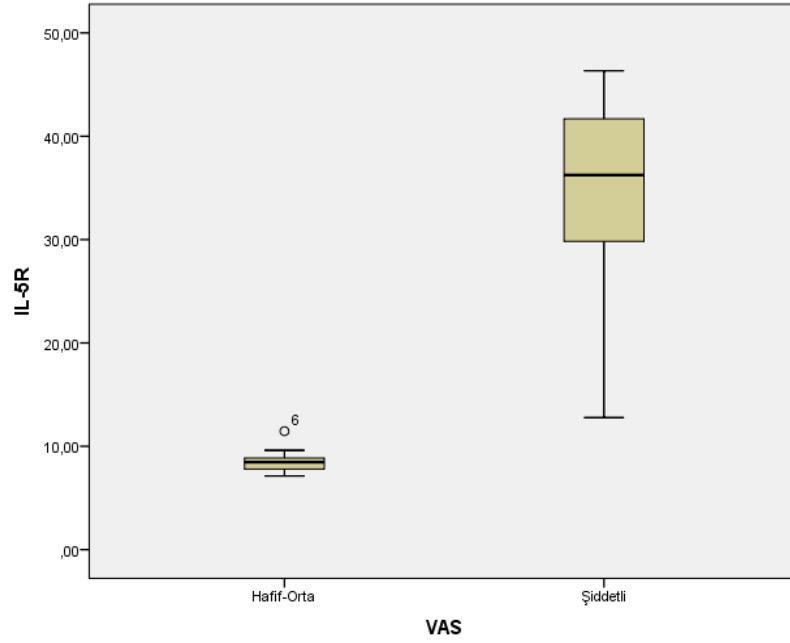
Tablo 4.9. VAS Skoruna Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Hafif-orta (n=12)	Şiddetli (n=19)	p
Eozinofil (%)			
Mediyan(Min-Maks)	2,6 (0,2-5,2)	5,0 (0,6-29)	0,023 ^a
BPDAl			
Ort±SS	39,83±26,67	50±27,81	0,322 ^b
Total IgE (IU/mL)			
Ort±SS	204,7±154,17	601,35±338,28	0,002 ^b
BP 180 (U/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	3,04 (0,13-13,2)	2,01 (0,1-12,4)	0,465 ^a
BP 230 (U/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	0,24 (0,12-5,1)	0,31 (0,1-10,7)	0,983 ^a
IL-5 (ng/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	103,49 (92,33-160,04)	302,84 (182,31-531,06)	<0,001 ^a
IL-5R (pg/mL)			
Ort±SS	8,58±1,12	34,56±10,26	<0,001 ^b

(Veriler medyan (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Mann Withney U^a ve Stutend T Testi^b kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. BPDAl: Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi, Ig: Immünoglobulin, IL: İnterloklin, BP: Büllöz Pemfigoid)



Şekil 4.6. VAS'a Göre Sınıflandırılmış Grupların IL-5 Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.7. VAS'a Göre Sınıflandırılmış Grupların IL-5R Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların BP180 değerleri ile VAS, BPDAI, serum eozinofili, IL-5 ve IL5R düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.10.'da gösterilmiştir. BP 180 testinin pozitifliğine göre hastaları iki gruba ayırdığımızda, hastaların %61,3'ünde (n=19) test pozitif iken, %38,7'sinde (n=12) test negatif idi. BP 180 testi pozitif olan hastalarla, testi negatif olan hastaların VAS skoru, BPDAI skoru, eozinofil, total IgE, IL-5 ve IL5R düzeyleri benzer olarak bulundu ($p>0,005$ hepsi için).

Tablo 4.10. BP 180 Test Pozitifliğine Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları

	Test negatif (n=12)	Test pozitif (n=19)	p
Eozinofil (%)			
Mediyan(Min-Maks)	2,95 (0,6-9,9)	4,4 (0,2-29)	0,236 ^a
BPDAI			
Ort±SS	42,58±21,62	48,26±30,85	0,547 ^b
VAS			
Mediyan(Min-Maks)	26 (0-30)	24 (3-30)	0,675 ^a
Total IgE (IU/mL)			
Ort±SS	448,0±355,68	458,24±344,26	0,942 ^b
IL-5 (ng/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	195,26 (99,74-355,46)	234,69 (92,33-531,06)	0,734 ^a
IL-5R (pg/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	18,79 (7,13-41,29)	27,48 (7,72-46,34)	0,535 ^a

(Veriler medyan (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Mann Withney U^a ve Student T Testi^b kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. BPDAI: Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi, Ig: Immünoglobulin, IL: İnterloklin, BP: Büllöz Pemfigoid)

BP 230 testinin pozitifliğine göre hastaları iki gruba ayırdığımızda, hastaların %25,8'inde (n=8) test pozitif iken, %74,2'sinde (n=23) test negatif idi. Grupların laboratuvar test sonuçları Tablo 4.8.'de verilmiştir. BP 230 testi pozitif olan hastalarla, testi negatif olan hastaların VAS skoru, BPDAI skoru, eozinofil, total IgE, IL-5 ve IL5R düzeyleri benzer olarak bulundu (p>0,005 hepsi için) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. BP 230 Test Pozitifliğine Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları

	Test negatif (n=23)	Test pozitif (n=8)	p
Eozinofil (%)			
Mediyan(Min-Maks)	3,1 (0,2-29)	12,1 (0,6-22,8)	0,223 ^a
BPDAI			
Ort±SS	42,74±24,52	55,63±34,42	0,259 ^b
VAS			
Mediyan(Min-Maks)	25 (0-30)	24,50 (3-30)	0,877 ^a
Total IgE (IU/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	385 (50-1319)	367 (165-773)	0,893 ^a
IL-5 (ng/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	206,31 (92,33-531,06)	259,53 (101,4-445,74)	0,947 ^a
IL-5R (pg/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	24,68 (7,13-46,34)	29,46 (7,72-45,7)	0,740 ^a

(Veriler medyan (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Mann Withney U^a ve Student T Testi^b kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. BPDAI: Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi, Ig: Immünoglobulin, IL: İnterloklin, BP: Büllöz Pemfigoid)

Hastalar doku eozinofil infiltrasyon düzeyine göre sınıflandırıldığında hafif ve orta düzeydeki hasta sayısı az olduğu için bu grup birleştirildi. Sonuç olarak hastalar doku eozinofil infiltrasyon düzeyine göre gruplandırıldığında %45,2'si (n=14) hafif-orta düzeyde, %54,8'i (n=17) şiddetli düzeyde idi. Grupların laboratuvar test sonuçları Tablo 4.12.'de verilmiştir. Hastaların doku eozinofil infiltrasyon düzeyi arttıkça VAS skoru, serum total IgE, IL-5, IL-5R ve serum eozinofil düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaktadır (p<0,05 hepsi için). Ancak BPDAI skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi (p=0,248).

