



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

OTOİMMÜN BÜLLÖZ HASTALARININ HASTALIK
AKTİVİTESİNDE STRES FAKTÖRLERİNİN ÖNEMİ

Dr.Onur Sivaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

OTOİMMÜN BÜLLÖZ HASTALARININ HASTALIK
AKTİVİTESİNDE STRES FAKTÖRLERİNİN ÖNEMİ

Dr.Onur Sivaz

TezDanışmanı: Prof.Dr.İlknurKıvançAltunay
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamda desteğini esirgemeyen hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. İlknur Kıvanç Altunay'a;

Bilgi ve tecrübelerini sınırsız paylaşmasının yanında, her zaman bir arkadaş yakınlığında olan Doç.Dr.Aslı Aksu Çerman ve uzmanlarıma;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve gurur duyduğum, beraber çalışma fırsatı bulmayı şans olarak gördüğüm sevgili asistan arkadaşlarıma;

Beni hep destekleyen, bana her zaman anlayış gösteren, beni bu süreçte beni yalnız bırakmayan sevdiklerime;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, her verdiğim kararda arkamda durduklarını hissettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşime;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur Sivaz

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.OTOİMMUN BÜLLÜ HASTALIKLAR.....	2
2.1.1.Sınıflandırma.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3.Patogeneze.....	6
2.2 ETYOLOJİ VE TETİKLEYİCİLER.....	7
2.2.1.Pemfigus.....	7
2.2.1.1.İlaçlar.....	7
2.2.1.2.Enfeksiyonlar.....	9
2.2.1.3.Maligniteler.....	9
2.2.1.4.Otoimmunité.....	10
2.2.1.5.Fiziksel Faktörler.....	10
2.2.1.6.Mevsimler.....	11
2.2.1.7.Beslenme.....	11
2.2.1.8.Gebelik.....	12
2.2.1.9.Sigara.....	12

2.2.1.10.Stres ve diğer psikiyatrik bozukluklar.....	13
2.2.2.Pemfigoid.....	13
2.2.2.1.İlaçlar.....	13
2.2.2.2.Enfeksiyonlar.....	14
2.2.2.3.Fiziksel Faktörler.....	14
2.2.2.4.Transplantasyon.....	15
2.2.2.5.Beslenme.....	15
2.2.2.6.Maligniteler.....	16
2.2.2.7.Nörolojik Hastalıklar.....	16
2.2.2.8.Otoimmunité.....	17
2.2.2.9.Stres ve diğer psikiyatrik bozukluklar.....	17
2.3.KLİNİK.....	18
2.3.1.Pemfigus.....	18
2.3.2.Pemfigoid.....	21
2.4.TANI.....	22
2.4.1.Pemfigus.....	22
2.4.2.Pemfigoid.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1.ETİK KURUL.....	25
3.2.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....	25

3.3.ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİTABANININ HAZIRLANMASI.....	26
3.4.VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	26
3.4.1.Otoimmün Büllöz Hastalık Yaşam Kalitesi Anketi...	26
3.4.2.Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği.....	27
3.4.3.Yaşam Olayları Listesi.....	27
3.4.4.Olayların Etkisi Ölçeği.....	27
3.4.5.Stresle Başa Çıkma Ölçeği.....	28
3.4.6.Travmatik Yaşantı Tarama Listesi.....	28
3.4.7.Hastalık Aktivite Skorları.....	28
3.5.ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	29
3.6.ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	29
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇLAR.....	48
7.KAYNAKLAR.....	49
8.EKLER.....	55
9.ÖZGEÇMİŞ.....	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABQOL: Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (Otoimmün Büllöz Hastalık Yaşam Kalitesi Anketi)

ACE: Angiotensin Converting Enzyme (Anjiotensin dönüştürücü enzim)

BMZ: Bazal membran zonu

BP: Büllöz pemfigoid

BPDAI: Bullous Pemphigoid Disease Area Index (Büllöz Pempigoid Hastalığı Alan İndeksi)

DIF: Direkt immunfloresan

DSG: Desmoglein

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzim bağlı immünosorbent tahlili)

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği)

HLA: Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

IF: İmmunfloresan

NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

OBH: Otoimmün büllü hastalıklar

PDAI: Pemphigus Disease Area Index (Pemfigus Hastalığı Alan İndeksi)

PF: Pemfigus foliaceus

PTSB: Posttravmatik stres bozukluğu

PV: Pemfigus vulgaris

RT: Radyoterapi

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör alfa

UV: Ultraviyole

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo-1 OBH sınıflandırması.	3
Tablo-2 Pemfigus gelişimine neden olan veya tetikleyen ilaçlar.	8
Tablo-3. Kontrol ve hasta grubunun demografik verileri ve karşılaştırılması.	31
Tablo-4. Demografik değişkenler ile ABQOL ilişkisi.	32
Tablo-5. Kontrol ve hasta grubunun anksiyete ve depresyon durumlarının karşılaştırılması.	33
Tablo-6. Kontrol ve hasta grubunun olayların etkisinden etkilenme düzeylerinin ve stresle başa çıkma mekanizmaların karşılaştırılması.	35
Tablo-7. Kontrol ve hasta grubunun yaşam olayları sayısı ve travmatik olaylar sayısı, etkilenme derecesi ve süresi açısından karşılaştırılması.	36
Tablo-8. ABQOL ve diğer değişkenlerin karşılaştırılması.	38
Tablo-9. Depresyon ve anksiyetenin ve diğer değişkenler ile karşılaştırılması.	40
Tablo-10. Olayların etkisi ve diğer değişkenlerin karşılaştırılması.	41
Tablo-11. Stresle başa çıkma ve diğer değişkenlerin karşılaştırılması.	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil-1.OBH olgularının alt gruplara göre dağılımı.	30
Şekil-2.OBH olgularında hastalık şiddet skoru ortalamaları.	31
Şekil-3.OBH olgularında ABQOL ortalamaları.	32
Şekil-4. HADS-D kontrol ve hasta grubu karşılaştırılması.	33
Şekil-5. HADS-A kontrol ve hasta grubu karşılaştırılması.	34
Şekil-6. Olayların etkisi kontrol ve hasta grubu karşılaştırılması.	34
Şekil-7. Stresle başa çıkma kontrol ve hasta grubu karşılaştırılması.	35
Şekil-8. YOL kontrol-hasta grubu karşılaştırılması.	37
Şekil-9. Travmatik olay listesi kontrol-hasta grubu karşılaştırılması.	37
Şekil-10. ABQOL ve HADS-D karşılaştırılması.	38
Şekil-11. ABQOL ve HADS-A karşılaştırılması.	39
Şekil-12. ABQOL ve olayların etkisi karşılaştırılması.	39
Şekil-13. ABQOL ve stresle başa çıkma karşılaştırılması.	40

ÖZET

Otoimmün büllöz hastalarının hastalık aktivitesinde stres faktörlerinin önemi

Amaç: Otoimmün büllöz hastalıklar(OBH) derideki yapısal proteinlere karşı gelişen yaşamı tehdit edebilen nadir görülen bir hastalık grubudur. Pemfigus ve büllöz pemfigoid iki ana alt grubunu oluşturur. Hastalık grubunun genetik yatkınlığı bulunan kişilerde stres, fiziksel travma, ilaçlar, enfeksiyonlar gibi predispozan faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Özellikle stres, depresyon, anksiyete gibi bazı psikojenik faktörlerin diğer otoimmün hastalıklarda da çalışıldığı gibi OBH'nin başlamasında ya da aktivasyonlarında etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da yeterli değildir. Bundan yola çıkarak OBH'larda; hastalığın aktivitesi ve yaşam kalitesi, yaşam olayları karşısından stres, depresyondan ve anksiyeteden ne kadar etkilendikleri ve stresle başa çıkma yöntemlerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 OBH tanılı hasta ve 40 kontrol grubu dahil edildi. Örneklemi oluşturan bireyler ile ilgili bilgi toplamak amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik özellikleri içeren Hasta Başvuru Formu, Otoimmun Büllöz Hastalık Yaşam Kalitesi Anketi(ABQOL), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği(HADS), Yaşam Olayları Listesi, Olayların Etkisi Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu, Stresle Başa Çıkma Ölçeği ve Travmatik Yaşantı Tarama Listesi araştırmacı gözetimi altında araştırmaya katılanlar tarafından dolduruldu. Hastaların hastalık aktivitesi araştırmacı tarafından muayene edilerek literatür doğrultusunda hesaplandı.

Bulgular: Hastaların HADS anksiyete puan düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Grupların depresyon puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalarda posttravmatik stres bozukluğunu değerlendiren olayların etkisi ölçüm puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Stresle başa çıkma skorları hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktür. Yani kontrol grubunun stresle başa çıkma mekanizmaları hasta grubuna göre daha güçlüdür. Hasta ve kontrol grubu açısından yaşam olayları listesinde istatistiksel

olarak anlamlı fark gözlemlenmezken travmatik olay yaşamama durumu kontrol grubunda anlamlı olarak yüksektir.

Sonuç: OBH'a sahip hastalar topluma göre daha fazla anksiyete şikayetleri, travmatik olay deneyimi ve bu olaylardan daha fazla etkilenme derecesi göstermektedir ayrıca stresle başa çıkma kapasiteleri kontrol grubuna göre düşüktür. Hastalara eşlik edebilecek psikojenik faktörlerin farkında olunmalı ve tedaviyi yönlendirirken bu durumlar dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: anksiyete, depresyon, pemfigoid, pemfigus, stres, yaşam kalitesi



ABSTRACT

Importance of stress factors in disease activity of autoimmune bullous patients

Aim: Autoimmune bullous diseases (ABD) are a rare group of diseases that can be life-threatening against structural proteins in the skin. It forms its two main subgroups called pemphigus and pemphigoid. It is thought that the disease group arises with the effect of predisposing factors such as stress, physical trauma, drugs, infections in people with genetic predisposition. Although there are studies showing that some psychogenic factors such as especially stress, depression and anxiety are effective in the initiation or activation of ABD, as studied in other autoimmune diseases, there are not enough studies. Based on this, in ABD; We aimed to investigate the activity and quality of life of the disease, how high they are affected by stress, depression and anxiety in the face of life events, and methods of coping with stress.

Materials and Methods: Forty patients with ABD and 40 control groups were included in the study. Patient Application Form containing sociodemographic characteristics prepared by the researcher in order to collect information about the individuals forming the sample, The Autoimmune Bullous Disease Quality of Life Questionnaire (ABQOL), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Life Events List, Impact of Events Scale Revised Form, Stress Coping Scale and the Traumatic Experience Checklist were filled in by participants under the supervision of the researcher. Disease activity of the patients was examined by the researcher and calculated according to the literature.

Results: The HADS anxiety score levels of the patients were significantly higher than the control group. There was no statistically significant difference in depression scores between the groups. The measurement scores of Impact of Events evaluating the post-traumatic stress disorder in the patients were significantly higher than the control group. The scores for coping with stress were significantly lower in the patient group. Namely the coping mechanisms of the control group are stronger than the patient group. While no statistically significant difference was observed in the list

of life events in terms of the patient and control groups, the position of not experiencing a traumatic event was significantly higher in the control group.

Conclusion: Patients with ABD show more anxiety complaints, experience of traumatic events, and a higher degree of being affected by these events compared to the general population, furthermore, their capacity to cope with stress is lower than the control group. Psychogenic factors that may accompany patients should be aware of and these conditions should be taken into account when directing the treatment.

Key words: anxiety, depression, pemphigoid, pemphigus, stress, quality of life



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün büllü hastalıklar (OBH), hücreler arası bağlantılarındaki desmozomlara veya epidermal-dermal bağlantılardaki hemidesmozomlara karşı otoantikör gelişimi ile deri ve/veya mokozaalarda bül ve erozyon oluşumu ile karakterize nadir görülen bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubu deride ayrışmanın olduğu seviyeye göre; epidermis içi (intraepidermal) ve epidermis altı (subepidermal) ayrışma izlenen hastalıklar olarak 2 ana başlıkta sınıflandırılırlar. Pemfigus;intraepidermal ayrışmanın olduğu, büllöz pemfigoid (BP) ise subepidermal ayrışmanın olduğu başlıca otoimmün büllöz deri hastalıklarıdır[2]. Kronik seyirli olma ve tekrar edici özelliği bulunan bu hastalıklar grubunun; yüksek morbiditesi ile hastaların yaşam kalitesini belirgin bozmanın yanında ölüm riski de taşımaktadırlar[3-5]. OBH'ın gelişiminde ana risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir. Hastalık grubunun genetik yatkınlığı bulunan kişilerde predispozan faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sebebi tam belli olmasa da bu hastalıklar grubunun başlangıcı için tetikleyici olarak stres, fiziksel travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, maligniteler, yiyecekler, kimyasal ajanlar, ultraviyole ışınları ve gebelik gibi birçok faktör sorumlu tutulmuştur[1]. Özellikle stres, depresyon, anksiyete gibi bazı psikojenik faktörlerin OBH'ın başlamasında ya da aktivasyonlarında etkili olduğu düşünülmektedir[1, 5-7]. Stresin kritik rolü, diğer otoimmün hastalıklar için de araştırılmıştır[8]. Stresin pemfigusun başlangıcı veya seyrine etkisinin hastalar arasında farklılık gösterebileceği ve bu farklılığın belirli İnsan Lökosit antijenleri(HLA) sahip olmayla ilişkili olabileceğine dair de çalışmalar mevcuttur[7, 9-11]. Büllöz pemfigoidde de hastalığın başlangıcından veya hem hastalığın alevlenmesinde hem de hastalığa eşlik edebilecek kaşıntının alevlenmesinde emosyonel stresi sorumlu tutan çalışmalar mevcuttur[3, 12, 13]. Üstelik OBH'a sahip hastaların yaşam kalitesinin etkilendiği daha çok anksiyete, depresyon gibi emosyenel durumlar gösterdikleri de ortaya konmuştur[14-16]. Çalışmamızda Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Büllü Hastalıklar Polikliniği'nde OBH tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik özelliklerinin tanımlanması; yaşam kalitelerin değerlendirilmesi, stres faktörlerin tanımı ve stresle başa çıkma yöntemlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. OTOİMMÜN BÜLLÜ HASTALIKLAR

Otoimmün büllöz deri hastalıkları; hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen nadir görülen bir hastalıklar grubudur. Bu hastalıklarda epidermiste, dermoepidermal bileşkede veya dermisteki yapısal proteinlere karşı otoantikorlar oluşmaktadır. Bu otoantikorlar yapısal proteinlerin bozulmasına, hücreler arası ve/veya dermoepidermal bileşkede ayrışma olmasına ve kinik olarak bül oluşumuna neden olurlar. Bu ayrışma Pemfigusta intraepidermal görülürken, pemfigoid grubu hastalıklarda subepidermal görülür[17, 18].

Pemfigus deri ve mukozalarda bül oluşumu ile karakterize, tedavi edilmediği takdirde yaşamı tehdit edici, kronik seyirli otoimmün bir hastalıktır. Pemfigus terimi, bül anlamına gelen Yunanca ‘pemphix’ kelimesinden köken alır. Pemfigus ismini, ilk kez 1791 yılında Wichmann kullanmıştır[19].

BP de kronik seyirli, subepidermal ayrışmanın görüldüğü, otoimmün büllöz bir hastalıktır. Pemfigoid terimi, bül anlamına gelen Yunanca ‘pemphix’ ve imge, görünüş, biçim anlamına gelen ‘eidos’ kelimelerinden gelmektedir[20].

