

## OTOİMMÜN BÜLLÜ HASTALIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: 63 VAKANIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

### THE EVALUATION OF AUTOIMMUNE BULLOUS DISEASES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 63 CASES

Nermin KARAOSMANOĞLU<sup>1</sup>, Engin KARAASLAN<sup>1</sup>, Işıl Göğem İMREN BASKOVSKI<sup>1</sup>, Esra KIRATLI<sup>1</sup>, Hatice Meral EKŞİOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBÜ Ankara SUAM, Dermatoloji Kliniği

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 51 Sayı / Number: 3 Yıl / Year: 2018 ISSN:1304-6187  
Sayfa/Page :223-228

#### ÖZET

**AMAÇ:** Otoimmün büllü hastalıklar deri ve mukozaları tutan, doku ve serumda bulunan çeşitli otoantijenlere karşı otoantikörlerin oluşması ile karakterize nadir görülen bir grup hastalıktır. Bu çalışmanın amacı dermatoloji kliniğine başvuran otoimmünbüllü hastalıkların demografik ve klinik özelliklerini değerlendirmektir.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** Bu çalışmada 2008-2018 yılları arasında dermatoloji kliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik bulgularla otoimmünbüllü hastalık tanısı konan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, hastalık bulgularının başladığı yaş ve lokalizasyon, lezyonların yaygınlığı, eşlik eden hastalıkların varlığı, verilen tedavi ve tedaviye verilen yanıtlar açısından değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya 35'i kadın (% 55,6) 28'i erkek (% 44,4) toplam 63 hasta dahil edildi. Hastaların 31'i (% 49,3) pemfigus, 31'i (% 49,1) pemfigoid grubundaydı. Pemfigusvulgarisli olguların büllöz pemfigoidli olgulara oranı 1,1 olarak saptandı. Lezyonların başlangıç yaşları 20 ile 96 arasında değişirken, şikayetlerinin süresi 3 hafta ile 110 ay arasında değişmekteydi. Olgulara eşlik eden en sık üç hastalık sırasıyla hipertansiyon, diyabetes mellitus ve nörolojik hastalıklardı. Tedaviye yanıt alınmayan bir hasta dışında tüm hastalarda kısmi veya tam yanıtla iyileşme gözlemlendi.

**SONUÇ:** Çalışmada en sık pemfigus vulgarise rastlanmakla birlikte, pemfigus/büllöz pemfigoid oranı hemen hemen eşit bulundu. Otoimmünbüllü hastalıklar çeşitli hastalıklarla birliktelik gösterebildiğinden tedavi öncesinde ayrıntılı olarak araştırılması önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Otoimmünbüllü hastalık, pemfigusvulgaris, büllöz pemfigoid

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Autoimmune bullous diseases are a rare group of diseases characterized by the formation of autoantibodies against various autoantigens found in the tissue and serum, affecting the skin and mucous membranes. The aim of this study was to evaluate the demographical and clinical features of patients with autoimmune bullous diseases who applied to the dermatology clinic.

**MATERIAL AND METHODS:** The patients who were diagnosed as autoimmune bullous diseases according to clinical and histopathological findings between the years 2008-2018 were retrospectively analyzed in this study. Patients were evaluated in terms of age, gender, age and localization of the disease symptoms, prevalence of lesions, presence of concomitant diseases and response to the treatment.

**RESULTS:** A total of 63 patients, 35 female (55.6%) and 28 male (44.4%) were included in the study. Thirty one patients (49.3%) were in pemphigus and 31 (49.1%) were in the pemphigoid group. The ratio of cases with pemphigus vulgaris to bullous pemphigoid cases was 1.1. The age of the lesions ranged from 20 to 96 years, with a chronicity ranging from 3 weeks to 110 months. The three most common accompanying diseases were hypertension, diabetes mellitus and neurological diseases, respectively. All patients, except for one patient who did not respond to treatment, had partial or complete improvement.

**CONCLUSIONS:** Pemphigus vulgaris was the most common in the study, but the ratio of pemphigus / bullous pemphigoid was almost equal. Since autoimmune bullous diseases may be associated with various diseases, it is important to investigate in detail before treatment.