Tablo 4.12. Doku Eozinofil İnfiltrasyon Düzeyine Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları

	Hafif-orta düzey (n=14)	Şiddetli düzey (n=17)	p
Eozinofil (%)			
Mediyan(Min-Maks)	2,6 (0,2-5,2)	7,4 (0,6-29)	0,022 ^a
BPDAI			
Ort±SS	39,71±27,74	51,29±26,78	0,248 ^b
VAS			
Mediyan(Min-Maks)	15,50 (0-30)	27 (24-30)	<0,001 ^a
Total IgE			
(IU/mL)			
Ort±SS	234,67±180,01	630,27±341,82	0,001 ^b
IL-5 (ng/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	107,27 (92,33-183,25)	316,44 (206,31-531,06)	<0,001 ^a
IL-5R (pg/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	8,54 (7,13-12,91)	37,55 (23,69-46,34)	<0,001 ^a

(Veriler medyan (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Mann Withney U^a ve Stutend T Testi^b kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. BPDAI: Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi VAS: Vizüel Analog Skala, ,Ig: Immünoglobulin, IL: İnterlokün, BP: Büllöz Pemfigoid)

Hastalar doku IL5R ekspresyonuna göre sınıflandırıldığında (Tablo 4.13.), hafif ve orta düzeydeki hasta sayısı az olduğu için bu grup birleştirildi. Sonuç olarak hastalar doku IL5R ekspresyonuna göre gruplandırıldığında %38,7'si (n=12) hafif-orta düzeyde, %61,3'ü (n=19) şiddetli düzeyde idi. Grupların laboratuvar test sonuçları Tablo 4.10.'da verilmiştir. Hastaların doku IL5R ekspresyon düzeyi arttıkça VAS skoru, IgE, IL-5, IL-5R ve serum eozinofil düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaktadır (p<0,05 hepsi için). Ancak BPDAI skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi (p=0,322).

Tablo 4.13. Doku IL5R Ekspresyonuna Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları

	Hafif-orta düzey (n=12)	Şiddetli düzey (n=19)	p
Eozinofil (%)			
Mediyan(Min-Maks)	2,6 (0,2-5,2)	5,0 (0,6-29,0)	0,024 ^a
BPDAI			
Ort±SS	39,83±26,67	50,0±27,81	0,322 ^b
VAS	15 (0-21)	27 (24-30)	<0,001 ^a

Mediyan(Min-Maks)			
Total IgE (IU/mL)	204,7±154,17	601,35±338,28	0,002 ^b
Ort±SS			
IL-5 (ng/mL)			
Mediyan(Min-Maks)	103,49 (92,33-160,04)	302,84 (182,31-531,06)	<0,001 ^a
IL-5R (pg/mL)			
Ort±SS	8,58±1,12	34,56±10,26	<0,001 ^b

(Veriler medyan (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Mann Withney U^a ve Stutend T Testi^b kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. BPDAI: Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi VAS: Vizüel Analog Skala, ,Ig: Immüoglobulin, IL: İnterloklin, BP: Büllöz Pemfigoid)

Hastaları cinsiyetlerine göre gruplandırdığımızda erkeklerin yaş ortalaması 71,20±8,16 yıl iken, kadınların yaş ortalaması 73,50±11,81 yıl idi. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalaması benzer olarak bulundu (p=0,403). Grupların laboratuvar test sonuçları Tablo 4.14.'de verilmiştir. Erkeklerin ve kadınların BPDAI skoru, VAS skoru, total IgE, IL-5 ve IL-5R düzeyleri benzer olarak bulundu (p>0,05 hepsi için). Ayrıca erkeklerin serum eozinofil düzeyleri kadınlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.04). Ancak kadın ve erkeklerin doku eozinofil infiltrasyon düzeyi ve IL-5R ekspresyon düzeyi benzer olarak bulundu (p=0,981, p=1,0 sırasıyla).

Tablo 4.14. Cinsiyetlerine Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları

	Erkek (n=11)	Kadın (n=20)	p
Serum Eozinofil (%)			
Mediyan (Min-Maks)	5,2 (1,2-29)	2,35 (0,2-22,8)	0,019^a
BPDAI			
Ort±SS	39,73±30,59	49,55±25,61	0,244 ^a
VAS			
Mediyan (Min-Maks)	24 (3-30)	25 (0-30)	0,317 ^a
Total IgE (IU/mL)			
Ort±SS	470,0±388,13	445,29±323,64	0,860 ^b
IL-5 (ng/mL)			
Mediyan (Min-Maks)	102,23 (23,18-531,06)	101,82 (32,68-518,76)	0,639 ^a
IL-5R (pg/mL)			
Mediyan (Min-Maks)	11,24 (4,29-46,32)	9,87 (3,28-46,34)	0,971 ^a
Doku eozinofil infiltrasyon düzeyi	Hafif-orta n (%)		
	5 (%45,5)	9 (%45)	0,981 ^c
	Şiddetli n (%)	11 (%55)	

Doku IL-5R ekspresyon düzeyi	Hafif-orta n (%)	4 (%36,4)	8 (%40)	1,0 ^d
	Şiddetli n (%)	7 (%63,6)	12 (%60)	

(Veriler medyan (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Mann Withney U^a, Stutend T Testi^b, Pearson ki-kare tesit^c ve Fisher's Exact testi^d kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. BPDAl: Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi VAS: Vizüel Analog Skala, ,Ig: İmmünoglobulin, IL: İnterloklin)

Hastalar DM varlığına göre gruplandırıldığında laboratuvar test sonuçları Tablo 4.15.'de verilmiştir. DM'si olan ve olmayan hastaların, BPDAl skor, VAS skor, serum eozinofil, total IgE, IL-5, IL5R, doku eozinofil infiltrasyon ve doku IL-5R ekspresyon düzeyleri benzer olarak bulundu (p<0,05 hepsi için).

Tablo 4.15. DM Varlığına Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları

		DM (-) (n=12)	DM (+) (n=19)	p
Serum Eozinofil (%)				
Mediyan (Min-Maks)		4,75 (0,2-29)	3,1 (0,6-22,8)	0,598 ^a
BPDAl				
Ort±SS		39,75±26,58	50,05±27,84	0,316 ^b
VAS				
Mediyan (Min-Maks)		24 (3-30)	25 (0-30)	0,509 ^a
Total IgE (IU/mL)				
Ort±SS		348,2±241,88	516,94±381,58	0,222 ^b
IL-5 (ng/mL)		223,23 (92,33-531,06)	207,26 (100,57-518,76)	0,435 ^a
Mediyan (Min-Maks)				
IL-5R (pg/mL)		24,05 (7,72-46,32)	24,68 (7,13-46,34)	0,952 ^a
Mediyan (Min-Maks)				
Doku eozinofil infiltrasyon düzeyi	Hafif-orta n (%)	6 (%50)	8 (%42,1)	0,667 ^c
	Şiddetli n (%)	6(%50)	11 (%57,9)	
Doku IL-5R ekspresyon düzeyi	Hafif-orta n (%)	5 (%41,7)	7 (%36,8)	0,788 ^c
	Şiddetli n (%)	7 (%58,3)	12 (%63,2)	

(Veriler medyan (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Mann Withney U^a, Stutend T Testi^b, Pearson ki-kare tesit^c kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. DM: Dıyabetes Mellitus, BPDAl: Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi VAS: Vizüel Analog Skala, ,Ig: İmmünoglobulin, IL: İnterloklin)

Hastalar gliptin türevi ilaç kullanımına göre gruplandırıldığında laboratuvar test sonuçları Tablo 4.16.'da verilmiştir. Gliptin türevi kullanan ve kullanmayan hastaların, BPDAl skor, VAS skor, serum eozinofil, total IgE, IL-5, IL5R, doku eozinofil infiltrasyon ve doku IL-5R ekspresyon düzeyleri benzer olarak bulundu (p<0,05 hepsi için).