Otoimmün büllöz hastalıkların ayırt edilmesine en önemli olgu, histolojilerinin karakterizasyonuydu. 1943'teki çalışmasında Civatte, pemfigusta akantolizi (hücre-hücre arası bağlantıların kaybı) keşfetti ve bu histolojiyi, muhtemelen büllöz pemfigoid ve/veya dermatitis herpetiformiste olan subepidermal ayrışmadan ayırt etmiştir. Lever, 1953'te önceki verileri analiz ederek ve kendi hastalarını inceleyerek OBH'ları ayrışmanın anatomik lokalizasyonlarına göre tanımlamıştır. Beutner ve Jordon'un (o zamanlar bir tıp öğrencisiydi) 1964'te pemfigus vulgarisli hastalarda keratinositlerin hücre yüzeyine karşı IgG otoantikorlarına sahip olduğunu gösteren immunfloresan yöntemini tanıtmalarıyla OBH tanısında ve ayırımında çığır açmışlardır[19].

OBH'de tanı temel olarak klinik bulgular, histopatoloji, immunfloresan ve otoantikorların gösterildiği ELISA[Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzim bağlı immunosorbent tahlili)]yöntemleriyle konur. Nadir görülmesi sebebiyle

standart veya ideal tedavi protokolü tam olarak yoktur. Önerilen tedaviler sınırlı sayıdaki yayın ve/veya uzman görüşlerine dayanmaktadır. Tedavide temel amaç immüsupresyondur. Genellikle ilk basamak tedavide kortikosteroidler yer almaktadır. Bunun yanında adjuvan immüsupresif tedaviler de kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle CD20 antikoru olan Rituksimab gibi biyolojik ajan tedavileri de kullanılmaktadır[21, 22].

2.1.1.Sınıflandırma

OBH, histolojik olarak ayrışmanın lokalizasyonuna göre intraepidermal(pemfigus) ve subepidermal olmak üzere iki ana gruba ayrılır(Tablo-1). OBH'nın sınıflandırılması günümüzde klinik ve histopatolojik özelliklerle beraber immunfloresan bulgularına, yapısal proteinlere karşı gelişen antikorların belirlenmesine ve etyolojik faktörlerin değerlendirilmesi esasına dayanır[3, 23].

Tablo-1.OBH sınıflandırması

SUBEPİDERMAL AYRIŞMA	İNTRAEPİDERMAL AYRIŞMA
Büllöz pemfigoid	Pemfigus vulgaris
Akiz epidermolizis büllosa	Pemfigus vejetans
Sikatrisyel pemfigoid	Pemfigus foliceus
Büllöz lupus eritematosus	Pemfigus eritematosus
Herpes gestasyones	Fogo selvagem: Endemik tip
Lineer IgA dermatozu	Paraneoplastik pemfigus
Liken planus pemfigoides	Pemfigus herpetiformis
Anti-p200 pemfigoidi	Ig A pemfigus
Dermatitis herpetiformis	

2.1.2.Epidemiyoloji

OBH'ların epidemiyolojik özellikleri, dünyanın farklı bölgelerinde önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Türkiye'de en sık Pemfigus Vulgaris(PV) görülüyor iken Avrupa'da yapılan çalışmalar da büllöz pemfigoid daha sık görülmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmada PV'nin tahmini prevalansı yüzbinde 1.46 ve tahmini yıllık insidans hızı yüzbinde 0.24 olarak bulunmuştur[24-28].

Pemfigusun en sık görülen formu PV nadir görülen bir hastalıktır. Ülkemizde yapılan pemfigus epidemiyolojik çalışmalarında PV oranı %83.1 ile %93.1 arasında değişmektedir[28-30]. Pemfigus vulgaris dünya çapında görülmesine rağmen, sıklığı etnik köken ve coğrafik konumdan etkilenmektedir. PV, Finlandiya'da milyonda 0,76'dan az görülür iken İsrail'de milyonda 16.1'e görülmesine kadar değişen yıllık insidans oranlarıyla, farklı dağılım göstermektedir. Askenazi Yahudileri ve Akdeniz kökenli bazı etnik gruplarda yüksek oranda pemfigus insidansı gözlenmiştir. Yakın zamanda yapılan bir popülasyon temelli çalışmada, İsrail'deki Araplara kıyasla Yahudiler arasında PV'nin 3,6 kat daha sık olduğu görülmüştür[31]. Kuzey Amerika'da yıllık PV insidansı Yahudi kökenli insanlarda milyonda 32, diğer etnik gruplardan insanlarda milyonda 4,2 olarak rapor edilmiştir. Bu gözlemin, Askenazi Yahudi pemfigus hastalarında daha sık bulunan HLA sınıf II genlerinden, HLA-DRB1*04 ve HLA-A*10 ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir[32-34]. PV'nin HLA-DRB1 geninin alelleri ile ilişkisine ilişkin 18 çalışmanın meta-analizinde, DRB1*04, DRB1*08 ve DRB1*14 anlamlı ölçüde arttığı ve DRB1*03, DRB1*07 ve DRB1* 15 anlamlı ölçüde azaldığı bulunmuştur[35]. Ülkemizde yapılan vaka-kontrol grubu karşılaştırmalı çalışmada HLA-A*03 aleli, HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*14 alelleri, PV hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur[36].

Pemfigus vulgariste ortalama başlangıç yaşı 40 ile 60 yaş arasında değişmektedir[37]. İlginç bir şekilde, İsrail'de yakın zamanda yapılan bir toplum temelli çalışma, Arap hastalar arasındaki ortalama başlangıç yaşının Yahudi hastalardan önemli ölçüde daha genç olduğunu göstermiştir (sırasıyla 44.3 ± 15.4 ve 54.5 ± 15.6 yıl, $p = 0.001$)[31]. Benzer şekilde diğer Ortadoğu ülkelerinde yapılan çalışmalarda İran için ortalama başlangıç yaşı 42 iken Suudi Arabistan'da 43.1 idi[38, 39]. Ülkemizde yapılan prospektif çok merkezli çalışmada pemfigus ortalama başlangıç yaşı ise 48.9 idi ve aynı çalışmada kadın/erkek(K/E) oranı 1.41/1 idi[29]. Diğer otoimmün hastalıklarda beklenildiği gibi kadın baskınlığı söz konusudur ve K/E oranı 5.0-0.5 arasında bildirilmektedir[31, 40]. Sadece Kuveyt'te yapılan ve

Suudi Arabistan'ın güney bölgesine ait kohortlarda erkek üstünlüğü bildirilmiştir (K/E sırasıyla 0,9 ve 0,5)[38, 41].

Pemfigus foliaceus(PF) sporadik vakalara ek olarak, dünya çapında çeşitli odaklarda endemik PF tipleri tanımlanmıştır. Endemik formu Kolombiya, Brezilya gibi Güney Amerika ülkelerinde ve Tunus, Cezayir ve Fas gibi Kuzey Afrika ülkelerinde daha sık görülür. Brezilya'nın güneydoğusunda bulunan Limao Verde'nin Terena bölgesinde endemik PF (fogo selvagem) prevalansı yaklaşık %3'tür. Anti-Dsg(desmoglein)1 otoantikorları da bu bölgedeki normal deneklerin %55'inde tespit edilmiştir [42]. Bölgede görülen kum sineği tükürük antijeni LJM11'e karşı oluşan antikorlar, Dsg1 ile çapraz reaksiyonu tetikleyebileceğine dair çalışmalar mevcuttur [43]. Tunus'ta da klinik olarak sağlıklı kontrollerde serum antiDsg1 antikoru saptanmıştır [44]. Endemik PF'nin varlığı çevresel faktörlerin pemfigusu tetiklediğini gösterir; bununla birlikte, PV'nin değil de PF'nin endemik bir formunun neden var olduğu açık değildir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda pemfigus subtipleri arasında yapılan çalışmalarda pemfigus foliaceus oranı %6.9 ile %9.5 arasında bulunmuştur[28-30].

Avrupa'da yıllık BP insidansı 2,5 milyon/yıl ila 42.8 milyon/yıl arasındadır [45-47]. Almanya ve Fransa'da farklı zamanlarda yürütülen iki epidemiyolojik araştırma, BP insidansının arttığını gösterilmiş, bunun nedeni muhtemelen teşhis tahlillerinin gelişmesi ve genel nüfusun yaşlanması olarak değerlendirilmiştir. BP'nin neden yaşlı insanlarda meydana geldiği bilinmemektedir, ancak bağışıklık sisteminde yaşa bağlı değişikliklerin ve genç yaş grubuna göre daha fazla ilaç kullanılması, artmış komorbiditelerin etkilemesi muhtemeldir[48]. BP tipik olarak yaşlı insanlarda (genellikle 70'li ve 80'li yaşların sonlarında) ortaya çıksa da çocuklarda da vakalar bildirilmiştir[47, 49]. Kadın ve erkekte görülme sıklığı arasında fark genellikle yok iken bazı yayınlarda kadın hakimiyeti bildirilmektedir[49-51].Türkiye'de OBH'larda yapılan çalışmalarda pemfigus grubu hastalar pemfigoid grubu hastalardan daha sık görülüyor iken Durdu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pemfigoid grubu hastaların pemfigus grubu hastalara oranı 1.6/1 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda BP'nin ortalama görülme yaşı 64 ile 75 arasında değişmektedir ve kadın hakimiyeti söz konusudur[28, 52-54]. Pemfigoid hastalıklar, genetik faktörlerle güçlü bir şekilde ilişkili değildir. Bununla birlikte, birkaç polimorfik HLA alelinin pemfigoid

hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir[51]. HLA-DQB1*0301'in alel sıklığı, BP'li hastalarda daha yüksektir[20].

2.1.3.Patogenez

Beutner ve Jordon, 1964'te pemfigusun etyopatogenezinin anahtarını buldular. Pemfiguslu hastaların serumlarında Malpighi epitelinin (deri ve mukoza zarları) hücreler arası antijenine karşı yönlendirilen antikorlar gösterdiler. Hastalığın gelişiminden sorumlu antikorların (pemfigus antikorları), moleküler yapısı ile hedefleri (pemfigus antijenleri) hakkında pek çok şey bilinmektedir, ancak çoğu tartışmalıdır. İnterselüler antikorlar keratinosit hücre yüzey antijenlerinden birçoğuna karşı olabilirler ve aynı molekülde birden fazla epitopu hedef alabilir. Başlıca patolojik süreç; keratinositlerin birbirinden ayrışmasıdır, bu durum akantoliz olarak adlandırılmaktadır. Otoantikorlar antijenlere bağlandıktan sonra epidermal büyüme faktörü reseptör aktivasyonuna bağlı hücre ölümü kaskadları, yapısal proteinlerin bozulması ve akantolitik hücrelerin apoptozisi gerçekleşmektedir. Bu yapısal proteinlerin en iyi bilinenlerden olan desmoglein 1 ve 3, kaderin süpergen ailesine ait kalsiyuma bağlı adezyon molekülleridir ve hücre-hücre bağlanmasından sorumludur. Desmoglein 1 epiderminin üst tabakalarında yoğun olarak bulunurken suprabazal tabakada gözlenmemekte iken Desmoglein 3 ise epiderminin derin tabakalarında yoğun olarak bulunur ve en üst tabakalarda gözlenmemektedir. Desmoglein 1 ve 3, pemfigusun ana antijenleridir ve çoğu klinik varyantta otoantikorların hedefini temsil etmektedir. Kural olarak, keratinize olmayan epitelde (mukoza zarları) aşırı eksprese edilen desmoglein 3 ve keratinize epitelde (deri) aşırı eksprese edilen desmoglein 1 olduğundan, oral pemfigus esas olarak antidesmoglein 3 antikorları ile ilişkiliyken, hem mukozal hem de deri ile tam gelişmiş hastalık tutulumu, antidesmoglein 3 ve antidesmoglein 1 antikorlarının eşzamanlı etkisi ile ilişkilendirilmiştir. PV'de antikorlar ağırlıklı olarak Desmoglein 3 ve daha az olarak Desmoglein 1'e karşı gelişirken, PF'de ana antijen Desmoglein 1'dir. PV hastalarında ayrıca desmokolün, desmoplakin, desmogelin 4, asetilkolin reseptörlerine karşı antikorlar da saptanmıştır. Farklı antijenleri hedef alan farklı otoantikorların etkisi, farklı hastalığın klinik ve biyolojik çeşitliliğini açıklayabilir[2, 3, 10, 37, 50].İmmunfloresan yöntemlerin kullanılması BP etyopatogenezini için de dönüm noktası olmuştur[19]. BP, cilt bazal membran zonu(BMZ) bileşenlerine karşı

otoantikorlar tarafından indüklenir. Hedef antijenler BP180 (BPAG2) ve BP230 (BPAG1) olup, bu moleküllere karşı hümmoral ve hüccresel immün cevap hastalığın patojenizinde sorumlu tutulmaktadır. 180 kDa'lık bir protein olan tip XVII kollajenin (COL17, ayrıca BP180 veya BPAG2 olarak da adlandırılır) hemidesmozomal antijenine karşı otoantikorların, dermal-epidermal ayrılma ile sonuçlanan inflamatuvar süreci indüklediğine inanılmaktadır. COL17, lamina lucidaya yayılan ve BMZ'nin lamina densasına uzanan bir tip II transmembran proteinidir. Anti-BP180 antikorlarının BP180 proteininin NC16A domainine bağlanması sonucu gelişen c-reseptör aracılı etki, bül oluşumundan temel olarak sorumlu tutulmaktadır. Diğer hedef olan BP230 veya BPAG1 olarak adlandırılan 230-kDa proteini, plakin ailesi proteinidir. BP230, keratin ara filamentlerinin hemidesmozomlara bağlantısını güçlendiren hemidesmozomların sitoplazmik bir bileşenidir. BP230'a karşı otoantikorların patojenik olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. 180 kDa proteini, BP'deki ana patojenik antijen olarak kabul edilir[2, 23, 50].

2.2 ETYOLOJİ VE TETİKLEYİCİLER

Otoimmün hastalıkları önlemenin bir yolu olmamasına rağmen, bazı faktörler duyarlı kişilerde OBH başlangıcını tetikleyebilir veya etkilenmiş hastalarda alevlenmeye sebep olabilir. OBH'ın moleküler mekanizması ve bu hastalık grubu sırasında immün yanıtın değişmesi göz önüne alındığında, bazı olası tetikleyiciler mevcuttur.

2.2.1.Pemfigus

2.2.1.1.İlaçlar

Bilinen tüm tetikleyiciler arasında ilaçların pemfigusun en yaygın nedeni olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu ilaçlar klasik olarak üç ana gruba ayrılır: tiyol ilaçları, fenol ilaçları ile tiyol ve fenol olmayan ilaçlar. Pemfigus indükleyici ilaçların en yaygın türü olan tiyol ilaçları kimyasal yapılarında bir sülfidril grubu (–SH) içerir. Tiyol ilaçları, keratinositleri bir arada tutan enzimleri inhibe eder ve aynı zamanda keratinositleri ayrıştıran enzimleri aktive eder. Fenol ilaçları, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve IL-1(İnterlökin-1) dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinleri salması için uyararak keratinositleri, doğrudan ve dolaylı mekanizmalar yoluyla

akantolize sebep olur. Bir fenol ilacı olan eroin ile pemfigus gelişimi riski arasındaki ilişki ilk olarak yaklaşık kırk yıl önce tanımlanmıştır. Uyuşturucu bağımlısı bireyler arasında PV'nin bir çeşidi olan pemfigus vegetansın artan riskini vurgu yapan çalışmalar mevcuttur. Bağımlılar arasında yaygın enfeksiyonların yanı sıra çeşitli enflamatuvar sitokinlerin katılımı bu ilişki için olası bir açıklama olabilir. Ayrıca, hedef farklı sinyal yollarıyla hastalığı indükleyebilen veya bir artışa neden olabilen tiyol ve fenol olmayan ilaçlar da vardır. Literatürde bildirilen en önemli pemfigus indükleyici ilaçlar arasında ingenol mebutat, silazapril, dipiron, penisilin, fosinopril, diazinon, kaptopril, glibenklamid ve silazapril, busillamin, karbamazepin, lisinopril, nifedipin, penisilamin, imiquimod, serifazindipin ve hidroksiklorokin gösterilir(Tablo-2)[9, 10, 55, 56].