**Keywords:** Autoimmune bullous diseases, pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Nermin KARAOSMANOĞLU

SBÜ Ankara SUAM, Dermatoloji Kliniği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad. No: 89 06340 Altındağ /Ankara

Gsm: +90 505 669 99 23 E posta: nermin\_kara@yahoo.com

## GİRİŞ

Otoimmünbüllü hastalıklar (OBH) deri ve mukozaları tutan, doku ve serumda bulunan çeşitli otoantijenlere karşı otoantikörlerin oluşması ile oral mukozada ve/veya deride vezikülobüllöz lezyonlarla karakterize nadir görülen bir grup hastalıktır (1, 2). Bu hastalık grubu, büll oluşumunun seviyesine bağlı olarak intraepidermal ya da subepidermalOBH'ler olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (3). İntraepidermalOBH'lerde hedef protein desmogleinlerdir ve temel histopatolojik görüntü akantolizdir (3,4). İntraepidermalOBH'ler pemfigus grubu hastalıklar tarafından oluşturulur ve başlıcaları pemfigus vulgaris (PV), pemfigus vegetans (PVE), pemfigus foliaceus (PF), pemfigus eritematozus (PE), Ig A pemfigusu, pemfigus herpetiformis (PH), paraneoplastik pemfigus (PNP) ve ilaca bağlı pemfigustur (3). Pemfigoid grubu hastalıklar ve dermatitis herpetiformis (DH) ise subepidermalOBH'leri oluşturur. Büllöz pemfigoid (BP), pemfigoid gestasyon (PG), müköz membran pemfigoidi (MMP), akkiz epidermolizis büllöza (AEB), liken planus pemfigoides (LPP) ve lineer Ig A dermatozu (LAD) ise pemfigoid grubu hastalıkları oluşturur (3,5). Hedef antijenler pemfigoid grubu hastalıklarda dermal-epidermal bileşkede yer alırlar, DH'de ise epidermal transglutaminaz hedef antijendir (3,5).

Otoimmünbüllü hastalıklar tüm dünyada ve ülkemizde görülebilen, önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olabilen hastalıklardır (1). Ülkemizde daha önce bu hastalıkların klinik ve demografik özelliklerini bildiren çalışmalar yapılmıştır (1,2, 6-8).

Bu çalışmanın amacı dermatoloji kliniğinde OBH tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve demografik özelliklerini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, dermatoloji kliniğinde 2010 yılından beri OBH tanısı alan ve takip edilen hastalar dahil edildi. Hastanenin etik kurulundan çalışmanın yapılması için onay alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, hastalık bulgularının başladığı yaş ve lokalizasyon, lezyonların yaygınlığı, lezyonları tetikleyen ilaç ve/veya malignite varlığı, eşlik eden hastalıkların varlığı, verilen tedavi, tedaviye verilen yanıt, tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon ve tedavi kesildikten sonra nüks olup olmadığı açısından değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistic for Windows versiyon 22 (IBM Corp., NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi, QQ plot grafiği ve çarpıklık-baskılık değerleri incelenerek değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. İki kategoriden oluşan değişkenler bağımsız örneklem t testi kullanılarak değerlendirildi. İki denli daha fazla grup içeren karşıla-

tırmalarda varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. ANOVA sonuçlarına göre bağımsız değişkenin kategorileri arasında fark çıkması durumunda, farkın hangi kategoriden kaynaklandığının belirlenmesi için varyanslar homojen ise Bonferroni testi, homojen değil ise Tamhane T2 testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans analizi yapılarak sayı (% yüzde) şeklinde gösterildi ve Pearson'un Ki-Kare testi veya Fisher's Exact testlerinden uygun olan test ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 35'i kadın (% 55,6) 28'i erkek (% 44,4) toplam 63 hasta dahil edildi. Hastaların 31'i (% 49,3) pemfigus grubundaydı. Pemfigus grubundaki 31 olgunun 27'si (%42,9) PV, 3'ü (% 4,8) PF, 1'i ise (% 1,6) PH'di. Olguların 31'i (% 49,1) pemfigoid grubundaydı. Pemfigoid grubunun 24'ü (% 38,1) BP, 2'si PG (% 3,2), 1'i DH (% 1,6), 1'i (% 1,6) LAD, 2'si (% 3,2) AEB, 1'i ise (% 1,6) sikatriyel pemfigoidi. Bir hastaya (% 1,6) büllöz lupuseritematozus tanısı kondu. Bu hasta tüm vücutta yaygın büllerle kliniğimize başvurmuş ve LAD ön tanısıyla servise yatırılmıştı. Ancak alınan biyopsisi büllöz lupuseritematozus ile uyumlu gelen hastanın ANA ve antids DNA'sı da pozitif. Bu bulgularla hastaya büllöz lupuseritematozus tanısı kondu. Hastaların alt gruplara göre cinsiyet ve yaş özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo.1: Hastalık gruplarında lezyonların ortalama başlangıç yaşı**