Tablo 4.16. Gliptin Türevi İlaç Kullanımına Göre Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Test Sonuçları

	Gliptin türevi kullanmayanlar (n=21)	Gliptin türevi kullananlar (n=10)	p
Serum Eozinofil (%)	3,5 (0,2-29)	2,95 (1,1-22,8)	0,866 ^a
Mediyan (Min-Maks)			
BPDAI	41,05±25,07	56,60±30,36	0,142 ^b
Ort±SS			
VAS	25 (3-30)	24,5 (0-30)	0,519 ^a
Mediyan (Min-Maks)			
Total IgE (IU/mL)	387,47±290,34	613,50±419,26	0,118 ^b
Ort±SS			
IL-5 (ng/mL)	207,26 (92,33-531,06)	250,47 (109,79-518,76)	0,250 ^a
Mediyan (Min-Maks)			
IL-5R (pg/mL)	23,69 (7,72-46,32)	29,83 (7,13-46,34)	0,983 ^a
Mediyan (Min-Maks)			
Doku eozinofil infiltrasyon düzeyi	Hafif-orta n (%) 10 (%47,6)	Hafif-orta n (%) 4 (%40)	1,0 ^c
	Şiddetli n (%) 11 (%52,4)	Şiddetli n (%) 6 (%60)	
Doku IL-5R ekspresyon düzeyi	Hafif-orta n (%) 8 (%38,1)	Hafif-orta n (%) 4 (%40)	1,0 ^c
	Şiddetli n (%) 13 (%61,9)	Şiddetli n (%) 6 (%60)	

(Veriler medyan (minimum-maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Mann Withney U^a, Stutend T Testi^b, Pearson ki-kare testi^c kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. BPDAI: Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi VAS: Vizüel Analog Skala, ,Ig: immünoglobulin, IL: İnterlökin)

Kaşıntı şiddetini gösteren VAS skoru ile serum eozinofil, total IgE, IL-5 ve IL-5R arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon mevcuttu. IL-5 ve IL-5R ile serum eozinofil, total IgE arasında da pozitif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon vardı. Ayrıca IL-5 ve IL-5R arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon tespit edildi (Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. VAS ile Laboratuvar Testleri ve Skorlamalar Arasındaki İlişki

	Eozinofil	BPDAI	VAS	IgE	BP 180	BP 230	IL-5	IL-5R
Serum Eozinofil	r	0,146	0,518	0,337	0,125	-0,085	0,566	0,541
	p	-	0,023	0,086	0,512	0,657	0,001	0,002
BPDAI	r	0,146	0,224	0,259	0,116	0,309	0,254	0,237
	p	0,432	-	0,225	0,541	0,096	0,168	0,199
VAS	r	0,518	0,224	0,509	-0,218	-0,086	0,581	0,622
	p	0,023	0,225	0,034	0,248	0,651	0,001	<0,001
Total IgE	r	0,337	0,259	0,509	0,044	0,205	0,682	0,619
	p	0,086	0,191	0,034	0,831	0,315	<0,001	0,001

BP 180	r	0,125	0,116	-0,218	0,044	-	0,561	0,026	0,029
	p	0,512	0,541	0,248	0,831	-	0,001	0,891	0,878
BP 230	r	-0,085	0,309	-0,086	0,205	0,561	-	-0,015	0,002
	p	0,657	0,096	0,651	0,315	0,001	-	0,939	0,991
IL-5	r	0,566	0,254	0,581	0,682	0,026	-0,015	-	0,591
	p	0,001	0,168	0,001	<0,001	0,891	0,939	-	<0,001
IL-5R	r	0,541	0,237	0,622	0,619	0,029	0,002	0,591	-
	p	0,002	0,199	<0,001	0,001	0,878	0,991	<0,001	-

(r: korelasyon katsayısı. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. BPDAl: Büllöz Pemfigoid Hastalığı Alan İndeksi VAS: Vizüel Analog Skala, ,İg: İmmünoglobulin, IL: İnterlökin, BP: Büllöz Pemfigoid)

5. TARTIŞMA

BP, yalnızca BP180 ve BP230 antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerle açıklanabilen bir hastalık olmayıp, belirgin eozinofilik infiltrasyon ve Th2 ağırlıklı inflamatuvar yanıt ile karakterize kompleks bir immünolojik süreç olarak kabul edilmektedir (1, 4, 9). Bu çalışmada serum IL-5 ve özellikle IL-5R düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunması, buna karşın bu belirteçlerin BPDAl ile anlamlı ilişki göstermemesi ancak pruritus şiddeti, eozinofil düzeyleri ve doku eozinofil infiltrasyonu ile güçlü ilişki göstermesi, IL-5/IL-5R ekseninin BP’de genel hastalık yaygınlığından çok eozinofilik inflamasyon ve semptomatik yük ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde BP patogeneğinde eozinofillerin merkezi rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir. Amber ve ark. tarafından yapılan çalışmada, BP patogeneğinde geleneksel IgG odaklı mekanizmaların ötesinde eozinofillerin ve IgE otoantikörlerinin patojenik rolleri ve dermoepidermal ayrışmadaki mekanizmaları incelenmiştir. Çalışmada, eozinofil infiltrasyonu, sitokinler, MMP-9 ve anti-BP180’nin IgE aracılı bariyer hasarı üzerinden mukokutanöz hastalıklardaki patolojik süreçler değerlendirilmiştir. Eozinofillerin yalnızca inflamatuvar efektör hücreler olmadığını, aynı zamanda sitokin salınımı, proteaz üretimi ve doku hasarı üzerinden hastalık sürecini aktif biçimde yönlendirdiğini bildirmiştir (9). Benzer şekilde Wakugawa ve ark., BP hastalarının bül sıvılarında IL-5 ve eotaksin düzeylerini tespit ederek, bu faktörlerin doku eozinofilisiyle ilişkisini ortaya koymuştur. Bu çalışmada IL-5 ve eotaksin düzeylerini belirgin olarak arttığı ve bu artışın doku eozinofil yoğunluğu ile korele olduğu gösterilmiştir (27).

Shrikhande ve ark. ise BP lezyonlarında IL-5 ve eotaksin düzeylerinin birlikte ekspresyonunun arttığını bildirerek, Th2 ağırlıklı sitokin yanıtının eozinofil aktivasyonu üzerindeki belirleyici rolünü vurgulamıştır (31). Ayrıca Stahle-Backdahl ve ark. tarafından yapılan çalışmada, BP hastalarında eozinofiller tarafından üretilen ve salınan 92 kD jelatinazın, rekombinant BP 180 otoantijenini parçalayarak doku hasarına ve bazal membran bozulmasına nasıl katkıda bulunduğu araştırılmıştır. Eozinofiller tarafından salınan MMP’lerin BP180’in ekstrasellüler bölgesini

parçalayabildiğini göstererek, eozinofillerin yalnızca sekonder inflamatuvar hücreler değil, doğrudan doku hasarına katkıda bulunan aktif efektör hücreler olduğu ortaya koyulmuştur (25). Bizim çalışmamızda da doku IL-5R ekspresyonu ve eozinofil infiltrasyonunun yüksek bulunması, IL-5 aracılı eozinofilik inflamasyonun BP’de yalnızca sistemik değil, aynı zamanda lokal doku düzeyinde de belirgin şekilde aktive olduğunu desteklemiştir.

Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, BP patogenezinde IgE ve eozinofillerle ilişkili tip 2 inflamasyonun rolü incelenmiş ve yaptığımız çalışmadan farklı olarak kortikosteroidlere alternatif hedefe yönelik yeni tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada özellikle IL-4, IL-5 ve IL-13 aracılı yanıtın hem eozinofilik inflamasyon hem de pruritus gelişiminde temel rol oynadığı bildirilmiştir (53). Hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin incelendiği başka bir çalışmada da BP patogenezindeki tip 2 inflamasyonun (IL-4, IL-5, IL-13) eozinofilik infiltrasyon ve yoğun pruritus gelişimindeki temel rolü vurgulanılmıştır (60). Her ne kadar çalışmamız tedaviye yönelik bir değerlendirme içermese de, IL-5/IL-5R düzeylerinin pruritus şiddeti, eozinofil ve total IgE düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermesi, tip 2 inflamatuvar yanıtın BP’de semptomatik inflamasyon ve eozinofilik aktivite ile yakın ilişkili olduğunu desteklemektedir.

BP’de hastalık aktivitesinin objektif değerlendirilmesinde BPDAl, klinik pratikte ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılan valide bir skorelama sistemi olup, özellikle deri ve mukozal lezyonların yaygınlığı ile aktivitesini kantitatif olarak değerlendirmektedir (17). Murrell ve ark. tarafından yapılan çalışmada BP’nin klinik çalışmalarını standartlaştırmak amacıyla uluslararası uzman panelinin önerdiği ortak tanımlar, sonuç ölçütleri ve BPDAl incelenmiştir. Bu çalışmada BPDAl’nin geliştirilme süreci ele alınmış ve bu skoren hastalık aktivitesini standartize etmede yüksek güvenilirliğe sahip olduğu ancak esas olarak kutanöz tutulumun morfolojik boyutunu yansıttığı ifade edilmiştir (17). Buna karşın Wijayanti ve ark. tarafından yapılan çalışmada BP klinik çalışmalarında kullanılan BPDAl ve Otoimmün Bullöz Deri Hastalığı Şiddet Puanı (ABSIS) skorelama sistemlerinin güvenilirlik, geçerlilik ve klinik duyarlılık özellikleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. BPDAl’nin gözlemciler arası güvenilirliğinin daha yüksek olduğu gösterilmekle birlikte, bu

skorun özellikle subjektif semptomlar ve inflamatuvar biyobelirteçlerle her zaman paralel seyretmeyebileceği vurgulanılmıştır (61). Benzer şekilde Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada BP'nin aktivite ve şiddeti ile ilişkili olan anti-BP180 otoantikorları, inflamatuvar hücreler ve sitokinler gibi immünolojik faktörler üzerinde durulmuştur. BP hastalarında hastalık aktivitesinin yalnızca klinik lezyon yükü ile değil, otoantikor düzeyleri, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve sistemik immün yanıt parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği gösterilmiştir (62).

BP'nin immünopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda da klinik şiddet ile biyolojik inflamasyon arasında tam bir örtüşme olmadığı bildirilmiştir. Kridin ve Ludwig tarafından yapılan çalışmada BP'nin heterojen immün yanıt spektrumu sergilediği, bu nedenle periferik inflamatuvar belirteçler ile klinik şiddet arasında değişken korelasyonlar görülebileceği ifade edilmiştir (4). Farnaghi ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise dermal ve periferik eozinofili ile BP hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelenmiş ve eozinofil düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korele olabildiği, ancak bu ilişkinin tüm hasta alt gruplarında homojen olmadığı gösterilmiştir (63). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde IL-5 ve IL-5R düzeyleri BPDAI ile ilişki göstermemesine rağmen pruritus şiddeti, eozinofil ve total IgE düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu durum BP'de immünolojik inflamasyon ile morfolojik hastalık yaygınlığının her zaman paralel ilerlemediğini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda IL-5 ve IL-5R düzeylerinin BPDAI ile anlamlı ilişki göstermemesi (IL-5: $p=0,466$; IL-5R: $p=0,603$), bu biyobelirteçlerin klinik lezyon yükünü temsil eden morfolojik hastalık şiddeti ile doğrudan ilişkili olmadığını düşündürmüştür. Buna karşılık aynı parametrelerin pruritus şiddeti ile anlamlı korelasyon göstermesi ve eozinofil ile total IgE düzeyleriyle paralel artış sergilemesi, IL-5/IL-5R ekseninin daha çok eozinofilik inflamasyon ve semptomatik yük ile ilişkili olabileceği hipotezini desteklemiştir. Bu bulgular, BP'de hastalık aktivitesinin tek bir klinik skorla (BPDAI) tam olarak temsil edilemeyeceğini, klinik lezyon yükü ile immünolojik ve semptomatik inflamasyonun kısmen ayrışabilen ancak birbirini tamamlayan süreçler olduğunu göstermiştir.

BP'de eozinofiller yalnızca periferik inflamasyonun bir göstergesi olmayıp, aynı zamanda dermoepidermal ayrışma sürecinde aktif rol oynayan temel efektör

hücreler arasında yer almaktadır. Özellikle dermal eozinofil infiltrasyonu BP'nin karakteristik histopatolojik özelliklerinden biri olarak kabul edilmekte ve hastalık aktivitesi ile ilişkili inflamatuvar yanıtın önemli bir bileşenini oluşturmaktadır (9, 25). IL-5 ise eozinofillerin kemik iliğinde maturasyonu, periferel dolaşıma geçişi, doku migrasyonu ve yaşam sürelerinin uzamasında kritik rol oynayan temel Th2 sitokinlerinden biridir. Bu nedenle BP'de IL-5 aracılı eozinofilik inflamasyonun değerlendirilmesi, yalnızca serum biyobelirteç düzeylerinin değil aynı zamanda doku düzeyindeki inflamatuvar yanıtın da incelenmesini gerekli kılmaktadır (27, 31).

Çalışmamızda hastaların %54,8'inde şiddetli doku eozinofil infiltrasyonu, %61,3'ünde ise şiddetli doku IL-5R ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca doku eozinofil infiltrasyonu arttıkça serum IL-5, serum IL-5R, total IgE, serum eozinofil düzeyleri ve pruritus şiddetinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde doku IL-5R ekspresyon şiddeti arttıkça da aynı parametrelerde paralel artış izlenmiştir. Buna karşın hem doku eozinofil infiltrasyonu hem de doku IL-5R ekspresyonu ile BPDAl arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, BP'de eozinofilik inflamasyonun klinik lezyon yaygınlığından bağımsız olarak daha çok immünolojik aktivite ve semptomatik yük ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde BP'de dermal eozinofil infiltrasyonunun hastalık aktivitesi ve inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Farnaghi ve ark. tarafından yapılan çalışmada dermal ve periferel eozinofili ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve özellikle eozinofil yoğunluğu arttıkça inflamatuvar aktivitenin belirginleştiği gösterilmiştir (63). Benzer şekilde Amber ve ark., BP'de eozinofillerin yalnızca sekonder inflamatuvar hücreler olmadığını, sitokin salınımı, proteaz aktivasyonu ve bazal membran hasarı üzerinden doğrudan hastalık patogeneze katkıda bulunduğunu bildirmiştir (9). Çalışmamızda serum IL-5/IL-5R düzeyleri ile doku eozinofil infiltrasyonu arasındaki paralel artışın gösterilmiş olması, bu inflamatuvar eksenin BP'de sistemik ve lokal düzeyde birlikte aktive olduğunu desteklemektedir.