Pemfigus hastaları arasında farklı enfeksiyon türlerinin yüksek riski nedeniyle, literatürde aşılama şiddetle tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, influenza, hepatit B, kuduz ve tetanoza karşı farklı tipteki aşılardan bir sonucu olarak pemfigus indüksiyonu veya alevlenmesine dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, Avrupa Dermatoloji Forumu tarafından Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Bilimler Akademisi ile işbirliği içinde hazırlanan kılavuzda mevsimsel influenza, H1N1, tetanoz ve pnömokoklara karşı aşılama önerilmiştir [22, 55, 56].

Tablo-2 Pemfigus gelişimine neden olan veya tetikleyen ilaçlar

Tiyoller	Fenoller	Tiyol ve Fenol olmayan
Penisilamin	Sefalosporin	Nifedipin
Kaptopril	Aspirin	Aşılar
Penisilin ve türevleri	Rifampin	İnterferon
Sefalosporinler	Levodopa	NSAİ(Nonsteroid antiinflatuar ilaç)'lerin çoğu
Piroksikam	Eroin	ACE(angiotensin converting enzyme) inhibitörleri(kaptopril harici)
Altın sodyum tiomalat	Fenobarbital	İnegenol mebutat
Tiyazol	Pentaklorofenol	

2.2.1.2.Enfeksiyonlar

Klinik raporlar ve deneysel araştırmalar, viral enfeksiyonların, özellikle herpes virüs enfeksiyonlarının PV patogenezindeki olası rolüne işaret etmiştir. Herpetik enfeksiyonun hümmoral ve hüccresel proinflatuar mediatörleri artırabileceği ve böylece PV'yi indükleyebileceği iddia edilmiştir. Aslında, HSV(Herpes simpleks virüs)enfeksiyonunun, genetik olarak yatkın kişilerde otoantikör üretimini tetikleyebilecek veya artırabilecek yüksek seviyelerde IFN-y(interferon gama), IL-4 ve IL-10 indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca, herpetik enfeksiyonun yaptığı epitelyal doku hasarı sonucu ortaya çıkan immünolojik olarak korunan otoantijenlere (desmoglein 1 ve 3 gibi) karşı moleküler taklit yoluyla otoantikör üretimini tetikleyebileceği öne sürölmüştür. Ancak PV hastalarında HSV enfeksiyonu sırasında antidesmoglein antikörlerinde bir artışın eşlik etmemesi, HSV'nin PV'yi tetiklemede oynadığı rolü müphemdir.

20 PV hastasının dolaşımdaki lenfosit ve monositleri ile deri örneklerinde HSV, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve human herpes virüs 6'ya (HHV-6) ait polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle DNA sekansları saptanmıştır. Yine de mevcut PV lezyonuna HSV enfeksiyonunun sonradan eklenmiş olma ihtimali bulunduğundan kesin bir nedensellik ilişkisi kurulması güçtür.

Diğer viral enfeksiyonlar sırasında da ilaçların kullanımı PV'nin başlamasında veya indüklenmesinde kolaylaştırıcı etki olabilir. Belirli disimmün reaksiyonların indüklenmesinde virüslerin ve ilaçların birleşik etkisi bilinen bir olaydır (örneğin, enfeksiyöz mononükleozda ampisilin döküntüsü). Bakteriyel komplikasyonları önlemek için oral sefalosporin (sefiksim) ile tedavi edilen bir coksakivirüs enfeksiyonundan 2 hafta sonra ortaya çıkan PV vakası bildirilmiştir[57].

2.2.1.3.Maligniteler

Kanser ile PV ve PF ilişkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır. Kanserler T hücre fonksiyonlarını ve popölasyonlarını azaltır. Bununla birlikte kanserler, sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA-4) veya programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) gibi kontrol noktaların inhibisyonu ile duyarlı bireylerde otoimmüniteyi bozarak hastalarda pemfigus gelişimine neden olabilir.

Japonya’da yapılan bir çalışmada pemfiguslu hastalar arasında malignite oranı %5 iken kontrol grubunda %0.68’di ve pemfigus grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak malignite oranı yüksekti. Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada ise pemfiguslu hastalarda özofagus ve laringeal kanserler prevalansı kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek iken diğer solid organ kanserleriyle ilişki bulunamamıştır. Almanya’da yapılan retrospektif vaka kontrol çalışmasında ise PV’nin orofarangeal, kolon kanseri ile, PF’nin ise nonmelanom deri kanseri ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir[58, 59].

2.2.1.4.Otoimmünite

Pemfigusun ikinci otoimmün durumla bir arada bulunduğuna dair literatürlere ek olarak, önemli sayıda pemfigus hastasının ailede otoimmün hastalık öyküsü olduğu da gösterilmiştir. Yeni otoimmün koşulların ortaya çıkması, birincil otoimmün hastalık aktivitesi nedeniyle düzenleyici tepkilerde bir azalma ile açıklanabilir. Sistemik lupus eritematozus, pemfigoid, liken planus, psoriasis, alopesi areata ve romatoid artrit dahil olmak üzere farklı otoimmün durumlar arasında ilişkiyi ortaya koyan yayınlar olmasına rağmen, otoimmün tiroidit pemfigusla ilişkili en yaygın durumdur[60].

2.2.1.5.Fiziksel Faktörler

Güneş yanıkları, iyonize radyasyon, termal veya elektrik yanıkları ve cerrahi ve hatta kozmetik prosedürler gibi çeşitli fiziksel ajanların, yatkın bireylerde pemfigusu tetikleyebildiği kanıtlanmıştır. Ultraviyole (UV) radyasyon, pemfigusun indüklenmesinde en önemli fiziksel faktördür[10]. UV maruziyetinin bir sonucu olarak proinflamatuvar sitokinlerin (örn., IL-1, IL-6 ve TNF- α) üretiminde önemli bir artış bildirilmiştir. Bu durum inflamasyona yol açarak UV’ye maruz kaldıktan sonra bu hastalıkların kötüleşmesine katkıda bulunabilir. Hem PF hem de PV hastalarının etkilenmemiş cildinin UVB’ye karşı aşırı derecede savunmasız olduğu gösterilmiştir. UVB maruziyeti sonrası pemfigus hastalarının sağlam derilerinde, klinik olarak vezikül-bül ve histopatolojik olarak akantoliz oluşumu görülürken sağlıklı bireyler eşit maruziyete dirençli olarak gözlemlenmiştir.

İyonize radyasyona bağılı tetiklenen PV, genellikle ışınlanmış bölgede başlar ve daha sonra diğerk kutanöz veya mukozal bölgelere yayılır. UV ve iyonlaştırıcı radyasyonların bir yanda epidermisin biyokimyasını, diğerk yanda otoimmünitenin düzenleyici mekanizmalarını değıştirebildiğı uzun zamandır bilinmektedir. Radyoterapiye bağılı pemfigus hastalıklarının çoğı meme kanseri tedavisi ile ilişkili olsa da PV gelişimi kanser tipi ile ilişkili değıldir. İlişkili durumlar, iyonlaştırıcı radyasyon dozu, radyoterapi sıklığı gibi faktörlere bağılı olabilir[57, 61].

2.2.1.6.Mevsimler

Pemfigusun başlangıcında mevsimlerin rolü ile ilgili farklı tartışmalar vardır. Bulgaristan'da yapılan retrospektif çalışmada hastaların yaklaşık dörtte üçünde pemfigusun ilk belirtilerinin ilkbahar ve yaz aylarında olduğunu, pemfigusun başlangıcının ise kışın daha az olduğunu bildirmiştir[11]. Pemfigus gelişimi ile ilişkili bu yüksek yaz riski başka bir çalışmada bildirilmiştir. Yaz aylarındaki olan artış güneşe maruz kalma ve hava sıcaklığı ile ilişkilendirilebilir. Tersine, başka bir çalışmada, kış, pemfigusun gelişimi için en güçlü mevsim olarak tanıtılmış ve bunu önemli bir fark olmaksızın sonbahar, ilkbahar ve yaz izlemiştir. Kış aylarında solunum yolu enfeksiyonlarının insidansındaki artış da bağışıklık tepkilerini uyarması ile ilişki kurulabilir. Tartışılan çalışmaların aksine, Robati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mevsimler ve pemfigusun başlama riski arasında bir ilişki bulunamamıştır[62].

2.2.1.7.Beslenme

Beslenme faktörlerinden olası pemfigus indükleyicileri olarak nadiren bahsedilir; bununla birlikte, son yıllarda konuyla ilgili toplanan epidemiyolojik, klinik ve deneysel veriler, genetik olarak yatkın bireylerde PV'yi kolaylaştırabilen, giderek büyüyen çevresel ajanlar listesine diyet faktörlerinin dahil edilmesini sağlamıştır. Rus Yahudilerinde yüksek PV insidansı uzun süredir görülmesi, bu etnik grubun beslenme alışkanlıklarında baharatların baskın olması ile bağlantılı bulunmuştur[63]. Diyet faktörleriyle ilgili bildirilen PV vakaların çoğı, Allium cinsine ait bitkilerin (örneğin sarımsak, pırasa ve soğan) yüksek tüketimine işaret etmektedir. Bu bitkiler, in vitro olarak kanıtlanmış akantolitik potansiyele sahip tiyol alil bileşikleri bakımından zengindir. Ayrıca meyve ve bitkilerde bulunan tannin ve polifenolik

bileşiklerin (örneğin, karabiber, kırmızı biber, kiraz, kızılçık, böğürtlen, kırmızı şarap ve çay) immünolojik olarak reaktif olduğu ve in vitro akantolize neden olarak pemfigus eğilimli hastalarda PV'yi başlatabileceği veya şiddetlenmeye neden olabileceği gösterilmiştir[64].

D vitamini, otoimmün hastalıklarla ilişkili iyi bilinen, immün düzenleyici rolü olan bir vitamindir [3]. Pemfigus hastalarında D vitamini eksikliğine ilişkin çeşitli raporların ardından, bu hastalarda D vitamini düzeyinin iyileştirilmesi önerilmiştir. D vitaminine ek olarak, pemfigus hastalarında serum selenyum, bakır ve çinkoda önemli düşüşler bildirilmiştir[65].

2.2.1.8.Gebelik

Gebelik sırasında PV olgularında alevlenme görülse de doğumdan sonra remisyona girmektedir. Bu durum, östrojen seviyelerinde hızlı bir artış ve ardından Th1:Th2 dengesinin Th2 yönüne kayması ve Th2 ile ilişkili sitokinlerdeki artışın bir sonucu olarak daha fazla IgG otoantikor üretiminin gözlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Hastalık şiddetlenmesine bağlı olarak pek çok pemfigus hastasına gebelikleri sırasında tanı konmuştur. Pemfiguslu kadınların oral kontrasepsiyon kullanımının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunun gösterilmesi tetikleyici faktör olarak hormonların önemini göstermektedir[66].

2.2.1.9.Sigara

Sigara içmenin potansiyel olarak zararlı etkilerine rağmen, şaşırtıcı bir şekilde sigaranın pemfiguslu hastalarda koruyucu bir etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Hatta bazı çalışmalarda sigara içmenin pemfigus hastalığında iyileşmeye yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. PV hastalarında sigara içme ve daha yüksek remisyon oranı arasındaki anlamlı ilişki, sigara içen pemfigus hastalarında remisyona daha erken ulaşılabilmesini ortaya koymuştur. Sigara içmenin olası koruyucu etkisi, nikotin ve diğer nikotinik agonistlerin nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerinden hücre-hücre adezyonuna katkı sağlamak, akantolizi durdurmak ve keratinositler arasındaki etkileşimine katkısıyla açıklanabilir[67].

2.2.1.10.Stres ve diğer psikiyatrik bozukluklar

Fiziksel faktörlerin yanı sıra duygusal stres gibi bazı psikojenik faktörler de diğer otoimmün hastalıklarda olabileceği gibi pemfigusu tetikler. Pemfigusun duygusal strese bağlı olarak uyarılmasının ilk kez bildirilmesinden bu yana yarım yüzyıldan fazla zaman geçmiştir. Pemfigusun tetiklenmesinde veya alevlenmesinde, özellikle de aile öyküsü olan ve spesifik HLA tiplmesi olan bireylerde, duygusal stresin rolüne dair çok sayıda kanıt vardır. Stres yaratan olaylar olarak; çevresel felaketler, savaş, terörizm, eşin veya yakın akrabasının ölümü, eşten ayrılma ve cinsellikle ilgili rahatsızlıklar bildirilmiştir [7, 68]. Kişilik bozukluğu olan 13 pemfigus hastası üzerinde yapılan bir klinik araştırmada, bunların 12'sinin hastalığın başlangıcından önceki yıl içinde stresli bir olay yaşadığını ortaya konulmuştur[69].

Pemfigus hastaların daha çok anksiyetelerin ve depresyonların olduğu, yaşam kalitelerinin bozulduğu daha önce de gösterilmiştir. İran'da yapılan bir çalışmada pemfigus hastaların %73,7'sinde psikiyatrik hastalık eşlik ettiği belirlenmiştir[70]. İsrail'de yapılan retrospektif çalışmada kontrol grubuna kıyasla pemfigus hastalarında anlamlı olarak artan tek psikiyatrik bozukluk depresyondur[71]. Yine İsrail'de yapılan başka bir çalışmada ise pemfigus ve şizofreni arasında anlamlı ilişki bulunmuştur[72]. Anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesinin ayrıca hastalık aktivitesi ile de korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İtalya'da yapılan bir çalışmada lezyonu olmayan hastalarda lezyonu olan hastalara göre anksiyete ve depresyonu olanların sayısı %44 daha düşüktü[73-75].

2.2.2.Pemfigoid

2.2.2.1.İlaçlar

İlacın indüklediği BP'nin patogenezi tartışmalıdır ve genellikle anlaşılması ve gösterilmesi zordur. BP çoğunlukla yaşlıları etkilediğinden, genellikle birkaç ilaç varsayarak, belirli bir ilacın tetikleyici rolünü belirlemek zordur. Patogenezinin, tek bir mekanizmayla değil, çeşitli mekanizmaların kombinasyonu ve etkileşimiyle bağlantılı olduğu varsayılmıştır. İlaçlar, bir bağışıklık tepkisini indükleyen major histocompatibility complex [ana doku uyumluluk kompleksi (MHC)] ve T-hücresi reseptörleri gibi moleküllerle kovalent olmayan bağlanma yoluyla immünojenik hale

gelebilir veya kovalent bağlanarak endojen proteinleri içeren antijenler gibi davranarak ya gizli antijenik bölgeleri açığa çıkarabilir veya yeni antijenler oluşturabilirler. İlaçların sistemik kullanımı da topikal kullanımı da hastalığı tetikleyebilmektedirler[76].