	Ortalama yaş	Min-maks yaş
<b>Pemfigus vulgaris</b>	46,00 $\pm$ 15,43	20-77
<b>Büllöz pemfigoid</b>	75,70 $\pm$ 12,81	45-96
<b>Dermatitis herpetiformis</b>	30	-
<b>Pemfigoid gestasyon</b>	29,50 $\pm$ 0,70	29-30
<b>Lineer IgA büllöz dermatozu</b>	21	-
<b>Akkiz epidermolizis büllöza</b>	45,50 $\pm$ 4,94	42-49
<b>Pemfigus foliaceus</b>	62,66 $\pm$ 20,59	47-86
<b>Skatriyel pemfigoid</b>	57	-
<b>Pemfigus herpetiformis</b>	66	-
<b>Büllöz lupuseritematozus</b>	19	-

Tüm OBH'ler değerlendirildiğinde hastalarımızda sıklık sırasına göre en sık PV (% 42,9), ikinci olarak da BP (% 38,1) gözlemlendi. Pemfigus vulgaris kadınlarda daha sık olarak (K/E=2) gözlenirken, BP'li olgularda kadın ve erkek oranı yaklaşık olarak eşitti (K/E=0,85).

Çalışmaya alınan tüm hastaların deri biyopsisi ve direkt immünfloresan incelemesi (DİF) yapılmıştı. Tamamında DİF sonucu pozitifti. Hastaların 2'sinde (% 3,2) OBH'yi tetikleyen ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Bu olguların her ikisi de BP tanısı alan olgulardı. Bunlardan biri amoksisilin-klavulonat ve siprofloksasin, diğeri ise siprofloksasin kullanımından iki hafta sonra lezyonlarının geliştiğini bildirmişlerdi. Olguların ilki erkek, ikincisi kadındı. Her iki hastada da ilaçlar kesildikten sonra lezyonlar büyük ölçüde geriledi ve yalnızca topikal steroid tedavisi ile tam iyileşme gözlemlendi. Olguların hiçbirinde hastalığı tetikleyebilecek malignite öyküsü bulunmamaktaydı.

Genel değerlendirmede lezyonların ortalama başlangıç yaşı 56,98±21,22 iken; kadınlarda ortalama başlangıç yaşı 54,22±21,79; erkeklerde ise 60,42±20,35 idi. Olguların kliniğimize başvurmadan önce mevcut şikayetlerinin süresi 3 hafta ile 110 ay arasında değişiyordu. Hastaların tamamına kliniğimizde tanı konuldu.

Lezyonların başlangıç yeri sorgulandığında; 13'ünde (% 20,6) oral mukozada, 34'ünde (% 54) deride, 13'ünde (% 20,6) oral mukoza ve deride aynı anda, 2'sinde (% 3,2) saçlı deride, 1 hastada ise (% 1,6) genital mukozada hastalığın başladığı görüldü. Pemfigus vulgarisli hastaların 12'sinde (% 44,4) başlangıç lokalizasyonu oral mukoza, 9'unda (% 33,3) deri ve oral mukoza birlikte, 4'ünde (% 14,8) yalnızca deri, 1'inde (% 3,7) saçlı deri, 1 hastada ise (% 3,7) genital mukoza idi. Hastalık gruplarında lezyonların başlangıç lokalizasyonları **Tablo 2**'de görülmektedir. Hastalar kliniğe başvurduklarında 22'sinde (% 34,9) lezyonlar lokalize iken, 41'inde (% 65,1) yaygın lezyonlar olduğu tespit edildi. Pemfigus vulgaris tanılı 27 hastanın 17'sinde (% 63) lezyonlar yaygın, 10'unda (% 37) lokalize iken; BP'li 24 olgunun 13'ünde (% 54,2) yaygın, 11'inde (% 45,8) ise lokalize lezyonlar mevcuttu.