Ayrıca çalışmamızda doku IL-5R ekspresyonunun artışı ile pruritus şiddeti arasındaki güçlü ilişki dikkat çekici bulunmuştur. Özellikle şiddetli doku IL-5R ekspresyonu olan hastalarda VAS skorlarının belirgin yüksek olması, IL-5/IL-5R

ekseninin yalnızca hücrel inflamasyonda değil, semptomatik hastalık yükünde de etkili olabileceğini düşündürmüştür. Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada da IL-4, IL-5 ve IL-13 aracılı tip 2 inflamasyonun BP'de kaşıntı gelişiminde temel rol oynadığı belirtilmiştir (57). Bu durum, literatürde çoğunlukla IL-5 aracılı tip 2 inflamasyon üzerinde durulmuş olmasına karşın, çalışmamızda hem serum hem de doku düzeyinde gösterilen IL-5R artışının pruritus şiddeti ile ilişkili bulunmasının, IL-5R'nin BP'de semptomatik inflamasyonun biyolojik göstergelerinden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte çalışmamızda doku eozinofil infiltrasyonu ve IL-5R ekspresyonu ile BPDAl arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, BP'de histopatolojik inflamasyon ile klinik morfolojik hastalık yaygınlığının her zaman paralel ilerlemeyebileceğini düşündürmüştür. Bu durum, doku temelli inflamatuvar parametrelerin BP'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde klinik skorlamalara tamamlayıcı katkı sağlayabileceğini desteklemektedir.

BP'nin temel immünolojik özelliklerinden biri hemidesmozomal yapısal proteinler olan BP180 ve BP230'a karşı gelişen otoantikorlardır. Özellikle BP180 NC16A bölgesine karşı gelişen otoantikorların kompleman aktivasyonu, inflamatuvar hücre göçü ve dermoepidermal ayrışma sürecinde temel rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir (17, 64). Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar, BP patogenezinin yalnızca otoantikor varlığı ile açıklanamayacağını, hastalığın klinik şiddeti ve inflamatuvar aktivitesinde farklı immünolojik mekanizmaların da rol oynadığını gösterilmiştir (4, 9).

Çalışmamızda hem BP180 hem de BP230 pozitif ve negatif hastalar arasında serum IL-5, IL-5R, total IgE, eozinofil düzeyleri, BPDAl ve VAS skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Korelasyon analizinde de BP180 ve BP230 düzeyleri ile IL-5 ve IL-5R arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Buna karşın IL-5 ve IL-5R'nin pruritus şiddeti, serum eozinofil düzeyleri ve total IgE ile anlamlı korelasyon göstermesi dikkat çekici bulunmuştur.

Literatürde BP180 otoantikor düzeylerinin özellikle hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, bu ilişkinin tüm hasta

gruplarında homojen olmadığı da gösterilmiştir. Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada BP’de hastalık aktivitesinin yalnızca otoantikor düzeyleri ile açıklanamayacağı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve sitokin yanıtının da hastalık fenotipi üzerinde belirleyici olduğu vurgulanmıştır (65). Benzer şekilde Kridin ve Ludwig, BP’nin heterojen immünolojik özellikler gösteren kompleks bir hastalık olduğunu ve klinik aktivitenin farklı immünolojik yolların ortak etkisiyle ortaya çıktığını bildirmiştir (4).

Bizim bulgularımız da bu görüşü desteklemektedir. Özellikle IL-5/IL-5R ekseninin BP180 ve BP230 otoantikor düzeylerinden bağımsız şekilde pruritus, eozinofili ve total IgE artışı ile ilişkili bulunması, BP’de eozinofilik inflamasyonun klasik otoantikor yanıtından kısmen bağımsız ilerleyen ayrı bir immünolojik bileşen olabileceğini düşündürmüştür. Bu durum, BP’de klinik inflamasyonun yalnızca otoantikor titresine dayalı olarak değerlendirilemeyeceğini ve özellikle Th2/eozinofil baskın inflamatuvar yanıtın hastalık semptomları üzerinde önemli rol oynayabileceğini göstermiştir. Buna karşılık IL-5 ve IL-5R düzeylerinin VAS ile güçlü korelasyon göstermesi, BP’de pruritus gelişiminde eozinofilik inflamasyonun önemli rol oynayabileceğine işaret etmiştir.

BP, özellikle ileri yaş grubunda yaşam kalitesini belirgin şekilde bozan en önemli semptomlardan biri olan şiddetli pruritus ile seyretmektedir. Klinik olarak pruritus, çoğu zaman büllöz lezyonların ortaya çıkmasından önce başlayabilmekte ve hastalık aktivitesi ile her zaman paralel seyretmemektedir. Bu durum, BP’de kaşıntının yalnızca epidermal hasarın mekanik bir sonucu olmadığını, aynı zamanda immünolojik süreçlerle doğrudan ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (4, 9).

Pruritus patogeneğinde Th2 yanıtı ile ilişkili sitokinlerin, özellikle IL-4, IL-13 ve IL-31’in yanı sıra eozinofil aktivasyonu ile ilişkili IL-5’in de önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Eozinofillerin mast hücre aktivasyonu, nöropeptid salınımı ve periferik sinir sensitizasyonu üzerinden kaşıntı oluşumuna katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Bu mekanizmalar, BP’de pruritusun yalnızca lokal inflamasyonun bir sonucu olmadığını, eozinofil ve Th2 sitokin ağı ile ilişkili kompleks bir nöroimmün süreç olduğunu düşündürmektedir (9, 57).

Çalışmamızda VAS ile değerlendirilen pruritus şiddeti ile serum IL-5 ve IL-5R düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı korelasyon saptanmıştır. Buna karşılık klinik morfolojik skorlar ve otoantikör düzeyleri ile benzer bir ilişki izlenmemiştir. Bu bulgular, BP’de kaşıntının klinik lezyon yükünden bağımsız olarak daha çok inflamatuvar sitokin aktivitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle IL-5 ve IL-5R düzeylerindeki artışın eozinofil aktivasyonu ve total IgE artışı ile paralel seyretmesi, pruritusun eozinofilik inflamasyon eksenini üzerinden şekillenen biyolojik bir süreç olabileceğini desteklemiştir.

Literatürde tip 2 inflamasyonun BP’de pruritus patogeneğinde kritik rol oynadığı ve IL-4, IL-5 ve IL-13 aracılı sitokin ağının hem eozinofilik inflamasyonu hem de kaşıntı duyusunu modüle ettiği bildirilmiştir (57). Ayrıca eozinofillerin nöroimmün etkileşimler üzerinden pruritus gelişimine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (9).

Bizim bulgularımız, IL-5/IL-5R ekseninin BP’de özellikle semptomatik inflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Serum ve doku düzeyindeki artışların pruritus şiddeti ile paralel seyretmesi, bu eksenin yalnızca immünolojik aktivasyonu değil, hastanın klinik semptom yükünü de yansıtabileceğini göstermiştir. Bu durum, BP’de hastalık değerlendirmesinde semptomatik bileşenin immünolojik parametrelerle birlikte ele alınmasının önemini ortaya koymuştur.

BP’de hastalık yükünün yalnızca kutanöz lezyon yaygınlığı ile sınırlı olmadığı, özellikle kaşıntı gibi semptomatik bileşenin hastalığın hasta üzerindeki gerçek klinik etkisini belirleyen temel unsurlardan biri olduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda pruritus şiddetinin IL-5, IL-5R, total IgE ve eozinofil düzeyleri ile gösterdiği pozitif korelasyon, semptomatik yükün Th2 ağırlıklı inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğunu desteklemiştir.