Literatürde bildirilen en önemli pemfigoid indükleyici ilaçlar arasında; Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP-4i-gliptinler), furosemid, penisilamine, penisilin ve türevleri, ACE inhibitörleri, sefalosporinler, aspirin, NSAİ'lerin çoğu, nifedipin, TNF- α inhibitörleri, influenza aşısı ve topikal 5-flourasil suçlanan suşlar arasındadır[20, 77].

2.2.2.2.Enfeksiyonlar

Pemfigusta olduğu gibi, patojen ajanlar immun sistemde değişiklikler yaparak BP'yi indükleyebilir veya alevlendirebilir. Virüsler, B ve T hücrelerini etkileyerek onları sırasıyla otoantikor üretimine ve Th1'den Th2'ye geçişi uyarabilir. Ayrıca, keratinositleri doğrudan enfekte ederek, gizli epitopların ekspresyonunu indükleyerek veya mevcut olanları modifiye ederek hastalığı başlatabilir veya indükleyebilirler.

Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, HHV-6 ve HHV-8 gibi insan herpes virüsleri BP ile ilişkilendirmiş, bül sıvısında virüs DNA'sı ve hastaların serumunda spesifik antikorlar bulunmuştur. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), üç vaka raporunda BP ile ilişkilendirilmiştir ve hepsinde HIV enfeksiyonu BP başlangıcından önce gelmiştir. BP ile ilişkilendirilmiş diğer ajanlar, Hepatit B ve C virüsleri, Toxoplasma gondii ve Helicobacter pylori'dir[78].

2.2.2.3.Fiziksel Faktörler

Çeşitli fiziksel faktörlere maruz kaldıktan sonra BP'nin tetiklenmesi veya alevlenmesi bildirilmiştir. İlgili ajanlar arasında travma, cerrahi müdahaleler, termal veya elektrik yanıkları, ultraviyole (UV) maruziyeti, radyoterapi (RT) ve daha yakın zamanda fotodinamik terapi gibi yaralanmalar yer alır. Mai ve arkadaşlarının yaptığı yakın tarihli çalışmada, dış faktörlerin tetiklediği 147 yayınlanmış BP vakası belirlendi. Bunların %25,4'ü RT'ye, %25,1'i UV'ye, %37'si cerrahi prosedürlere,

%9,5'i ise termal veya kimyasal yanıklara bağılı olarak bildirilmiştir. Diğer faktörler (kaşıma, mekanik travma, böcek ısırığı, boya enjeksiyonu) nadiren bildirilmiştir.

PV'de olduğu gibi RT'ye bağılı BP gelişimi olan hastaların çoğunda meme kanseri görülmüştür. Nguyen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, radyoterapi ile tetiklenen 29 hastanın %86'sı kadındı ve bunların %84'ü meme kanseriydi.

UV maruziyeti, BP otoantikorlarının üretimini indükleyebilir. Muramatsu ve arkadaşları, BP antijeninin UVB maruziyetine duyarlı olduğunu ve bunun muhtemelen antijende konfigürasyon değişikliklerine yol açtığını öne sürdüler[79].BP, diğer dermatolojik hastalıklarla ve genellikle psöriasis veya mikozis fungoides için fototerapi (esas olarak psoralen ve ultraviyole A veya ultraviyole B tedavisi) ile indüklenebilir. Psöriasis hastaları BP için daha yüksek risk altındadır. Bu ilişkinin altında yatan kesin etyopatogenez hala net olmasa da, anormal psöriatik BMZ'nin BP'yi tetiklediği varsayılmıştır. BP lezyonları genellikle önceden var olan psöriatik lezyonlarda görüldüğünden, bu mekanizmanın psöriatik deride UVB ve PUVA (Psoralen Ultra-Violet A) tarafından indüklenen antijenik değişiklikler tarafından tetiklenebileceği varsayılmıştır[80].

2.2.2.4.Transplantasyon

BP, transplant hastalarında nadiren bildirilmiştir. Bildirilen tüm vakalar DIF(Direkt immunfloresan)'in pozitif olması ve sistemik steroid tedavisine kısmen dirençli olması dikkat çekicidir. Bildirilen iki vakada, deri lezyonları greft organının çıkarılmasından sonra düzelmiştir. Renal allogreftlerdeki otoantikor üretiminin, deri ve böbrek arasındaki çapraz reaktiviteden dolayı kronik allojenik bir süreçten kaynaklanabileceği varsayılabilir. Ayrıca transplant hastalarında BP'nin, rejeksiyon yanıtını önlemek için kullanılan immunsupresanlar gibi ilaçlar tarafından indüklenebileceği de düşünülmelidir. Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemisi ve dev hücreli hepatiti olan bir çocukta karaciğer yetmezliğine bağılı olarak karaciğer transplantasyonu sonrası da gelişmiş BP vakası bildirmiştir[20, 81].

2.2.2.5.Beslenme

Pemfigustan farklı olarak, BP'nin indüklenmesinde diyetin tetiklediğine dair net kanıt yoktur. Diyetle nikel tarafından indüklenen bir DIF pozitif dishidroziiform

pemfigoid vakası rapor edilmiştir ve nikel içermeyen bir diyetten sonra tamamen düzelmiştir. BP hastalarının serumunda antigliadin antikorlarının varlığı, bazı BP hastalarının gluten duyarlılığına sahip olduğunu gösterebilir. Bununla birlikte, glutensiz bir diyetle BP'nin düzeldiğine dair herhangi bir rapor bulunmamaktadır[82].

Pemfigusta olduğu gibi D vitamininin bağışıklık düzenleyici bir işlevi olduğu gösterilmiştir ve D vitamini eksikliğinin, otoimmün bozuklukların gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yapılan vaka kontrol temelli çalışmada kontrollere kıyasla BP hastalarında D vitamini eksikliği prevalansı daha yüksek ve 25-hidroksivitamin D düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Ayrıca başka bir çalışmada ise 25-hidroksivitamin D düzeylerinin hastalık şiddeti ile ters orantılı olduğunu gösterilmiştir[83].

2.2.2.6.Maligniteler

BP ile maligniteler arasındaki ilişki tartışmalıdır. Yakın zamanda, Lucariello ve arkadaşları, 16 çalışmanın sonuçlarını karşılaştıran bir meta-analizde, BP'li hastalar arasında %11'lik bir malignite oranı buldular. Yazarlar, ileri yaş ile malignite oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Birkaç çalışma hematolojik maligniteler ile bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Tersine, büyük bir retrospektif çalışmada, Ong ve arkadaşları, bazı spesifik kanserler (böbrek kanseri, larinks kanseri, lenfositik lösemi) dışında kanser ve BP arasında genel bir ilişki bulamadılar. Sonuç olarak, BP ve tümörler arasındaki ilişki kesin olarak doğrulanmış olmaktan uzaktır[58, 84].

2.2.2.7.Nörolojik hastalıklar

BP ve nörolojik hastalık arasındaki ilişki büyük ölçüde araştırılmıştır. 2010'da, iki farklı vaka kontrol çalışması, BP hastalarında nörolojik hastalığın genel prevalansını sırasıyla %42,7-46 ve kontrollerdeki prevalansı sırasıyla %19,1-11'ini bulmuştur. Teixeira ve arkadaşları, BP hastalarının %55,8'inde, kontrollerin ise %20,5'inde karşı en az bir nörolojik tanı konulduğunu ayrıca stroke, demans ve parkinson ile BP arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Daha büyük ölçeklerde yürütülen birkaç

çalışma, bu bulguları doğruladı ve BP'yi Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz ve stroke gibi farklı nörolojik durumlarla ilişkilendirdi.

BP ve nörolojik hastalık arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. BPAG1 ve BP230'un farklı izoformlarının varlığı gösterilmiştir. Bunlardan biri, BPAG1-a, nöral dokuda eksprese edilir. Dolaşımdaki anti-BP180, nörolojik hastalığı olan hastalarda, BP'nin klinik belirtilerinin yokluğunda da bulunabilir ve düzeylerinin, BP ve Alzheimer hastalığı olan hastalarda bilişsel bozulma ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Son zamanlarda, BPAG2'nin beyinde eksprese edildiği gösterilmiş ve bu antijenin de patojenik bir rol oynayabileceğini iddia edilmiştir. Sonuç olarak, BP ile nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki kabul edilmiş görünse de kesin patogenetik mekanizmalar hala tam olarak açıklanmamıştır[76, 85-87].

2.2.2.8.Otoimmünite

BP, çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir, ancak bu olası ilişki hakkında büyük vaka kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. BP; romatoid artrit, lupus eritematozus, liken planus, membranöz nefropati, pernisiyöz anemi, tiroidit, primer biliyer siroz, multipl skleroz, psöriazis ve polimiyozit ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, yüksek düzeyde antinükleer faktör, anti-tiroid antikorları, anti-düz kas antikorları ve romatoid faktör gibi bazı otoimmün fenomenler, BP hastalarında tanımlanmıştır[76].

2.2.2.9.Stres ve diğer psikiyatrik bozukluklar

BP'nin de pemfigus gibi stres gibi emosyonel faktörle tetiklenebileceği veya alevlenebileceği, hastaların depresyon anksiyete gibi şikayetlerin eşlik edebileceği, yaşam kalitelerinin etkilenebileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir[5, 88, 89]. Ancak psikiyatrik komorbiditelerin eşlik edebilirliği pemfigus kadar çalışılmamıştır. Akarsu ve arkadaşlarının yeni tanı konmuş büllöz hastalarda olası tetikleyici faktörleri araştırdığı çalışmada pemfigoid hastaların %76'sında tetikleyici faktör olarak stres belirlenmiştir ve aynı zamanda en büyük tetikleyici faktördür[1]. İran'da yapılan tanımlayıcı bir çalışmada 2 BP hastasında başlatıcı faktör olarak stres belirlenmiştir[13].

Hatta OBH olan hastalarda travma sonrası stres bozukluğun araştırıldığı bir çalışmada, OBH tanısı sonrası, BP hastalarında, PV hastalarına göre daha fazla şikayetlerinin olduğu gösterilmiştir[90]. BP'li hastalarda kaşıntının klinik özelliklerinin araştırıldığı çalışmada hastaların %46.9'unda stresin kaşıntıları arttırdığı belirlenmiştir[12].

Nöropsikiyatrik komorbiditeler ile BP birlikteliğinin incelendiği çalışmada hastaların %12.1'ine psikiyatrik komorbidite eşlik ediyor iken, depresyon BP'li hastalar arasında %8,8 oran ile en sık görülen psikiyatrik komorbiditeydi[91]. Kouris ve arkadaşlarının, BP'li 57 hastanın yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete ve yalnızlıklarının ölçekle değerlendirildiği seride, BP hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek depresyon puanları bulunurken, kaygı açısından herhangi bir fark bulunamamıştır. Ayrıca hastalar kontrollere göre daha yüksek yalnızlık ve sosyal izolasyon algısına sahip olarak bulunmuştur[88]. Forsti ve arkadaşlarının, BP ile nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki üzerine ülke çapında(Finlandiya) yürüttüğü geniş retrospektif çalışmada, şizotipal ve sanrılı bozukluklar, şizofreni, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk, nevrotik, stresle ilişkili somatoform bozukluklar ve kişilik bozuklukları olan hastalar BP için yüksek risk altındaydı[92]. Yine Finlandiya'da yapılan BP hastalarında komorbiditelerin araştırıldığı kohort çalışmada BP hastaların %9'unda depresyon görülürken %4'ünde anksiyete bozukluğu görülmüştür[93]. Tayvan'da yapılan geniş popülasyonlu çalışmasında, Chen ve arkadaşları, şizofreni hastalarının genel popülasyona göre BP geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu gösterdiler ve bir Fransız çalışmasında, bipolar bozukluğun BP için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterildi[94, 95]. Teixeira ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise BP ile depresyon arasında bir ilişki görülmedi[96]. Görüldüğü üzere BP'nin psikiyatrik komorbiditelerle ilişkisi karmaşıktır ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu gözükmemektedir.

2.3.KLİNİK

2.3.1.Pemfigus

PV'nin gelişimi tipik olarak özellikle oral mukozada ağırlı erozyonlarla başlar. Hastaların çoğunda aynı zamanda gevşek büller ve yaygın kutanöz erozyonlar vardır. Dolayısıyla bazı hastalarda oral lezyonlar PV'nin tek başına göstergesi olabilir[17].

Müköz membran lezyonları genellikle ağırlı erozyonlar şeklindedir. Frajil olmaları ve kolay patlamaları sebebiyle sağlam bül genellikle görülmez. Her ne kadar erozyonlar oral mukozanın herhangi bir yerinde görülebilsede en sık yerleştikleri alanlar yanak ve damak mukozasıdır. Dil tutulumu ise nadirdir. Erozyonlar farklı genişlikte ve düzensiz kenarlı olup yaygın veya ağırlı olduklarında oral gıda veya sıvı alımında azalmaya yol açabilirler. Deri lezyonlarının olduğu hastalarla karşılaştırıldığında sadece oral tutulum gösteren hastalarda PV tanısında gecikme görülebilir[97].

Lezyonlar dudak vermilyonuna doğru genişleyebilir ve burada kalın, fissürlü, hemorajik kabuklara yol açabilir. Farinks ve larinks tutulumu ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve öksürük yapabilir. Özefagus tutulumu yine yutmada güçlüğe neden olabilir. Bu durumda hastalarda kilo kaybına yol açabilir. Konjuktiva, nazal mukoza, vajina, penis, anüs ve labialarda da lezyonlar gelişebilir. Faringo-özofagus tutulumunun insidansı ve şiddeti pemfigus hastalığı aktivitesi ile ilişkilidir. Nazal mukozanın tutulması burun kanaması olarak görülebilir. Servikal tutulumu olan kadınlarda, PV'in histolojik bulguları servikal displazi ile karıştırılabilir[37].

PV'in primer deri lezyonları gevşek, ince kenarlı, kolay patlayan büllerdir. Deri yüzeyinde herhangi bir yerde ortaya çıkabilir ve eritemli veya normal görünümlü deri zemininde yükselebilir. Bül sıvısı başlangıçta berraktır ancak hemorajik, bulanık veya seropürülan hale gelebilir. Büller frajil olup kısa sürede patlayarak üzeri sızıntılı ve kolay kanayan ağırlı lezyonlar erozyonlara dönüşürler. Büller vücudun her alanında görülebilmekle beraber skalp, boyun, üst gövde ve aksillada daha sık yerleşir ve genellikle avuç içi ve ayak tabanları genellikle korunur. Eğer palmoplantar tutulum mevcut ise pemfigusun şiddetli olduğunu gösterir. Kaşıntı nadiren eşlik eder. Erozyonlar sıklıkla geniş çaplara ulaşırlar ve generalize hale gelebilirler. İyileşme eğilimi az veya hiç olmayan erozyonların üzeri kısa sürede kısmi olarak kabuklarla örtülür. Bu lezyonlardan iyileşenler yerlerinde sıklıkla skar bırakmaz ama postlezyonel hiperpigmente yamalar bırakırlar. Tırnak tutulumu genellikle paronişi olarak görülürken hastaların yarısında tırnak tutulumu da görülür. Bül kenarına veya normal deriye mekanik basınç uygulandığında epidermal ayrışma gerçekleşmesine Nikolsky belirtisi denir. Bül tavanına bastırıldığında bülün çevreye genişlemesi ise Asboe Hansen belirtisi (Nikolsky II veya indirekt nikolsky belirtisi)

olarak adlandırılır. Nikolsky belirtisi akantolizi gösterir, intraepidermal ayrışma olan büllü hastalıkları, subepidermal ayrışma olan hastalıklardan ayırmada faydalıdır[17].