Eşlik eden hastalıklar araştırıldığında; en sık eşlik eden üç hastalık grubunu sırasıyla 23 hastada (% 20,4) hipertansiyon, 20 hastada diabetes mellitus (% 17,7) ve 13 hastada (% 11,5) nörolojik hastalıklar (Alzheimer, Parkinson, demans, epilepsi, serebrovasküler olay) oluşturuyordu. Bunların dışında sıklık sırasına göre 10 hastada (% 8,8) koroner arter hastalığı, 6 hastada (% 5,3) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 5 hastada (% 4,4) hiperlipidemi, 5 hastada (% 4,4) depresyon, 4 hastada (% 3,5) benign prostat hipertrofisi, 2 hastada (% 1,8) kronik böbrek yetmezliği, 1 hastada (% 0,9) papillertiroid kanseri eşlik etmekteydi. Toplam 23 hastada (% 20,4) eşlik eden herhangi bir hastalık bulunmamaktaydı.

Pemfigus grubu içinde PV'li olgularda lezyonların şiddet ve yaygınlığına göre en sık olarak 1-1,5 mg/kg/gün prednizon ve beraberinde mikofenolat mofetil 2 gr/gün veya 1-3 mg/kg/gün azatiyopirin başlandı. Şiddetli lezyonları olan 1 hastaya intravenöz immünglobulin (IVIG) ve rituksimab, başka bir hastaya da sistemik steroid ve mikofenolat mofetile ek olarak IVIG tedavisi başlandı. Lezyonları yaygın olan BP'li hastalara en sık verilen tedavi 0,5-1 mg/kg/gün prednizon idi. Bu tedaviye yanıtız olan 3 hastaya ek olarak 2 gr/gün mikofenolat mofetil verildi. Bu gruptaki hastaların yaşlarının ileri olması ve ek sistemik hastalıklarının da bulunması nedeniyle lezyonları sınırlı olanlara topikal steroid, doksisisiklin 2x100 mg/gün, veya tek başına mikofenolat mofetil verildi. Hastalara verilen tedaviler tüm ayrıntılarıyla **Tablo 3**'de özetlenmiştir.

Hastaların tamamı değerlendirildiğinde, verilen tedaviye yanıtız olan 1 hasta (% 1,6) BP tanılı hastaydı. Yaygın lezyonları olan bu hastaya, eşlik eden hastalıkları nedeniyle sistemik steroid veya immünsüpresif tedavi başlanamaması nedeniyle topikal tedavi ve N-acetilsistein 3x200 mg/gün başlandı.

**Tablo.2: Hastalık gruplarında lezyonların başlangıç lokalizasyonları**

	Oral mukoza	Deri	Oral mukoza+deri	Saçlı deri	Diğer mukozal alanlar
PV	12 (%44,4)	4 (%14,8)	9 (%33,3)	1 (%3,7)	1 (%3,7)
BP	1 (% 4,2)	20 (%83,3)	2 (%8,3)	1 (%4,2)	-
DH	-	1	-	-	-
PG	-	2	-	-	-
LAD	-	1	-	-	-
AEB	-	1 (%50)	1 (%50)	-	-
PF	-	3	-	-	-
SP	-	-	1	-	-
PH	-	1	-	-	-
Büllöz LE	-	1	-	-	-

PV: pemfigus vulgaris BP: büllöz pemfigoid DH: dermatitisherpetiformis PG: pemfigoidgestasyon  
LAD: lineer ig A dermatozu AEB: akkizepidermolizisbüllöz PF: pemfigusfoliaceus SP: sikatriyel pemfigoid  
PH: pemfigusherpetiformis LE: lupuseritematoz