Literatürde BP’de pruritusun yalnızca mast hücre degranülasyonu ve histamin aracılı mekanizmalarla açıklanamayacağı, bunun çok daha kompleks bir immün-sinir etkileşimi sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir. Özellikle Th2 tip yanıtın baskın olduğu inflamatuvar süreçlerde IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin hem eozinofil aktivasyonunu artırdığı hem de periferik sinir uçlarında duyarlanmayı kolaylaştırdığı

gösterilmiştir (57, 66). Bu bağlamda IL-5 ekseninin yalnızca eozinofil proliferasyonu ile sınırlı olmadığı, aynı zamanda dolaylı olarak nöroimmün mekanizmalar üzerinden kaşıntı algısını modüle edebileceği düşünülmektedir.

Bizim bulgularımızda IL-5 ve IL-5R düzeylerinin VAS ile anlamlı korelasyon göstermesi, bu eksenin BP’de semptomatik inflamasyon ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Eozinofillerin pruritus patogenezindeki rolü yalnızca dolaylı sitokin etkileri ile sınırlı değildir. Eozinofiller tarafından salınan MBP, ECP ve çeşitli proteazların dermal sinir uçlarında irritasyon ve sensitizasyon oluşturduğu, bu durumun periferik kaşıntı eşik değerini düşürdüğü bilinmektedir (42). Bu nedenle IL-5 aracılı eozinofilik aktivasyonun artışı, doğrudan kaşıntı şiddetinde artış ile sonuçlanabilecek biyolojik bir zemin oluşturmaktadır.

Buna ek olarak total IgE düzeyleri ile VAS arasındaki anlamlı korelasyon ($r=0,509$), BP’de tip 2 immün yanıtın yalnızca T hücre aracılı değil aynı zamanda humoral immün yanıt üzerinden de pruritogenik etki oluşturduğunu göstermiştir. IgE’nin mast hücre ve bazofil aktivasyonu üzerinden histamin bağımsız mediyatör salınımını artırabileceği ve bunun da kronik kaşıntı döngüsünü besleyebileceği düşünülmüştür.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde BP’de pruritusun; IL-5/IL-5R eksenine ile ilişkili eozinofilik inflamasyon, IgE aracılı immün aktivasyon ve nöroimmün etkileşimlerin birleşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir süreç olduğu anlaşılmaktadır. Bu bulgular, pruritusun BP’de yalnızca sekonder bir semptom değil, hastalığın immünolojik aktivitesini yansıtan önemli bir klinik bileşen olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda doku eozinofil infiltrasyonunun hastaların yarısından fazlasında şiddetli düzeyde olduğu ve bu infiltrasyon düzeyinin hem serum eozinofil düzeyi hem de IL-5/IL-5R eksenine ile paralel seyir gösterdiği saptanmıştır. Özellikle doku eozinofil infiltrasyonunun VAS ile anlamlı korelasyon göstermesi, lokal

inflamatuvar yanıtın klinik semptomatik yük ile doğrudan ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Eozinofillerin büllöz pemfigoid patogenezindeki rolü, yalnızca periferik kanda artış ile sınırlı olmayıp dermoepidermal bileşkede yoğun inflamatuvar infiltrasyon şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu hücrelerin granüler proteinleri (MBP, ECP gibi) aracılığıyla bazal membran hasarı oluşturabildiği ve doku yıkımına katkı sağladığı gösterilmiştir (25, 66). Bu nedenle doku eozinofil yoğunluğunun hastalığın gerçek biyolojik aktivitesini yansıtabileceği düşünülmektedir.

IL-5 reseptör ekspresyonunun doku düzeyinde artmış olması ve bu artışın VAS ile anlamlı korelasyon göstermesi, IL-5 aracılı sinyalizasyonun yalnızca sistemik sitokin yanıtı değil, aynı zamanda hedef doku düzeyinde biyolojik aktivite ile birlikte seyrettiğini düşündürmektedir. IL-5/IL-5R eksenini, eozinofil yaşam süresi, aktivasyonu ve dokuya göçünü artırarak inflamatuvar yanıtın amplifikasyonuna katkıda bulunmaktadır (57). Bu bulgular, BP’de sistemik ve lokal immün yanıtın birlikte işleyen bir eksen üzerinde ilerlediğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, BP’nin yalnızca otoantikor aracılı büllöz bir hastalık olmadığı; bunun ötesinde eozinofilik inflamasyon ve Th2 baskın immün yanıtın belirleyici olduğu kompleks bir immünopatolojik süreç olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, IL-5/IL-5R ekseninin BP’de yalnızca sistemik inflamasyonla değil, özellikle semptomatik yük ve doku düzeyindeki inflamatuvar aktivite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri, IL-5 ve IL-5R düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen BPDAl ile anlamlı korelasyon göstermemesidir. Buna karşın aynı parametrelerin VAS ile güçlü korelasyon göstermesi, hastalık aktivitesinin klinik olarak yalnızca morfolojik yaygınlık üzerinden değil, hastanın subjektif semptom yükü üzerinden de değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu durum BP’de klinik şiddetin tek boyutlu bir kavram olmadığını, aksine farklı biyolojik eksenlerin birleşimiyle oluşan heterojen bir yapı sergilediğini düşündürmüştür.

Elde edilen diğ er önemli bir bulgu, doku eozinofil infiltrasyonu ve IL-5R ekspresyonunun hem serum IL-5 düzeyleri hem de VAS ile anlamlı korelasyon göstermesidir. Bu sonuç, lokal inflamatuvar yanıtın sistemik immün aktivite ile uyumlu olduğunu ve IL-5 aracılı sinyalizasyonun hedef doku düzeyinde fonksiyonel olarak karşılık bulduğunu desteklemektedir. Özellikle doku düzeyindeki bu güçlü ilişki, BP’de gerçek hastalık aktivitesinin yalnızca serum belirteçleri veya klinik skorlarla değil, histopatolojik inflamasyonla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bununla birlikte BPDAl’nın IL-5, IL-5R, IgE ve eozinofil düzeyleri ile uyum göstermemesi, bu skollama sisteminin esas olarak morfolojik hastalık yükünü yansıttığını, ancak immünolojik aktiviteyi yeterince temsil edemediğini düşündürmektedir. Bu durum, BP’de klinik değerlendirme araçlarının biyolojik inflamasyonun tüm bileşenlerini kapsamakta yetersiz kalabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Literatürde de BP’de klinik şiddet ile immünolojik belirteçler arasında her zaman lineer bir ilişki olmadığı, hastalığın heterojen bir immün yanıt spektrumu sergilediği ve farklı hasta alt gruplarında değişken korelasyonların görülebildiği bildirilmiştir (4, 63, 64). Çalışmamızın bulguları bu heterojen yapıyı destekler niteliktedir ve özellikle IL-5/IL-5R ekseninin semptomatik inflamasyonla daha yakın ilişkili olduğunu göstermesi açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak, bu  alışma BP’de hastalık aktivitesinin tek bir klinik skorla (BPDAl) tam olarak açıklanamayacağını, bunun yerine morfolojik hastalık yükü, semptomatik şiddet ( zellikle pruritus) ve immünolojik inflamasyonun (IL-5/IL-5R, total IgE, eozinofil) birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çok boyutlu yaklaşımın, gelecekte hem hastalık takibinde hem de hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde daha doğru bir klinik  er eve sağlayabileceği d ş n lmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle  alışma tek merkezli, nadir görülen bir hastalık grubunda ve nispeten sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş olup, elde edilen sonuçların genellenebilirliği kısıtlı olabilir. Her ne

kadar örneklem büyüklüğü güç analizi ile belirlenmiş olsa da özellikle alt grup analizlerinde hasta sayısının azalması istatistiksel gücü sınırlamış olabilir. Çalışmanın kesitsel doğası nedeniyle IL-5 ve IL-5R düzeylerinin hastalık alevlenmelerini öngörmedeki rolü net olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca hastaların mevcut tedavi durumlarının ve kullanılan ilaçların (özellikle immünmodülatör tedaviler ve gliptinler) sitokin düzeyleri üzerindeki potansiyel etkileri tamamen elimine edilememiştir.