Pemfigus vegetans, PV'nin nadir, otoimmün saldırıya karşı derinin reaktif bir paterni temsil ettiği düşünülen varyantıdır. Pemfigus vegetans özellikle intetrijinöz alanlarda ve saçlı deri veya yüzde sırasıyla önce erozyonlar ardından fungoid vejetasyonlar veya papillomatöz proliferasyonlar oluşturan gevşek büller ile karakterizedir. Erken lezyonlar vezikülden daha çok püstüller ile karakterize olup bunlar kısa sürede vejetatif plaklara ilerler. Oral tutulum sıktır ve dilde serebriform benzeri değişiklikler görülebilir. Şiddetli olan Neuman ve hafif olan Hallopeau olmak üzere 2 alt tipi tanımlanmıştır[2].

PF'lu hastalar sıklıkla eritemli bir zeminden yükselen üzeri kepekli, kabuklu erozyonlar geliştirirler. Ancak hastalık çok yaygın olsa bile klinik olarak mukozal tutulum yoktur. Hastalık geçici ve sıkça impetigo zannedilen klinik olarak sıklıkla belirsiz birkaç adet dağınık, kabuklu lezyonlar şeklinde başlar. Bunlar genellikle iyi sınırlı olup seboreik dağılıma sahiptirler. Yani yüze, saçlı deriye ve üst gövdeye yerleşmeye eğilimindedir. Vezikül çok yüzeysel ve fragil olduğu için sıklıkla sadece kalıntılı kabuklar ve kepekler görülür yani sağlam bül görmek neredeyse mümkün değildir. Hastalık yıllarca sınırlı kalabilir veya bazı hastalarda hızla jeneralize tutulumla ve eritrodermik ekfoliyatif dermatite ilerleyebilir[97].

Pemfigus eritematozus (Senear-Usher pemfigus) ve endemik pemfigus (Fago selvagam) klinik varyantlarıdır. Pemfigus eritematozus tipik olarak malar bölgede kepekli ve kabuklu eritem ile karakterizedir. Hem pemfigus hem de lupus eritematozusun klinik ve immünolojik özelliklerinden bazılarını sergilediği için bu şekilde adlandırılmıştır. Ancak bu iki hastalığın gerçekten aynı zamanda taşıyan vakalar nadir olarak bildirilmiştir. Endemik formu, Güney Amerika ve Kuzey Afrika ülkelerinde daha sık görülür. Nikolsky belirtisi vardır. PF hastalarda genellikle ağır bir hastalık hali yaratmaz. Deri lezyonlarına eşlik eden yanma ve ağrıdan şikayet ederler[98].

2.3.2.Pemfigoid

BP'nin kutanöz belirtileri çok polimorfik olabilir. Hastalığın prodromal ve bülöz fazı denilen dönemde özgül olmayan, tek başına veya ekzematöz, ekskoriye, papüller ve/veya ürtikeryal lezyonlarla beraber haftalarca veya aylarca süren hafiften şiddetliye, inatçı bir kaşıntı vardır. BP'li hastaların %20'sine kadarında tanı anında belirgin bir bül olmadığını gösterilmiştir. Büllöz olmayan pemfigoidli 69 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, en yaygın başvurular arasında kaşıntılı papüller veya nodüller (hastaların %37'si) ve primer deri lezyonları olmadan kaşıntı (hastaların %22'si) yer aldı. Bu özgül olmayan bulgular hastalığın tek belirtisi olarak kalabilirler yani bazı hastalarda hiç bül görülmeyebilir[18, 99].

BP'nin büllöz fazı normal görünen veya eritemli deride vezikül ve bül ile anüler veya figüre patern kazanan ürtikeryal papül ve infiltrate plak oluşumu ile karakterizedir. Değişen boyutlarda olmakla beraber genellikle 1-3 cm boyutunda, gergin büller berrak sıvı içerir ve günlerce sebat ettikten sonra erode ve krutlu alanlar bırakır. Bazen bül sıvısı hemorajik olabilir. Nikolsky belirtisi negatiftir. Lezyonların dağılımı simetrik paterndedir ve ekstremitelerin fleksural yüzlerinde, abdomen dahil gövde alt bölgesinde yoğunlaşır. İntertrijnoz bölgelerde vejetan plaklar gözlenebilir. Yüz ve boyun genellikle etkilenmez. Hiper ve hipopigmentasyon ve daha nadiren milia oluşumu residüel psotinflamatuvar değişikliklerdir. Oral kavite tutulumu hastaların %10-30'unda görülür. Göz, burun, farinks, özefagus ve anogenital bölge mukozası daha nadir etkilenir. Hastalık genellikle kronik olup spontan alevlenme ve remisyonlarla seyir gösterir[23].

BP'nin birçok klinik varyantı çeşitli tanımlar altında tarif edilmiştir. Bazen lezyonlar pretibial alan (pretibial pemfigoid), stromalar etrafı, radyasyon alanları ve paralize ekstremiteler gibi alanlarda sınırlı kalabilir. Baş-boyun bölgesine sınırlı büllöz lezyonlar (Brunsting-Perry pemfigoid) görülebilir ve skatrisyel alopesiye yol açabilir. Dishidrotik ekzemayı taklit eder şekilde(dishiroziform pemfigoid) izole palmoplantar tutulum ve grube küçük gergin büllerle, dermatitis herpetiformis benzeri(veziküler pemfigoid) formlar gözlenebilir. Prurigo nodularisi taklit eden (pemfigoid nodularis) veya eritrodermi (eritrodermik BP) olarak ortaya çıkan formları olduğu gibi liken planus pemfigoides de bildirilmiştir. Çocukluk çağına BP'sinde ise ileri yaşta

görülen BP ile büyük oranda benzer seyretmekle birlikte mukoza ve palmoplanter bölge tutulumu daha sık görülür[2].

2.4.TANI

2.4.1.Pemfigus

Pemfigus tanısı klinik, histolojik, immünopatolojik ve serolojik bulguların değerlendirilmesi ile konur. Keratinositlerin hücre yüzeyine karşı gelişen otoantikörlerin gösterilmesi pemfigus için altın standarttır. Bu otoantikörlerin saptanması ile pemfigus diğer vezikülobüllöz veya püstüler hastalıklardan ayırt edilebilir. Pemfigus otoantikörlerinin gösterilmesine yönelik metotlar; direkt immunfloresan (İF), indirekt İF, immunoblotting ve ELISA testidir[17].

Direkt İF hastanın derisinde veya müköz membranlarında keratinosit hücre yüzeylerine in vivo bağlanmış IgG depolanmasını göstermeye yöneliktir. Biyopsi örnekleri perilezyonel normal deriden veya perilezyonel normal müköz membrandan alınmalıdır. Direkt İF tüm pemfigus formları için en güvenilir ve en sensitif tanı testidir. Ancak bazen spongiotik dermatit, yanıklar, toksik epidermal nekrozis, sistemik lupus eritematozus ve liken planus gibi hastalıklarda veya kan gruplarından A ve B'e karşı antikoru olan hastalarda nonspesifik hücre yüzeyi boyanmaları meydana gelebilir. Eğer direkt İF negatifse pemfigus tanısı ciddi olarak sorgulanmalıdır. IgG depolanması aktif PV, PF hastalarının neredeyse tamamında görülür. Baskın IgG alt tipinin kompleman fikse etmeyen IgG4 olması nedeniyle, kompleman (C3) görülmesi şart değildir[2].

İndirekt İF epitelyal hücre yüzeylerinde karşı gelişmiş hasta serumundaki dolaşan IgG otoantikörlerini göstermeye yöneliktir. İndirekt İF boyamasında substrat olarak PV (anti-Dsg3 otoantikörleri) için maymun özefagusu daha sensitiftir. PF (anti-Dsg1 otoantikörleri) için ise normal insan derisi veya kobay özefagusu daha iyidir. Başlangıç döneminde sınırlı hastalığı olan az sayıda hasta veya remisyonundaki hastalar hariç tutulursa pemfiguslu hastaların çoğunda indirekt İF ile saptanan dolaşan antiepitelyal hücre yüzeyi IgG otoantikörleri vardır. PV ve PF'taki antijenler farklı olmasına rağmen direkt İF ve indirekt İF'deki boyama paternleri benzerdir ve bu da iki hastalığın serolojik olarak ayrımını zorlaştırır. İmmünopresipitasyon,

immüno blotting ve ELISA bu otoantikorların hedef moleküllerini ortaya koymada kullanılabilirler[22].

İmmünopresipitasyon ve immüno blotting, hedef antijenleri elektroforez ile ayrıştırılmış belirli moleküler ağırlıktaki protein bantları olarak saptarlar. İmmüno blotting için protein substratlarının denatürasyonuna ihtiyaç vardır ancak immünopresipitasyon için gerekmez. Bu nedenle immünopresipitasyon üç boyutlu yapıya bağlı olan epitoplara (konformasyonel epitoplar) reaksiyona giren antikorların saptanmasında daha üstündür. Buna karşın immüno blotlar denatürasyondan sonra bile korunan epitoplarla (lineer epitoplar) reaksiyona giren antikorları saptarlar. Ancak immüno blotun uygulanması daha kolaydır. Çünkü immünopresipitasyon protein substratları işaretlemek için radyoizotoplara ihtiyaç gösterir[98].

Pemfigus tanısındaki önemli gelişmelerden biri antijen özgül ELISA'nın keşfidir. Hasta serumu önceden rekombine Dsg1 veya Dsg3 proteini ile kaplanmış olan ELISA plakalarında test edilir. Böylece Dsg1 ve Dsg3'e karşı gelişmiş özgül antikorlar tespit edilebilir. Bu tetkik araştırmacılara PV ile PF alt tiplerini serolojik olarak ayırma olanağı sağlamıştır. Eğer bir serum Dsg1 için pozitif ancak Dsg3 için negatifse bu tanının PF olduğuna işaret eder. Eğer Dsg1'e karşı negatif ancak Dsg3'e karşı pozitifse mukokutanöz tip pemfigus vulgaris tanısına işaret eder. Hatta ELISA skorları hastalığın aktivitesindeki dalgalanmalarla paralellik gösterir ve bu da hastalık aktivitesini takipte, kortikosteroid dozunu azaltma takviminin planlanmasında ve alevlenmeleri veya relapsları klinik bir kanıt olmaksızın önceden tahmin etmede yararlıdır[37].

2.4.2.Pemfigoid

BP'nin teşhisi tipik klinik sunuma, uyumlu histolojik özelliklere ve en önemlisi pozitif direkt İF çalışmalarına dayanır. BP teşhisi için daha fazla destek, indirekt İF veya ELISA yoluyla spesifik dolaşımdaki IgG otoantikorlarının (anti-BP180, anti-BP230) saptanmasını gerektirir. Hastaların büyük çoğunluğunda, bu testler hastaların doğru sınıflandırılmasını sağlar. Bununla birlikte, hem indirekt hem de ELISA'nın negatif olduğu hastaların küçük bir kısmında (~%10), ek immüno patolojik çalışmalar, örneğin n-tırtıklı ve u-tırtıklı model analizi, BP180 ve/veya BP230'a

karşı otoantikorları göstermek diğer otoimmün büllöz hastalıkları dışlamak için kullanılabilir[4].

Işık mikroskopisi ile büllöz olmayan fazda veya BP'nin atipik varyantlarında, sadece eozinofilik spongiöz ve/veya eozinofillerin dermal infiltratları görülebileceğinden, çok fazla spesifik bilgi sağlayamayabilir. Erken bir bülün biyopsi örneklerinde, tipik olarak eozinofiller ve mononükleer hücrelerden oluşan bir dermal inflamatuvar infiltratın eşlik ettiği subepidermal bül gözlenir. İnfiltrat, üst dermiste bulunur ve bül kavitesi, değişken bir inflamatuvar infiltrat ile bir fibrin ağı içerir. Elektron mikroskopi çalışmaları, subepidermal bül oluşumunun lamina lucida seviyesinde meydana geldiğini göstermiştir[18].

Hemen hemen tüm hastalarda, perilezyonel, etkilenmemiş derinin DİF mikroskopisi, epidermal bazal membran boyunca, doğrusal, sürekli, genellikle IgG ve/veya C3 birikimlerinin varlığını karakteristik olarak gösterecektir. IgG4 ve IgG1, baskın IgG alt sınıflarıdır. BMZ'deki doğrusal floresan modelinin ayrıntılı analizi ile 1ml NaCl ile muamele edildikten sonra perilezyonel derinin incelendiği tuzla ayrıştırılmış cilt tahlili BP'yi diğer otoimmün büllü hastalıklardan ayırt etmede fayda sağlar. BP'de immunbirikim, epidermal tarafta (çatı) veya hem epidermal hem de dermal tarafta bulunur. Rutin olarak mevcut olmamasına rağmen, bilgisayar destekli floresan antijen haritalama (FOAM) tekniği, biriken immünoreaktanların lokalizasyonunu daha kesin olarak belirlemeye izin verir[2].

Subepidermal büllü hastalıklarda indirekt İF çalışmaları için, tuzla bölünmüş normal insan derisi tercih edilen substrattır. Bozulmamış normal insan derisi veya maymun özefagusu daha az tercih edilen substratlardır. IgG sınıfının ve daha az sıklıkla IgA ve IgE sınıflarının dolaşımdaki anti-bazal membran otoantikorları hastaların %60-80'inde bu yöntemle saptanabilir. Bu otoantikorlar tipik olarak salinle ayrılmış normal insan derisinin epidermal tarafına veya daha az sıklıkla hem epidermal hem de dermal taraflara bağlanır[20].

OBH'da otoantikör ELISA yoluyla tespit edilebilir. BP'de hedef antijenler, BP180'in NC16A alanını ve BP230'un C-terminalini (+/- N-terminali) içerir. Bu antijenlere karşı oluşan otoantikorların ELISA yöntemiyle tespiti oldukça spesifik bulunmasına ($\geq$ %90) rağmen; ara sıra, sağlıklı kişilerde ve kaşıntılı kutanöz

döküntüleri olan yaşlı hastalarda düşük titreli, yanlış pozitif sonuçlar gözlenebilir. Bu sebeple DİF ile dokudaki otoantikolar gösterilmeden yalnızca ELİSA ile BP tanısı konması doğru olmayacaktır. Ayrıca BP180'e karşı gelişen IgG otoantikolarının serumdaki konsatrasyonu ile hastalık aktivitesi korele gösterilirken BP230 antijenine karşı gelişen otoantikolar ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki müphemdir[21].

Tanıda; immünoblotting ve immünopresipitasyon, immünelektron mikroskopisi ve indirekt İF mozaik tabanlı biyoçip gibi yöntemler de kullanılmaktadır[4].

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından onaylanmıştır (EK-1).

Çalışma, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 3341 karar numarası ile onay almıştır (EK-2).

3.2.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Şişli Hamidiye Etfal E.A.H(Eğitim ve Araştırma Hastanesi) Dermatoloji polikliniğine başvuran pemfigus grubu veya büllöz pemfigoid [ICD(International Classification of Disease - Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) 10-L10-L12.0] tanısı konulan 18 yaşından büyük, ek psikiyatrik tanısı ve/veya tedavisi olmayan, okuma yazma bilen, zekâ düzeyi soruları yanıtlamaya yeterli olan, araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar ve dermatoloji polikliniğine başvuran; hasta grubu ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu, ekonomik durum ve medeni hal gibi özellikler açısından benzerlik gösteren, psikojenik ve nörojenik kökeni olmayan dermatolojik hastalıklara sahip kişilerden oluşan gönüllüler ile yapılmıştır.