Ancak hastada tedaviye istenen yanıt alınamadı. Komorbiditeleri nedeniyle diğer sistemik tedaviler de verilemeyen hasta kendisinin ve yakınlarının da isteğiyle yalnızca topikal bakım önerileriyle taburcu edildi. Tedaviye tam yanıt alınarak iyileşen ve tedavisi kesilen hasta sayısı 51 (% 81) iken, kısmi yanıt veren 11 hasta (% 17,5) bulunmaktaydı. Kısmi yanıt alınan hastalar sistemik steroid dozunun azaltılmasıyla hastalık lezyonları alevlenen ve nüks eden hastalardı. Kısmi yanıt alınan 11 hastanın 9'u PV (PV tanılı hastaların % 33,3'ü), 2'si ise BP (BP tanılı hastaların % 8,3'ü) tanılı hastalardı. Diğer gruplardaki tüm hastalar tedaviye tam yanıt verdi.

Tüm hasta gruplarında tedavi sürelerine bakıldığında; 1 yıl ve daha fazla tedavi gerektiren 24 hasta (% 38,1), 6-12 ay tedavi alan 11 hasta (% 17,5), 0-6 ay devam eden 24 hasta (% 38,1), tedavisi halen devam eden 3 hasta (% 4,8) olduğu görüldü. Tedavi olurken miyokard enfarktüsü nedeniyle ex olan 1 hasta (% 1,6) vardı ve tanısı BP'di. Hastalık alt gruplarında tedavi sürelerinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

Hasta gruplarına verilen oral kortikosteroid ve immün-süpresif tedavilerin yan etkisi olarak çoğunlukla kilo artışı, cushingoid görünüm, oral kandidiazis gibi kortikosteroid kullanımına bağlı sık görülen yan etkiler izlendi.

**Tablo.3: Hastalık gruplarında verilen tedavilerin değerlendirilmesi**

	TS	SS	AZA	MMF	SS+AZA	SS+MMF	İVİG+RİT	TS+MMF	DAP	SS+MMF+İVİG	NAC	DOK
PV	-	6 (%22,2)	-	-	4 (%14,8)	15 (%55,6)	1 (%3,7)	-	-	1 (%3,7)	-	-
BF	3 (%12,5)	12 (%50)	-	1 (%4,2)	-	3 (%12,5)	-	2 (%8,3)	-	-	1 (4,2)	2 (%8,3)
DH	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
PG	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LABD	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
AEB	-	1 (%50)	1 (%50)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PF	-	2	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
SP	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
PH	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
BLE	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

TS: topikalsteroid SS: sistemik steroid AZA: azatiyopürin MMF: mikofenolatmofetil İVİG: intravenözimmünglobulin RİT: rituksimab DAP: dapson NAC: N-asetilsistein DOK: doksisisiklin

**Tablo.4: Hastalık gruplarında tedavi sürelerinin değerlendirilmesi**

	Tedavisi devam eden	0-6 ay	6-12 ay	1 yıl ve üzeri	Tedavi altında iken ex
PV	2 (%7,4)	3 (%11,1)	5 (%18,5)	17 (%63)	-
BP	-	16 (%66,7)	4 (%16,7)	3 (%12,5)	1(%4,2)
DH	-	-	-	1	-
PG	-	2	-	-	-
LAD	-	-	-	1	-
AEB	-	1 (%50)	1 (%50)	-	-
PF	-	1 (%33,3)	-	2 (%66,7)	-
SP	-	-	1	-	-
PH	-	1	-	-	-
Büllöz LE	1	-	-	-	-

PV: pemfigusvulgaris BP: büllözpemfigoid DH: dermatitisherpetiformis PG: pemfigoidgestasyones LAD: lineer ig A dermatozu AEB: akkizepidermolizisbüllöza PF: pemfigusfoliaseus SP: sikatrisyelpemfigoid PH: pemfigusherpetiformis LE: lupuseritematozus



Hastaların hiçbirinde tedaviyi kesmeyi veya değiştirmeyi gerektiren majör bir yan etki izlenmedi. Büllöz-pemfigoid tanılı miyokard enfarktüsünden exolan bir hasta dışında hastaların hiçbirinde takip altında önemli bir komplikasyon veya mortalite izlenmedi.