Bunun yanı sıra BPDAI skorunun klinik hastalık yükünü yansıtmasına rağmen immünolojik aktiviteyi tam olarak göstermemesi, biyobelirteçlerle olan ilişkinin değerlendirilmesinde sınırlayıcı bir faktör olabilir. Son olarak, serum düzeyleri ile doku düzeyindeki inflamatuvar süreçler arasındaki ilişki değerlendirilmiş olmakla birlikte, bu mekanizmaların moleküler düzeyde daha ileri yöntemlerle (örneğin sitokin panel analizleri veya gen ekspresyon çalışmaları) desteklenmemiş olması da çalışmanın diğer bir sınırlılığıdır.

Bu çalışmanın önemli güçlü yönleri de bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın prospektif olarak planlanmış olması ve hasta ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından uyumlu şekilde oluşturulması, elde edilen sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır.

Çalışmada hem serum düzeyinde (IL-5, IL-5R) hem de doku düzeyinde (IL-5R ekspresyonu ve eozinofil infiltrasyonu) değerlendirme yapılması, sistemik ve lokal inflamasyon arasındaki ilişkinin bütüncül olarak ortaya konulmasına olanak sağlamıştır. Çalışmamızda hem serum hem doku değerleriyle kaşıntı semptomu arasında bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca pruritusun objektif olarak VAS ile değerlendirilmesi ve bu parametrenin biyobelirteçlerle korelasyon analizlerinin yapılması, çalışmanın klinik açıdan anlamlılığını artırmaktadır.

Literatürde IL-5R'nin BP'deki rolünün yeterince araştırılmamış olması, bu çalışmanın önemli katkılarından birini oluşturmaktadır. Çalışmamızda IL-5R düzeylerinin hem doku hem de serum düzeyinde değerlendirilmiş olması ve bu parametrenin özellikle pruritus şiddeti ve eozinofilik inflamasyon göstergeleri ile anlamlı korelasyon göstermesi, IL-5 sinyalizasyon ekseninin yalnızca IL-5 ligandı üzerinden değil reseptör düzeyinde de klinik yansıma oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte IL-5R'nin hastalık şiddetini yansıtan BPDAI ile

ilişki göstermemesi, bu eksenin daha çok semptomatik inflamasyon ve immün aktiviteyi temsil eden bir biyolojik yolak olabileceğine işaret etmektedir. Bu yönüyle IL-5R, BP’de klinik fenotipten bağımsız olarak inflamatuvar yükü yansıtabilecek potansiyel bir biyolojik gösterge olarak değerlendirilebilir.

.



6. SONUÇ

Bu çalışmada BP hastalarında serum IL-5 ve IL-5R düzeylerinin değerlendirilmesi ile bu parametrelerin hastalık şiddeti, pruritus ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi araştırılmıştır. Elde edilen bulgular hem serum IL-5, IL-5R hem de doku IL5R düzeylerinin BP patogenezinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Özellikle serum IL-5 ve IL-5R düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunması, bu eksenin hastalığın inflamatuvar bileşenleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte çalışmanın temel amacı doğrultusunda değerlendirildiğinde, IL-5R düzeylerinin hastalık şiddeti ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermediği, buna karşın pruritus şiddeti ile güçlü ve anlamlı ilişki gösterdiği ortaya konulmuştur. Korelasyon analizlerinde IL-5 ve IL-5R düzeylerinin VAS skoru ile pozitif ve orta düzeyde anlamlı ilişki göstermesi, bu parametrelerin özellikle semptomatik yükü yansıttığını düşündürmektedir. Ayrıca IL-5/IL-5R düzeylerinin eozinofil ve total IgE gibi tip 2 inflamasyon belirteçleri ile paralel artış göstermesi ve doku düzeyinde IL-5R ekspresyonu ile eozinofilik infiltrasyonun pruritus ile ilişkili bulunması, bu eksenin BP’de eozinofilik inflamasyon ve kaşıntı patogenezinde merkezi bir rol oynadığını desteklemektedir.

Öte yandan IL-5R düzeylerinin BPDAl ile ilişkili olmaması ve BP180/BP230 otoantikor pozitifliği ile anlamlı korelasyon göstermemesi, bu yolakların klasik hastalık şiddeti göstergeleri ve otoantikor aracılı mekanizmalardan kısmen bağımsız işleyebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, BP’de hastalık aktivitesinin yalnızca otoantikor yanıtı ile açıklanamayacağını ve hücrel inflamatuvar süreçlerin özellikle semptom oluşumunda daha belirleyici olabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu veriler ışığında IL-5R’nin BP’de klasik hastalık aktivitesini yansıtan bir biyobelirteçten ziyade, özellikle pruritus ve eozinofilik inflamasyon ile ilişkili semptomatik bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu durum, IL-5/IL-5R ekseninin yalnızca patogenezinde rol oynayan bir yolak değil, aynı zamanda hedeflenebilir bir tedavi alanı olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle mevcut tedavilere dirençli veya pruritusun ön planda olduğu BP olgularında anti-IL-5 veya

anti-IL-5R biyolojik ajanların potansiyel etkinliği gelecekteki çalışmalar açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, daha geniş hasta serilerinde, çok merkezli ve prospektif tasarımlarla IL-5R düzeylerinin hastalık alevlenmelerini öngörmedeki rolünün değerlendirilmesi, bu parametrenin prognostik değerinin ortaya konulmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca moleküler düzeyde yapılacak ileri analizler ve biyolojik ajanların klinik etkinliğini değerlendiren alışmalar, IL-5/IL-5R ekseninin BP tedavisindeki yerini daha net belirleyebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* (London, England). 2013;381(9863):320-32.
2. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2007;33(1-2):67-77.
3. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, et al. Bullous pemphigoid. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2019;94(2):133-46.
4. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Frontiers in medicine*. 2018;5:220.
5. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and biological sciences*. 2011;87(8):463-85.
6. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert review of clinical immunology*. 2017;13(5):425-37.
7. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy*. 2004;59(6):561-70.
8. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009;39(6):777-87.
9. Amber KT, Valdebran M, Kridin K, et al. The Role of Eosinophils in Bullous Pemphigoid: A Developing Model of Eosinophil Pathogenicity in Mucocutaneous Disease. *Frontiers in medicine*. 2018;5:201.
10. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nature reviews Drug discovery*. 2013;12(2):117-29.
11. Giusti D, Gatouillat G, Le Jan S, et al. Eosinophil Cationic Protein (ECP), a predictive marker of bullous pemphigoid severity and outcome. *Scientific reports*. 2017;7(1):4833.
12. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, et al. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *Jama*. 1967;200(9):751-6.
13. Ujiie H, Nishie W, Shimizu H. Pathogenesis of bullous pemphigoid. *Dermatologic clinics*. 2011;29(3):439-46, ix.
14. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337(7662):a180.
15. Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, et al. Association of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Use With Risk of Bullous Pemphigoid in Patients With Diabetes. *JAMA dermatology*. 2019;155(2):172-7.
16. Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):989-95.e2.
17. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):479-85.
18. Masmoudi W, Vaillant M, Vassileva S, et al. International validation of the Bullous Pemphigoid Disease Area Index severity score and calculation of cut-off values for defining mild, moderate and severe types of bullous pemphigoid. *The British journal of dermatology*. 2021;184(6):1106-12.