Örneklem büyüklüğü G*PowerVersion 3.1.6 programı ile gruplar arasında orta etki büyüklüğünün (effect size=0,5) fark kabul edilmesi öngörülerek, alfa anlamlılık

seviyesi 0,05 %90 Power da 40 hasta ve 40 kontrolden oluşacak şekilde 80 gönüllü olarak hesaplanmıştır.

3.3.ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİTABANININ HAZIRLANMASI

Çalışma 01.12.2021-01.06.2022 tarihleri arasında yapılmış tek merkezli, kesitsel vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya Şişli Hamidiye Etfal E.A.H Dermatoloji polikliniğine başvuran pemfigus grubu veya büllöz pemfigoid (ICD 10-L10-L12.0) tanısı konulan 40 hasta ve 40 gönüllü dâhil edildi.

Her iki gruptan bireylerle yüz yüze görüşüldü, ölçekler hakkında bilgilendirme yapıldı ve sonrasında çalışmada örneklemini oluşturan bireyler ile ilgili bilgi toplamak amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, ekonomik durumu gibi sosyodemografik özellikleri içeren hasta başvuru formu (EK-3), Otoimmün Büllöz Hastalık Yaşam Kalitesi Anketi(EK-4), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği(EK-5), Yaşam Olayları Listesi(EK-6),Olayların Etkisi Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu(EK-7), Stresle Başa Çıkma Ölçeği(EK-8) ve Travmatik Yaşantı Tarama Listesi(EK-9) araştırmacı gözetimi altında araştırmaya katılanlar tarafından dolduruldu.

Hastaların hastalık aktivitesi pemfigus grubu hastalık için Pemfigus Hastalığı Alan İndeksi(PDAI;EK-10), BP için Büllöz Pempigoid Hastalığı Alan İndeksi(BPDAI;EK-11) ile araştırmacı tarafından muayene edilerek hesaplandı.

3.4.VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.4.1.Otoimmün Büllöz Hastalık Yaşam Kalitesi Anketi

OBH'a sahip hastaların son bir hafta içerisindeki yaşam kalitesini değerlendiren Otoimmün Büllöz Hastalık Yaşam Kalitesi Anketi(ABQOL) 2013 yılında Sebaratnam ve arkadaşları tarafından geliştirilen 17 sorulu bir ankettir. Ankette her soru 0 ile 3 puan arasında puanlandırılır ve maksimum puan 51 olacak şekilde belirlenmiştir. Temel olarak psikososyal, mukozal şikayetler ve semptomlar olarak 3 faktörde hastaların yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Dermatoloji pratiğinde kullanılan diğer yaşam kalite anketleriyle(dermatolojik yaşam kalite indeksi, kısa form-36, genel sağlık anketi ölçeği) korele bulunup, OBH için dermatolojik yaşam

kalite indeksinden daha duyarlı olduğu kanıtlanmıştır. 2019’da Bilgiç-Temel ve arkadaşları tarafından ABQOL’in Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır[14, 100].

3.4.2.Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği(HADS)

Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen ölçek, içlerinden 7’si anksiyete seviyelerini(HADS-A) ve diğeri 7’si depresyon seviyelerini(HADS-D)değerlendirmek için belirlenmiş 14 sorudan oluşmaktadır.Her soru 0 ile 3 puan arasında puanlandırılır ve 4’lü likert tiptedir.Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe formunun kesme noktaları hem anksiyete hem depresyon alt ölçeği için 8 puan olarak saptanmıştır[101, 102].

3.4.3.Yaşam Olayları Listesi

Sorias tarafından 1982 yılında geliştirilen daha sonra 2001’de Kabakçı tarafından üniversite öğrencileri için uyarlanmış olan “yaşam olayları listesi”nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Daha sonra 2011’de Ataman ve arkadaşları tarafından revize edilerek 93 maddelik son haline getirilmiştir. Bu olaylar başlıca ekonomik durum, sağlık durumu, eğitim, iş, aile, yakın akraba ve arkadaş ilişkileri, cinsel yaşam, yitim (ekonomik, sağlık, eş), yer değişikliği gibi olaylardan oluşmaktadır ayrıca listede bulunmayan olayları da kaydedebilmek üzere listenin en sonuna boş alanlar bırakılmıştır[103-105].

3.4.4.Olayların Etkisi Ölçeği

Horowitz ve arkadaşları tarafından 1979’da travmatik stres semptomlarını değerlendirmek amacıyla oluşturulmuştur. Daha sonra Weiss ve Marmar tarafından 1997’de posttravmatik stres bozukluğunun yeniden yaşama, kaçınma ve artmış uyarılmışlık olarak ifade edilen üç belirti grubunu değerlendirecek şekilde Olayların Etkisi Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu revize edilmiştir. Ölçekte, son 7 gündeki şikayetlerin şiddetinin 0-4 arası puanlandığı 22 soru bulunmaktadır. 24 ve üstü puanlar posttravmatik stres bozukluğu(PTSB) için klinik şüphe uyandırır. Ölçek; yeniden yaşama (1, 2, 3, 6, 9, 14, 16, 20. sorular), kaçınma (5, 7, 8 11, 12, 13, 17, 22. sorular) ve aşırı uyarılma (4, 10, 15, 18, 19, 21. sorular) olmak üzere 3 alt ölçeğin

birleşmesinden oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe versiyonun geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılmıştır[106, 107].

3.4.5.Stresle Başa Çıkma Ölçeği

Stresle başa çıkma yollarını ölçmek amacıyla Folkman ve Lazarus'un Psikolojik Stres Modeline dayalı olarak Türküm tarafından beşli likert tipi geliştirilen ölçek kullanılmıştır. 23 sorudan oluşan ölçek; sosyal destek arama(4, 10, 13, 17, 18, 20, 23. sorular), soruna yönelme(2, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 16. sorular) ve sorunla uğraşmaktan kaçınma(1, 3, 11, 14, 15, 19, 21, 22. sorular) olarak üç faktörde hastaların stresle başa çıkma yöntemlerini değerlendirir. 23 maddenin 20 maddesi olumlu yönden, üç maddesi (10, 17, 20 numaralı maddeler) ise ters yönden puanlanmaktadır. Ölçeğin bütününden 23-115 puan alınabilmektedir. Ölçeğin bütününden ve alt ölçeklerden alınan puanın yüksekliği, kişinin ilgili stresle başa çıkma yollarını kullanma eğilimini yansıtmaktadır[108].

3.4.6.Travmatik Yaşantı Tarama Listesi

Foa ve arkadaşları tarafından 1997'de geliştirilen ve Türkçeye uyarlaması Işıklı tarafından 2006'da yapılan Travma Sonrası Stres Tanı Ölçeğinin ilk bölümüdür. Listede bireylerin başlarına gelebilecek olaylar 13 madde olarak yer almaktadır. Katılımcıların belirtmek istedikleri diğer olaylar ek bir madde ile sorulmaktadır. Bu listeden sonra katılımcılara en çok hangi olaydan etkilendikleri, olayın kendilerini etkileme düzeyi ve olayın üzerinden geçen süreyi içeren ek sorular yöneltilmektedir[109].

3.4.7.Hastalık Aktivite Skorları

Hastaların hastalık şiddeti pemfigus grubu hastalık için PDAI, BP için BPDAI kullanarak hesaplandı.

PDAI, 0 ila 263 puan arasında değişen bir puana sahiptir, 250 puan hastalık aktivitesini temsil eder (sırasıyla cilt, kafa derisi ve mukozal aktivite için 120, 10 ve 120 puan) ve 13 puan hastalık hasarını temsil eder. Deri aktivitesi değerlendirmesi için 12 anatomik bölgeye hastalığın yaygınlığına göre puan verilir. Scalp derisi diğer anatomik bölgelerden ayrı değerlendirilir ve kendi içinde skorlama sistemi mevcuttur. Mukoza aktivitesi 12 bölgeye ayrılarak değerlendirilir. PDAI için hafif,

orta ve şiddetli pemfigus ayrımı için eşik değerler 15 ve 45 olarak belirlenmiştir[110].

PDAI da olduğu gibi BPDAI ölçümü de deri ve mukoz membran aktivitesi için ayrı puanlara sahiptir. PDAI'den biraz farklı olarak, BP'nin daha sık tutulum yerlerine uygun olarak ekstremitelere PDAI'ya göre daha fazla vurgu yapılırken; yüz ve kafa derisine daha az vurgu yapılmıştır. Ayrıca BP'de daha yaygın olabilen ürtikeryal/egzamatöz lezyonlar için ayrı sütunlar vardır. BPDAI 0 ile 372 puan arasında değişen bir puanlama sistemidir ve 360 puan hastalık aktivitesini gösterirken 12 puan hasarı gösterir. Hastalık aktivitesi; deri lezyonları (büller/erozyonlar için 120 puan ve kutanöz ürtikeryal/eritemli lezyonlar için 120 puan) için 240 puan, mukozal lezyonlar için 120 puandır. BPDAI için hafif, orta ve şiddetli bullöz pemfigoid ayrımı için eşik değerler 20 ve 57 olarak belirlenmiştir[111].

3.5.ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum ve IQR değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılığın sebebi araştırılırken, Benferroni çoklu karşılaştırma testinden faydalanılmıştır. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır ve kategorik değişkenlerin analizi Ki-Kare (Exact) Testi ile gerçekleştirilmiştir. Nicel değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Spearman Korelasyon testinden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

3.6.ÇIKAR ÇATIŞMASI

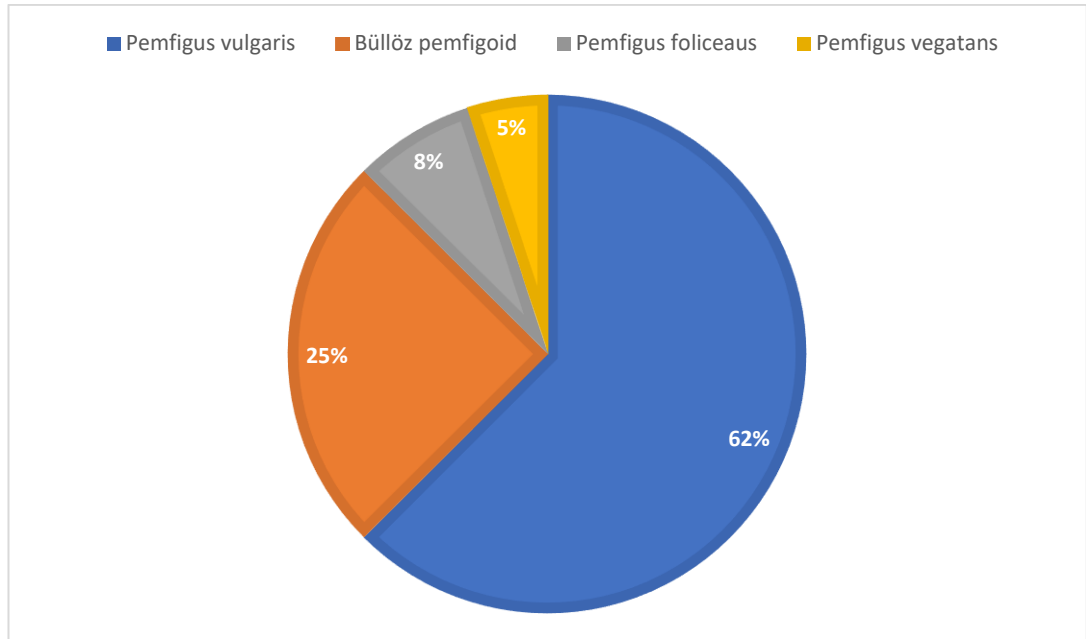
Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar

vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

4.BULGULAR

Çalışmaya 01.09.2021-01.06.2022 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal E.A.H Dermatoloji polikliniğine başvuran pemfigus grubu veya büllöz pemfigoid (ICD 10-L10-L12.0) tanısı konulan 40 hasta grubu ile psikojenik ve nörojenik kökeni olmayan dermatolojik hastalıklara sahip 40 kontrol grubu olmak üzere 80 gönüllü dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'i PV, 10'u BP, 3'ü PF ve 2'si pemfigus vegetans'tı(Şekil-1). Hasta grubun ortalama yaşı $55,77 \pm 10,87$ iken kontrol grubun ortalama yaşı $55,78 \pm 10,74$ idi. Pemfigus grubu için ortalama yaş ortalaması $53,56 \pm 11,01$ iken BP için $62,4 \pm 7,48$ idi. Her iki grupta da kadın sayısı 23 iken erkek sayısı 17 idi. Hasta ve kontrol grubun yaş, medeni durum, eğitim durumu ve maddi gelir açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(Tablo-3).

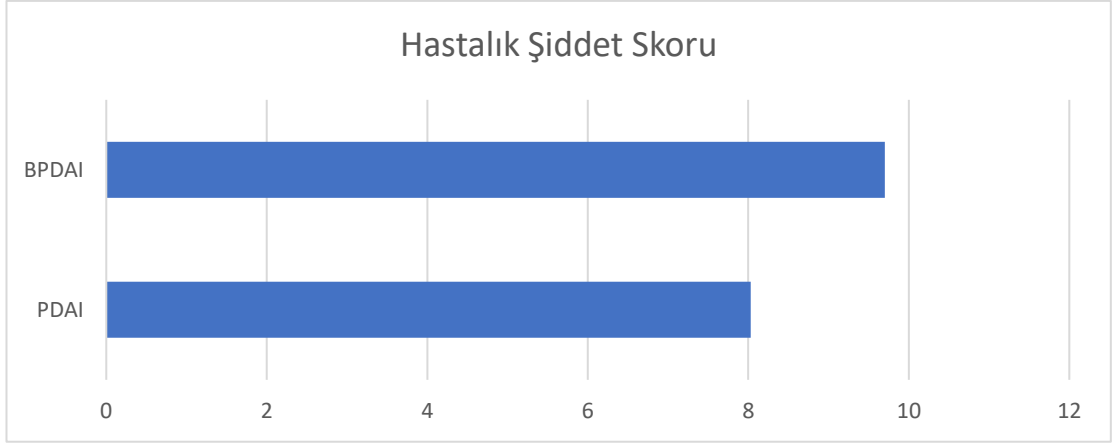


Şekil-1.OBH olgularının alt gruplara göre dağılımı

Tablo-3.Kontrol ve hasta grubunun demografik verileri ve karşılaştırılması

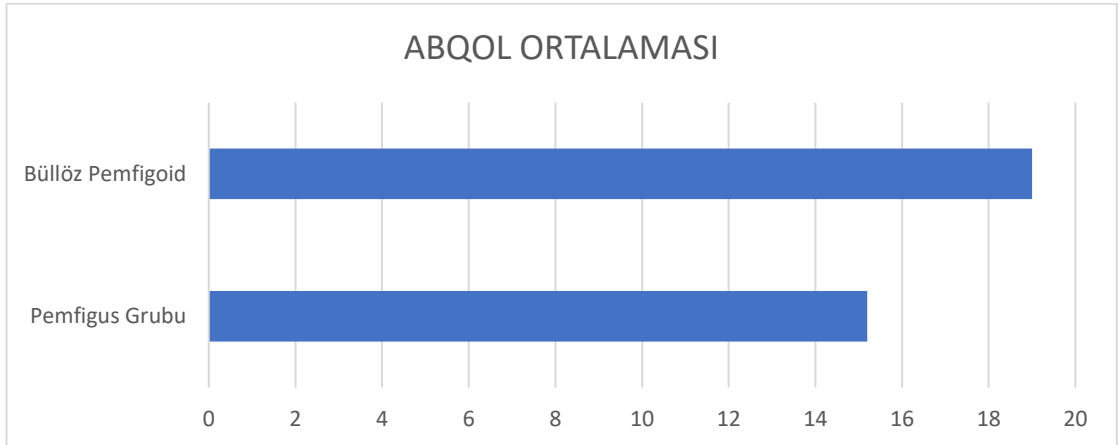
		Kontrol		Hasta		P
		n	%	n	%	
Yaş, ort. $\pm$ s.s. / Medyan (Min-Mak)		55,78 $\pm$ 10,74	57,5 (20-74)	55,77 $\pm$ 10,87	57 (20-74)	0,996
Cinsiyet	Kadın	23	(57,50)	23	(57,50)	1,000
	Erkek	17	(42,50)	17	(42,50)	
Medeni durum	Bekar	6	(15,00)	6	(15,00)	0,835
	Evli	26	(65,00)	28	(70,00)	
	Dul	8	(20,00)	6	(15,00)	
Eğitim durumu	Okuryazar	3	(7,50)	3	(7,50)	0,985
	İlköğretim	15	(37,50)	16	(40,00)	
	Ortaöğretim	11	(27,50)	11	(27,50)	
	Yükseköğrenim	11	(27,50)	10	(25,00)	
Maddi gelir	Kötü	9	(22,50)	15	(37,50)	0,342
	Orta	20	(50,00)	16	(40,00)	
	İyi	11	(27,50)	9	(22,50)	

Pemfigus grubu hastaların ortalama PDAI skoru 8,03 $\pm$ 3,86 iken BP grubu hastaların ortalama BPDAI skoru 9,7 $\pm$ 3,89 olarak görülmüştür(Şekil-2).