## TARTIŞMA

Otoimmünbüllü hastalıklar, dermatoloji kliniklerinde tanı, takip ve tedavi açısından önemli bir grubu oluştururlar. Bu hastalıkların görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir (2). Çalışmaya dahil edilen hastalar bütün olarak değerlendirildiğinde pemfigus ve pemfigoid grubundaki hasta sayılarının aynı olduğu görüldü. Hastaların 27'si (%42,9) PV, 24'ü (% 38,1) BP tanıları almıştı. Ülkemizden Uzun ve arkadaşlarının 148 pemfiguslu olguyu incelediği çalışmalarında;PV % 83,1 oranıyla en sık hastalık olarak bildirilirken, % 9,5'inde PF, % 4'ünde PE gözleendiği ve pemfiguslu olguların BP'li olgulara oranının ise 5,1 olduğu belirtilmiştir (6). Yine ülkemizden Gül ve arkadaşları çalışmalarında pemfigus/BP oranını 3,16 olarak bulmuşlardır (1). İrandan bildirilen 1402 olguluk bir seride en sık PV (% 81,2), ikinci sıklıkta BP (% 11,6) olduğu saptanmıştır (9). Bunlardan farklı olarak İsviçre'den yapılan bir çalışmada BP (% 83,3) pemfigus grubu hastalıklara göre daha sık bildirilmiştir (10). Schmidt ve arkadaşları derlemesinde Avrupada son 10 yılda BP insidansının 2-5 kat arttığını saptamışlardır (5). Bu çalışmada da benzer şekilde PV ve BP sıklığının birbirine yakın olarak saptanmış olması, ülkemizde de BP insidansında bir artma olduğunun göstergesi olabilir. Büllöz pemfigoid ileri yaşlarda daha sık görülen bir hastalıktır ve ülkemizde sıklığının artmış olması ortalama yaşam süresinin de arttığını düşündürülebilir.

Pemfigus, en sık 40-60 yaşları arasında görülür ve her yaş ve ırkta görülebilen bir hastalıktır. Kadın ve erkeklerde prevalansı eşittir (4,11,12). Uzun ve arkadaşlarının çalışmasında erkek/kadın oranı 1/1,41 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastaların % 8,12'sinde sadece mukoza, % 4,9'unda sadece deri ve % 86,2'sinde hem deri hem mukoza tutulumu saptanmıştır (6). Gül ve arkadaşlarının çalışmasında PV'de K/E oranı 1,44 olarak saptanmıştır. Ayrıca pemfigus grubunu oluşturan 57 olgunun % 61,4'ünde lezyonların oral mukozadan, % 31,57'sinde deriden, % 7,01'inde ise hem mukoza hem deriden başladığı belirtilmiştir (1). Bu çalışmada PV kadınlarda daha sık olarak (K/E=2) saptanmıştır. Lezyonların başlangıç lokalizasyonunun en sık (% 44,4) oral mukoza, bunu takiben ise (% 33,3) deri ve oral mukoza birlikte olduğu öğrenilmiştir. Kliniğimize ilk başvuru anında hastaların % 63'ünde lezyonların yaygın olduğu tespit edilmiştir. En sık başlangıç lokalizasyonu oral mukoza olarak tespit edilen hastalığın başvuru anında çoğunlukla deri ve mukozada yaygın olduğunun görülmesi, hastalığın tanısında gecikmeler yaşandığının bir göstergesidir.

Büllöz pemfigoid bir ileri yaş hastalığıdır ve başlangıç yaşı 60'ın üzerindedir (5). Demircioğlu ve arkadaşları-

nın çalışmasında, erkeklerde kadınlardan iki kat fazla saptanmıştır (7). Akay ve arkadaşları çalışmalarında ortalama başlangıç yaşını 78,8 yıl ve kadın/erkek oranını 1,58 olarak bildirmişlerdir (8). Gül ve arkadaşları ise ortalama başlangıç yaşını 64,7 ve kadın/erkek oranını 2 olarak tespit etmişlerdir (1). Bu çalışmada ortalama başlangıç yaşı 75,70'ti ve kadın/erkek oranı yaklaşık olarak eşitti (K/E=0,85). Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzer niteliktedir.