19. Koga H, Teye K, Ishii N, et al. High Index Values of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for BP180 at Baseline Predict Relapse in Patients With Bullous Pemphigoid. *Frontiers in medicine*. 2018;5:139.
20. Bird P, Friedmann PS, Ling N, et al. Subclass distribution of IgG autoantibodies in bullous pemphigoid. *The Journal of investigative dermatology*. 1986;86(1):21-5.
21. Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I, et al. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in Bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):577-83.
22. Iwata Y, Komura K, Koder M, et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):41-8.
23. Papara C, Karsten CM, Ujiie H, et al. The relevance of complement in pemphigoid diseases: A critical appraisal. *Frontiers in immunology*. 2022;13:973702.
24. Liu Z, Diaz LA, Troy JL, et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(5):2480-8.
25. Stähle-Bäckdahl M, Inoue M, Guidice GJ, et al. 92-kD gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kD bullous pemphigoid autoantigen. *The Journal of clinical investigation*. 1994;93(5):2022-30.
26. Günther C, Wozel G, Meurer M, et al. Up-regulation of CCL11 and CCL26 is associated with activated eosinophils in bullous pemphigoid. *Clinical and experimental immunology*. 2011;166(2):145-53.
27. Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, et al. Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid: correlation with tissue eosinophilia. *The British journal of dermatology*. 2000;143(1):112-6.
28. Maglie R, Solimani F, Didona D, et al. The cytokine milieu of bullous pemphigoid: Current and novel therapeutic targets. *Frontiers in medicine*. 2023;10:1128154.
29. Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. *The British journal of dermatology*. 2018;179(5):1141-7.
30. Rüdrieh U, Gehring M, Papakonstantinou E, et al. Eosinophils are a Major Source of Interleukin-31 in Bullous Pemphigoid. *Acta dermato-venereologica*. 2018;98(8):766-71.
31. Shrikhande M, Hunziker T, Braathen LR, et al. Increased coexpression of eotaxin and interleukin 5 in bullous pemphigoid. *Acta dermato-venereologica*. 2000;80(4):277-80.
32. Kowalski EH, Kneibner D, Kridin K, et al. Serum and blister fluid levels of cytokines and chemokines in pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(5):526-34.
33. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1592-600.
34. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annual review of immunology*. 2006;24:147-74.
35. Jacobsen EA, Taranova AG, Lee NA, et al. Eosinophils: singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(6):1313-20.

36. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(6):1344-53.e2.
37. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *The European respiratory journal*. 2018;52(4).
38. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-207.
39. Leung DY. Atopic dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators. *Clinical and experimental immunology*. 1997;107 Suppl 1:25-30.
40. Sanderson CJ. Interleukin-5, Eosinophils, and Disease. *Blood*. 1992;79(12):3101-9.
41. Liu LY, Sedgwick JB, Bates ME, et al. Decreased expression of membrane IL-5 receptor alpha on human eosinophils: I. Loss of membrane IL-5 receptor alpha on airway eosinophils and increased soluble IL-5 receptor alpha in the airway after allergen challenge. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2002;169(11):6452-8.
42. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, et al. The neurobiology of itch. *Nature reviews Neuroscience*. 2006;7(7):535-47.
43. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2016;51(3):263-92.
44. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2017;171(1):217-28.e13.
45. Foster PS, Maltby S, Rosenberg HF, et al. Modeling T(H) 2 responses and airway inflammation to understand fundamental mechanisms regulating the pathogenesis of asthma. *Immunological reviews*. 2017;278(1):20-40.
46. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(2):448-60.
47. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(2):411-7.
48. Kridin K, Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients. *JAMA dermatology*. 2018;154(10):1152-8.
49. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921-32.
50. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;146(6):1397-405.
51. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2022;149(4):1309-17.e12.
52. Antosz K, Batko J, Błażejewska M, et al. Insight into IL-5 as a Potential Target for the Treatment of Allergic Diseases. *Biomedicines*. 2024;12(7).

53. Zhang L, Chen Z, Wang L, et al. Bullous pemphigoid: The role of type 2 inflammation in its pathogenesis and the prospect of targeted therapy. 2023;Volume 14 - 2023.
54. Engineer L, Bhol K, Kumari S, et al. Bullous pemphigoid: interaction of interleukin 5, anti-basement membrane zone antibodies and eosinophils. A preliminary observation. *Cytokine*. 2001;13(1):32-8.
55. Simon D, Yousefi S, Cazzaniga S, et al. Mepolizumab failed to affect bullous pemphigoid: A randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 pilot study. *Allergy*. 2020;75(3):669-72.
56. Abdat R, Waldman RA, de Bedout V, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):46-52.
57. Zhang Y, Xu Q, Chen L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate-to-Severe Bullous Pemphigoid. *Frontiers in immunology*. 2021;12:738907.
58. Garrido PM, Queiró SC, Travassos AR, et al. Emerging treatments for bullous pemphigoid. *The Journal of dermatological treatment*. 2022;33(2):649-61.
59. Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C, et al. Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric Rating Scale in Itch Assessment. *Acta dermato-venereologica*. 2017;97(6):759-60.
60. Toh WH, Lee H-E, Chen C-B. Targeting type 2 inflammation in bullous pemphigoid: current and emerging therapeutic approaches. 2023;Volume 10 - 2023.
61. Wijayanti A, Zhao CY, Boettiger D, et al. The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAI and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use? *Acta dermato-venereologica*. 2016;97(1):24-31.
62. Liu Y, Wang Y, Chen X, et al. Factors associated with the activity and severity of bullous pemphigoid: a review. *Annals of medicine*. 2020;52(3-4):55-62.
63. Farnaghi F, Ehsani AH, Kamyab-Hesary K, et al. Correlation of dermal and blood eosinophilia with bullous pemphigoid disease severity. *International journal of women's dermatology*. 2020;6(3):171-5.
64. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, et al. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clinics in dermatology*. 2012;30(1):3-16.
65. Liu Y, Li L, Xia Y. BP180 Is Critical in the Autoimmunity of Bullous Pemphigoid. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1752.
66. Messingham KN, Crowe TP, Fairley JA. The Intersection of IgE Autoantibodies and Eosinophilia in the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2331.

8. EKLER

Ek-1: Çalışmada Kullanılan BPDAI Formu

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

Ek-2: Çalışmada Kullanılan BPDAl Pruritus Komponenti ve VAS

BPDAl PRURITUS COMPONENT - VAS

DATE:

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

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

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

Score out of 10 =

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

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

Score out of 10 =

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

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

Score out of 10 =

Average INTENSITY SCORE FOR PAST MONTH = (A+B+C) = /30

OR

For BP patients with impaired mental functioning:

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