Şekil-2.OBH olgularında hastalık şiddet skoru ortalamaları

ABQOL, hastalık ile ilgili olduğu için sadece hasta grubuna verildi, ortalama ABQOL skoru $16,15 \pm 3,85$ (minimum-maksimum:9-23) idi. Pemfigus grubu hastalıkta ABQOL ortalaması $15,2 \pm 3,87$ iken büllöz pemfigoidde 19 ± 2 olarak görüldü (Şekil-3). Hastalık grupları arasında homojen dağılım olmadığı için birbirleri ile karşılaştırılmadı. Yaşam kalitesi demografik verilerle karşılaştırıldığında, kadınların erkeklere göre istatistiksel olarak daha çok etkilendiği görüldü. Eğitim durumu arttıkça ve maddi gelir iyileştikçe yaşam kalitesi iyileşiyorken gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanamadı. (Tablo-4).



Şekil-3.OBH olgularında ABQOL ortalamaları

Tablo-4. Demografik değişkenler ile ABQOL ilişkisi

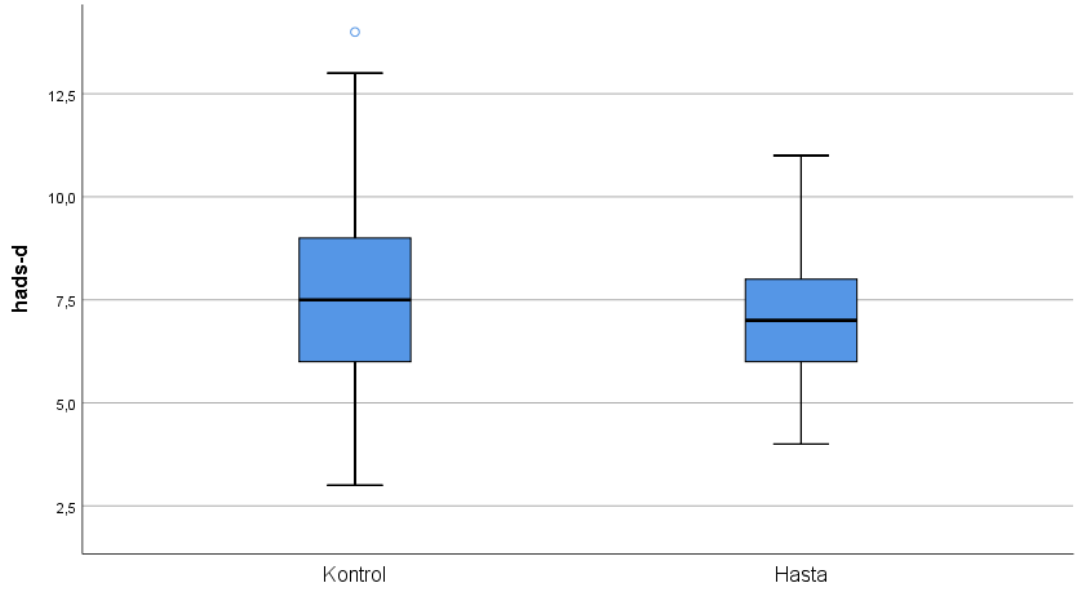
		ABQOL		p
		Ort. $\pm$ s.s.	Medyan (IQR)	
Cinsiyet	Kadın	17,52 $\pm$ 3,12	17 (16-20)	0,017

	Erkek	14,29±4,06	15 (10-18)	
Medeni durum	Bekar	14,17±4,26	13 (12-17)	0,298
	Evli	16,32±3,84	16,5 (14,5-19)	
	Dul	17,33±3,39	18 (17-20)	
Eğitim durumu	Okuryazar	19±2,65	20 (16-21)	0,325
	İlköğretim	16,81±3,37	17 (15,5-19)	
	Ortaöğretim	15,45±4,63	14 (12-19)	
	Yükseköğrenim	15±3,80	16 (12-18)	
Maddi gelir	Kötü	17,2±3,71	17 (14-21)	0,425
	Orta	15,75±3,94	16,5 (12-19)	
	İyi	15,11±3,95	16 (13-18)	

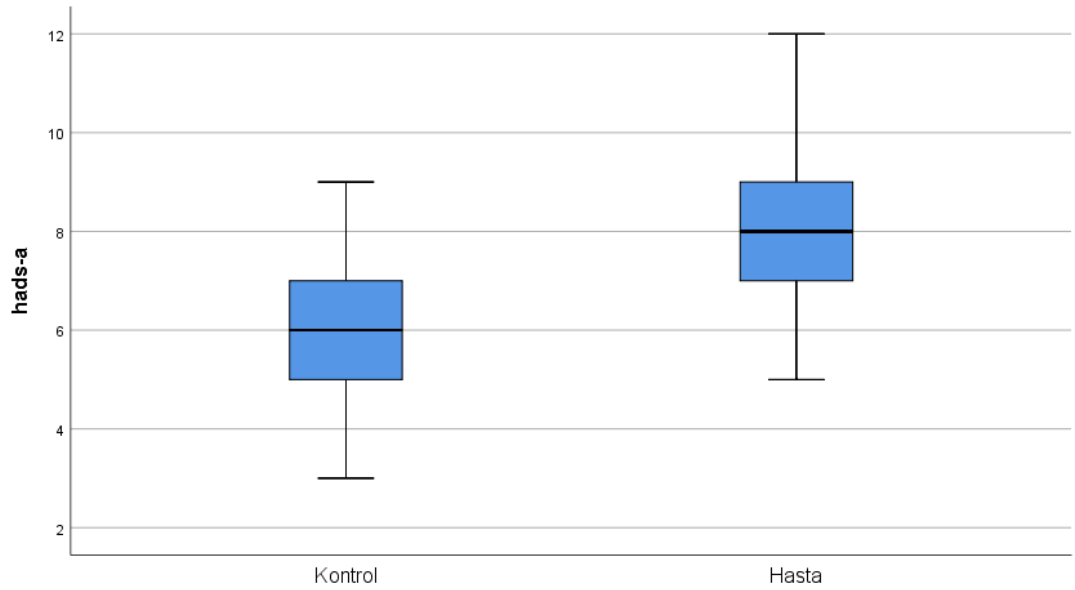
Kontrol grubu hasta grubuna göre daha yüksek depresyon puanlarına sahip iken her iki grubun ortalamasında ve kesme değeri olan 8'den büyük olanların sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir(Şekil-4). Hastaların HADS-A puan düzeyleri(8±1,41), kontrol grubuna(5,98±1,61) göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$)(Şekil-5). Ayrıca, hastalarda 8'den büyük HADS-A oranı (%30) kontrol grubuna göre (%7,5) anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo-5).

Tablo-5.Kontrol ve hasta grubunun anksiyete ve depresyon durumlarının karşılaştırılması

		Kontrol		Hasta		p
		N	%	n	%	
HADS-D		7,6±2,50	7,5 (3-14)	6,9±1,55	7 (4-11)	0,144
Depresyon	HADS-D<8	30	(75,00)	34	(85,00)	0,264
	HADS-D>8	10	(25,00)	6	(15,00)	
HADS-A		5,98±1,61	6 (3-9)	8±1,41	8 (5-12)	<0,001
Anksiyete	HADS-D<8	37	(92,50)	28	(70,00)	0,010
	HADS-D>8	3	(7,50)	12	(30,00)	

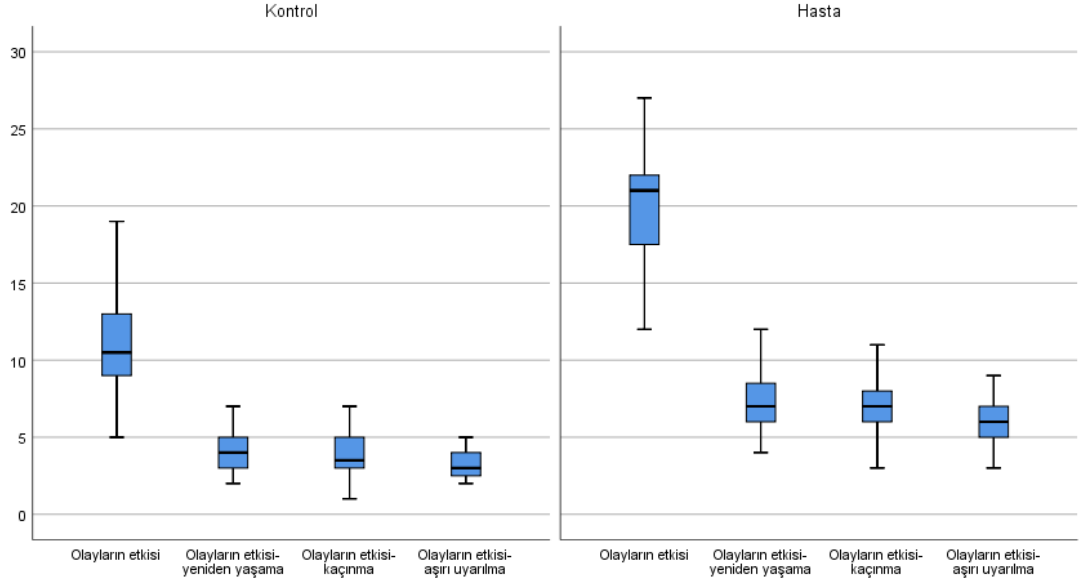


Şekil-4.HADS-D kontrol ve hasta grubu karşılaştırılması

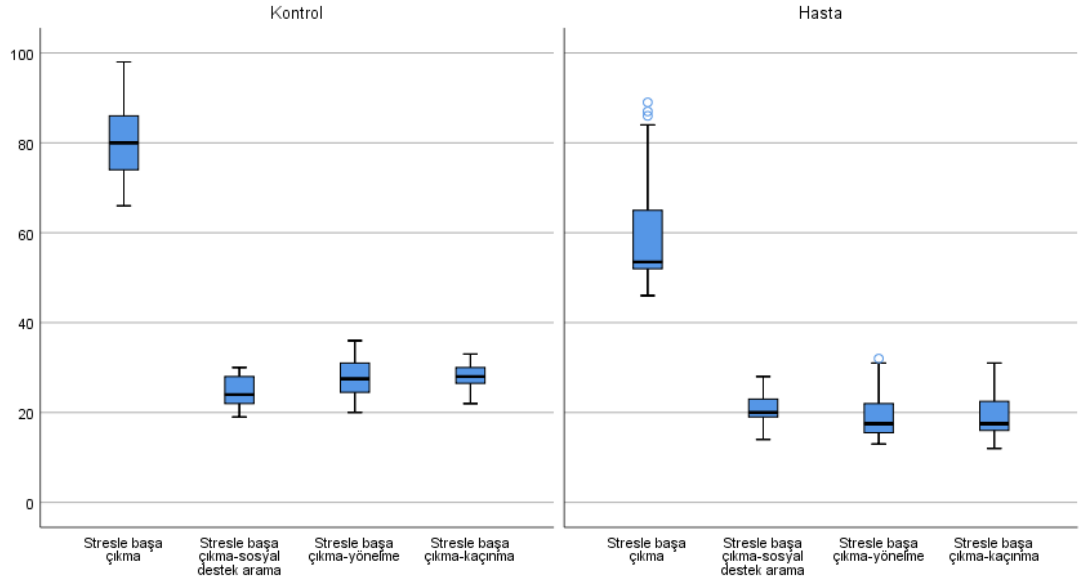


Şekil-5.HADS-A kontrol ve hasta grubu karşılaştırılması

Hastaların olayların etkisi ve alt ölçekleri olan yeniden yaşama, kaçınma ve aşırı uyarılma ölçüm puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir(Şekil-6). Stresle başa çıkma ve alt ölçekleri olan sosyal destek arama, yönelme, kaçınma alt boyut puanları hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktür(Şekil-7). Yani kontrol grubunun stresle başa çıkma mekanizmaları hasta grubuna göre daha güçlüdür(Tablo-6).



Şekil-6. Olayların etkisi kontrol ve hasta grubu karşılaştırılması



Şekil-7. Stresle başa çıkma kontrol ve hasta grubu karşılaştırılması

Tablo-6. Kontrol ve hasta grubunun olayların etkisinden etkilenme düzeylerinin ve stresle başa çıkma mekanizmalarının karşılaştırılması.