Otoimmünbüllü hastalıkların bazı hastalıklar ile birliktelik gösterebileceği bilinmektedir (5,12,13). PV ve PF myasteniagravis veya timoma ile birlikte görülebilir (4,11,13). Michailidou ve arkadaşlarının çalışmasında 129 PV olgusunun 75'inde eşlik eden hastalıkların var olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların % 8'inde diyabet, % 20'sinde hipertansiyon, % 2,6'sında tiroid patolojileri, % 13,3'ünde alerjik reaksiyonlar ve % 6,4'ünde kandida tespit edilmiştir (14). Uzun ve arkadaşları pemfigusa en sık eşlik eden hastalığın otoimmüntiroid hastalıkları olduğunu bildirmişlerdir (6). Ulusal ve arkadaşları ise, çalışmalarında, psoriasis ve BP birlikteliğini vurgulamışlardır (15). Gül ve arkadaşlarının çalışmasında pemfiguslu olguların içinde tiroid patolojisi % 7,01 olarak bildirilirken, bir olguda akciğer tüberkülozu tespit edilmiştir. Ayrıca 2 BP'li olguda serebrovasküler olay öyküsü olduğu belirtilmiştir (1). Büllöz pemfigoid de çeşitli otoimmün ve nörolojik hastalıklar veya maligniteler ile birliktelik gösterebilir (5,13,16). Büllöz pemfigoidin malignitelerle olan birlikteliği de tartışmalı bir konudur. Oldukça geniş bir seri olan Lindelöf ve arkadaşlarının 497 vakalık bir çalışmasında BP ile malignite arasında bir ilişki saptanamamıştır (17). Bu çalışmada BP'li hastaların hiçbirine malignite eşlik etmiyordu. Yalnız bir PV tanılı hastada papillertiroid kanseri tanısı mevcuttu. Literatürde BP'e eşlik edebileceği düşünülen bir başka hastalık grubu nörolojik hastalıklardır (13,16). Bu çalışmada hastalara en sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, diabetes mellitus ve nörolojik hastalıklardı. Bunları azalan sıklıkla koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı takip etmekteydi. Bahsi geçen tüm bu hastalıklar toplumda oldukça sık görülen, ayrıca da yaş ilerledikçe görülme sıklığı artan hastalıklardır. Çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması yüksek olduğundan (özellikle BP grubunda) bu hastalıklarla olan birlikteliklerin yaşa bağlı ve rastlantısal olduğunu düşündürmüştür.

Pemfigus grubu hastalıklar kronik ve yaşam kalitesini etkileyen hastalıklardır. Hastaların şikayetlerinin çoğunlukla oral mukozadan başlaması ve bu bulgularla dermatolog dışı hekimlere gitmeleri tanıda gecikmelere sebep olmaktadır (6,12). Bu gecikme de hastalığın prognozunu doğrudan etkilemektedir (1). Hastalardan hastalık başlangıcı ile tanı alana kadar geçen süre konusunda net bir bilgi öğrenilememiştir. Ancak lezyonların en sık başlangıç yerinin oral mukoza olması ve başvuru anında da hem oral mukoza, hem deride yaygın lezyonların olması, bize kesin tanı alana kadar geçen sürenin uzun olduğunu göstermektedir.

Risser ve arkadaşlarının uzun dönemli büllü hastalıkların mortalite oranını değerlendirdikleri çalışmalarında, 1979-2002 yılları arasında mortalite oranının stabil kaldığı, ancak pemfigoid mortalite oranı artarken pemfigusta düştüğü tespit edilmiştir (18). Uzun ve arkadaşlarının çalışmasında mortalite oranı % 4,8 olarak bildirilirken, ölümlerin nedeninin rezistan bakterilere bağlı pulmoner enfeksiyonlar ve ardından gelişen sepsis olduğu saptanmıştır (6). Gül ve arkadaşlarının çalışmasında 1 PV'li olgunun mide adenokarsinomu nedeniyle ex olduğu bildirilmiştir (1). Bu çalışmada miyokard enfarktüsü nedeniyle ex olan bir BP'li hasta dışında hiçbir olguda mortalite gözlenmedi. Hastalarda primer hastalığa veya tedaviye bağlı nedenlerle önemli bir komplikasyon veya mortalite gözlenmedi.

### SONUÇ

Çalışmamızda pemfigus ve pemfigoid gruplarında hasta sayısı aynıydı ve PV/BP oranı 1,1'di. Bu bulgu, ülkemizde ortalama yaşam süresinin ve BP insidansının arttığına bir göstergesi olabilir. Ayrıca OBH'nin hipertansiyon, diyabet ve nörolojik hastalıklar başta olmak üzere diğer kronik hastalıklarla birlikteliğinin de sık olabileceğini ve hastalar değerlendirilirken detaylı araştırmaları gerektiğini vurgulamak istiyoruz. Hastaların % 17,5'inin tedaviye kısmi yanıt vermesi ve nükslerle gelmesi, uzun süreli takip gerektirmesi, OBH'lerin kronik ve yaşam kalitesini düşüren hastalıklar olduğunun göstergesidir.

Çalışmamız sekiz yıllık bir süreyi içeren ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle önemli sınırlılıkları vardır. Bu konuda verilerin daha aydınlatıcı olabilmesi için çok merkezli retrospektif veya prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### KAYNAKLAR

- 1.)Gül Ü, Kılıç A, Çakmak SK, Soylu S, Gönül M. Otoimmünbüllü hastalıkların klinik ve demografik özellikleri: 85 hastanın retrospektif analizi. *Türkderm* 2014; 48: 7-12
- 2.)Kavala M, Zindancı İ, Türkoğlu Z, Özlü E, Kuru BC, Şimşek M. Otoimmünbüllü hastalıkların spektrumu: 331 hastanın retrospektif

- değerlendirilmesi. *Dermatoz* 2017; 8(4): dermatoz17084a1
- 3.)Küçüköğlü R, Babuna G. Otoimmünbüllöz hastalıkların klinik tanısı. *Türkderm* 2011; 45 (özel sayı): 16-25
- 4.)Femiano F. Pemphigus vulgaris: recent advances in our understanding of its pathogenesis. *Minerva Stomatol* 2007; 56: 215-23
- 5.)Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381: 320-32
- 6.)Uzun S, Durdu M, Akman E, Günaştı S, Uslular C, Memişoğlu HR et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 523-8
- 7.)Demircioğlu D, Bükülmez G, Atakan N. Pemfigus vulgarisli hastaların klinik özellikleri ve tedaviye yanıtları: 6 yıllık Hacettepe deneyimi. *Türkderm* 2000; 34(4): 231-35
- 8.)Akay BN, Bodamyalı P, Şanlı H, Akyol A. Büllöz pemfigoidli hastalarda 10 yıllık gözlem. *Türkderm* 2010; 44: 61-4
- 9.)Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P, Nassiri S, Valikhani M, Safai-Naraghi Z. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10 year review. *Int J Dermatol* 2012; 51: 35-41
- 10.)Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009; 161(4): 861-8
- 11.)Amigai M: Pemphigus. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. 2'inci baskı. Mosby, 2008; 417-29
- 12.)Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D: Pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1478-96
- 13.)Ljubbojevic S, Lipozencic J: Autoimmune bullous diseases associations. *Clin Dermatol* 2012; 30: 17-33
- 14.)Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadis DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol* 2007; 46: 356-61
- 15.)Ulusal HA, Su Ö, Cebeci F, Sakız D, Onsun N. Psoriazisli hastalarda büllöz pemfigoid gelişimi ve siklosporin ile ortak tedavi. *Türkderm* 2010; 44: 167-9
- 16.)Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, Bernard P, D'Incan M, Roujeau JC, Joly P; French Study Group of Bullous Diseases. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology* 2007; 215(3): 187-91
- 17.)Lindelöf B, Islam N, Eklund G, Arfors L. pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 1990; 126: 66-8
- 18.)Risser J, Lewis K, Weinstock MA. Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1005-8