	Kontrol		Hasta		p
	N	%	n	%	

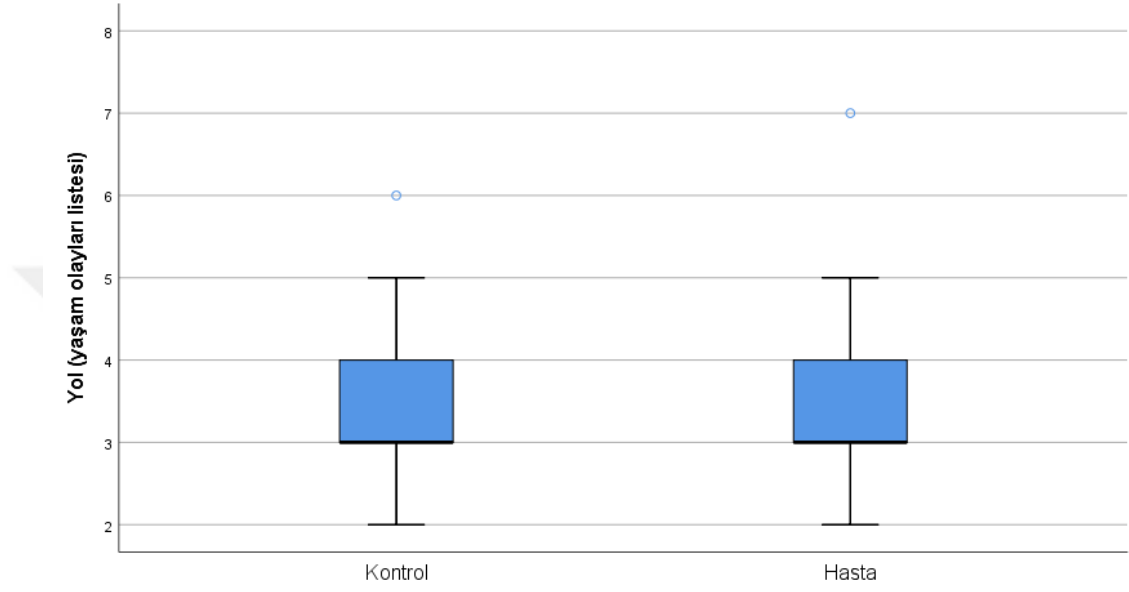
Olayların etkisi	11,13±3,26	10,5 (5-19)	19,78±3,81	21 (12-27)	<0,001
Olayların etkisi-yeniden yaşama	3,93±1,27	4 (2-7)	7,2±1,87	7 (4-12)	<0,001
Olayların etkisi-kaçınma	3,85±1,63	3,5 (1-7)	6,7±1,71	7 (3-11)	<0,001
Olayların etkisi-aşırı uyarılma	3,35±1,05	3 (2-5)	5,88±1,40	6 (3-9)	<0,001
Stresle başa çıkma	80,5±8,38	80 (66-98)	59,6±12,65	53,5 (46-89)	<0,001
Stresle başa çıkma-sosyal destek arama	24,65±3,21	24 (19-30)	21±3,21	20 (14-28)	<0,001
Stresle başa çıkma-yönelme	27,63±3,86	27,5 (20-36)	19,08±5,30	17,5 (13-32)	<0,001
Stresle başa çıkma-kaçınma	28,23±2,73	28 (22-33)	19,53±5,54	17,5 (12-31)	<0,001

Hasta ve kontrol grubunda yaşam olayları listesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir(Şekil-8). Ancak travmatik olay yaşamama kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek iken en az 1 travmatik olay yaşama hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak görülmüştür(Şekil-9). Ancak travmatik olaylardan etkilenme düzeyi ve travmatik olayın yaşanma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir(Tablo-7).

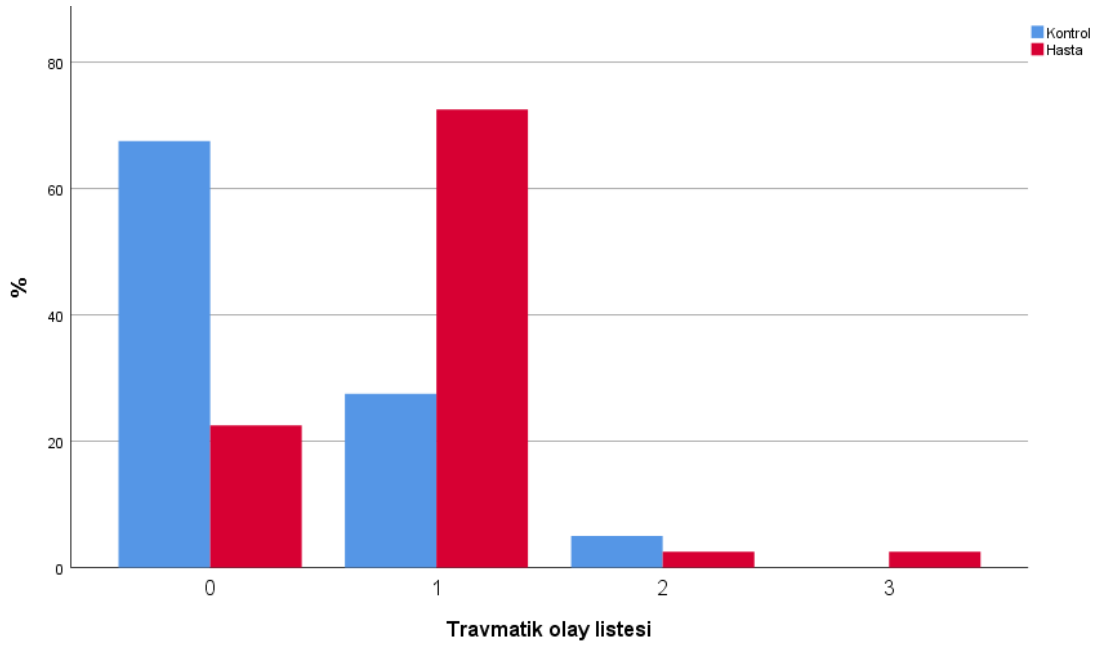
Tablo-7.Kontrol ve hasta grubunun yaşam olayları sayısı ve travmatik olaylar sayısı, etkilenme derecesi ve süresi açısından karşılaştırılması.

		Kontrol		Hasta		P
		N	%	N	%	
Yol (yaşam olayları listesi)		3,42±,96	3 (2-6)	3,55±1,24	3 (2-8)	0,775
Travmatik olay listesi	0	27	(67,50)	9	(22,50)	<0,001
	1	11	(27,50)	29	(72,50)	
	2	2	(5,00)	1	(2,50)	
	3 ve üstü	0	(,00)	1	(2,50)	
Travmatik olay	1	2	(15,38)	5	(16,13)	0,592

listesi-etkilenme puanı	2	6	(46,15)	12	(38,71)	
	3	5	(38,46)	10	(32,26)	
	4	0	(,00)	4	(12,90)	
Travmatik olay listesi-süresi		13,31±4,59	12 (8-20)	16,77±7,93	15 (5-30)	0,233



Şekil-8. YOL kontrol-hasta grubu karşılaştırılması

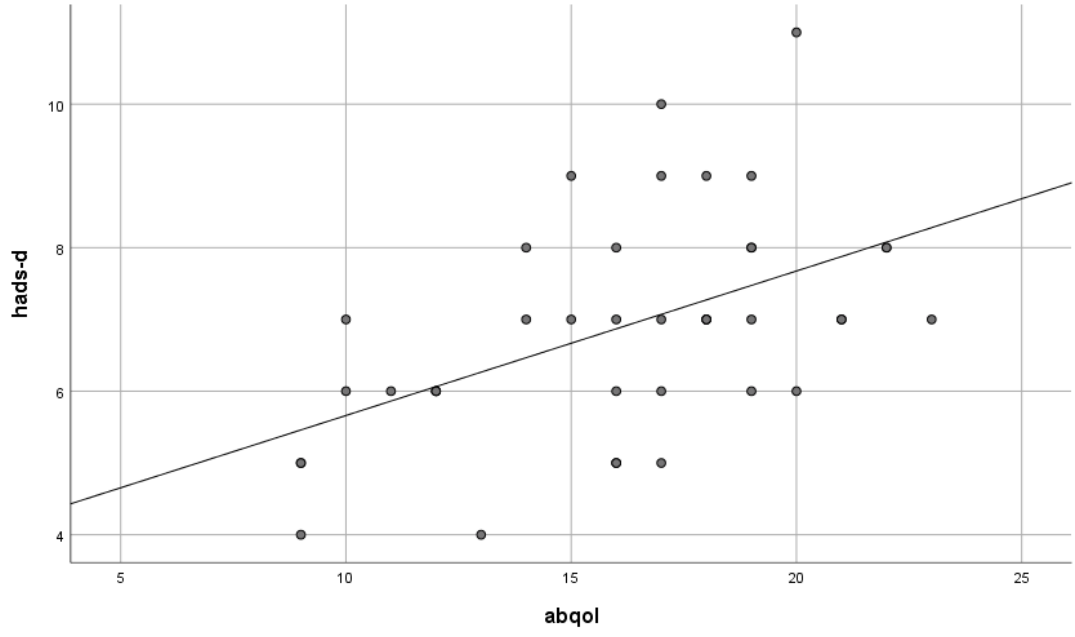


Şekil-9. Travmatik olay listesi kontrol-hasta grubu karşılaştırılması

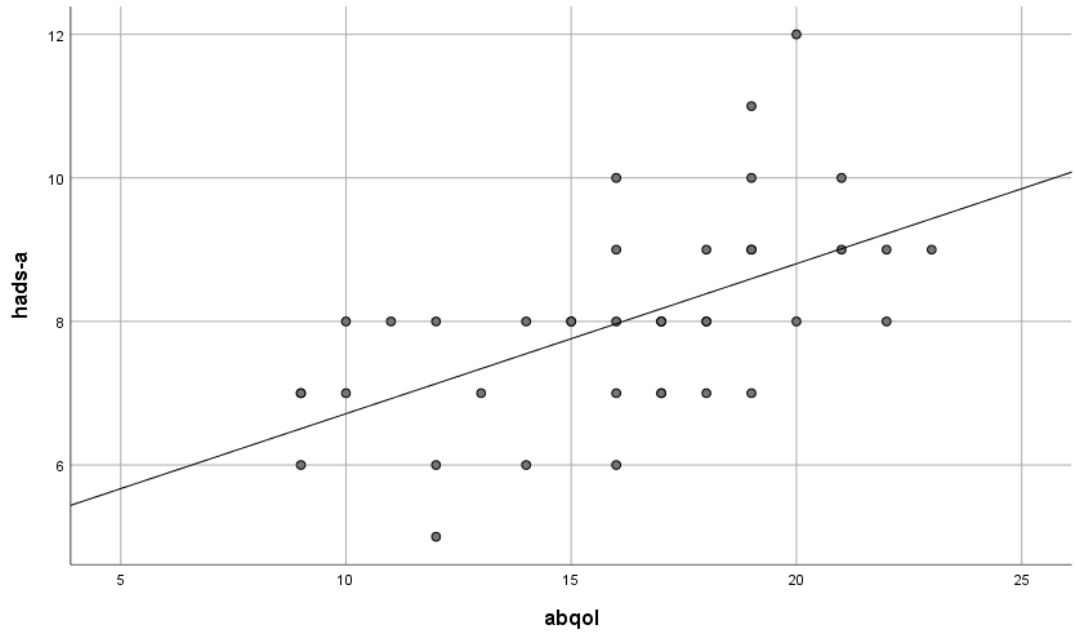
ABQOL ile HADS-D, HADS-A, olayların etkisi, yeniden başlama ve kaçınma değişkenleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı ilişkiler var iken ($0,30 < r < 0,70$; $p < 0,05$) (Şekil-10,11,12) ABQOL ile stresle başa çıkma, sosyal destek arama, yönelme ve kaçınma değişkenleri arasında negatif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı ilişkiler vardır ($p < 0,05$) (Şekil-13). Ancak ABQOL ile hastalık aktivite skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir (Tablo-8).

Tablo-8. ABQOL ve diğer değişkenlerin karşılaştırılması

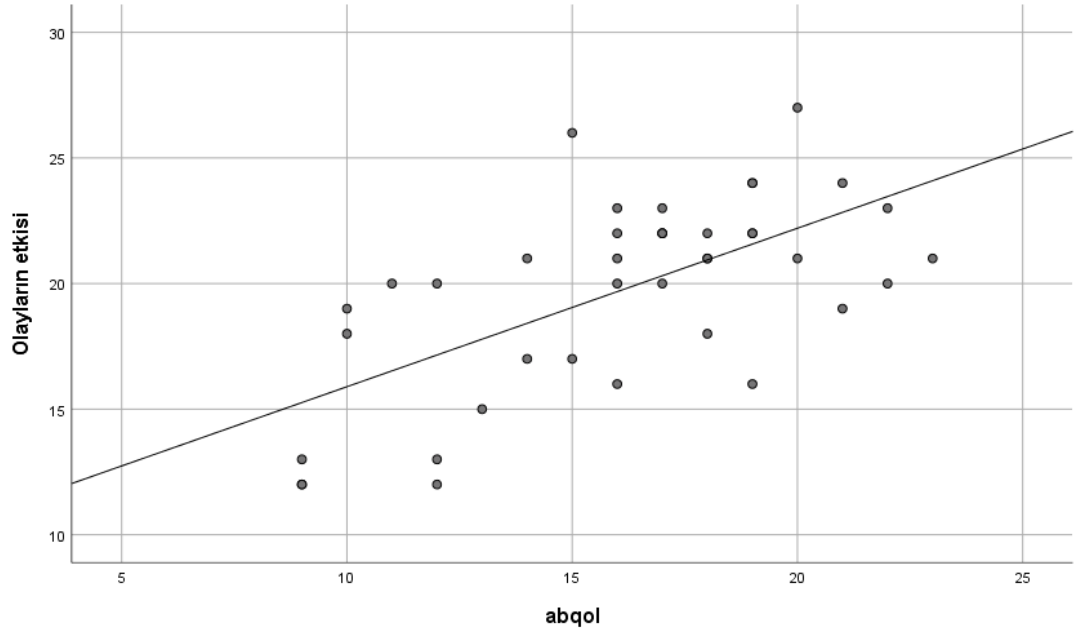
		HADS-D	HADS-A	Stresle başa çıkma	Stresle başa çıkma-sosyal destek arama	Stresle başa çıkma-yönelme	Stresle başa çıkma-kaçınma	PDAI
ABQOL	R	0,512	0,621	-0,679	-0,340	-0,724	-0,668	0,354
	P	0,001	0	0	0,032	0	0	0,055
		Yaşam olayları listesi	Travmatik olay listesi	Olayların etkisi	Olayların etkisi-yeniden yaşama	Olayların etkisi-kaçınma	Olayların etkisi-aşırı uyarılma	BPDAI
ABQOL	R	-0,151	0,009	0,578	0,526	0,532	0,29	0,157
	P	0,351	0,96	0	0	0	0,069	0,664



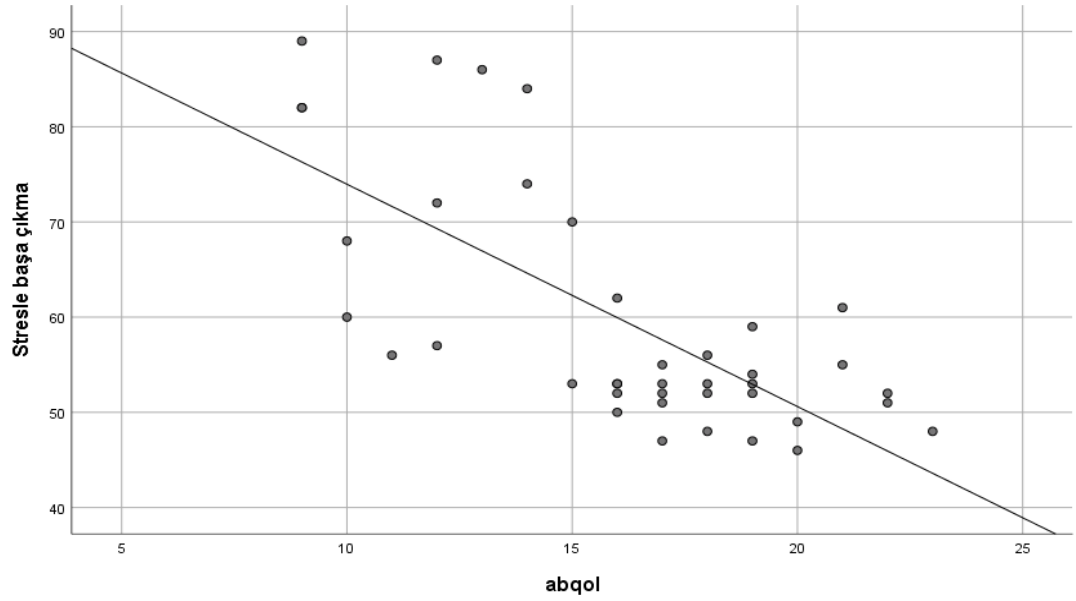
Şekil-10.ABQOL ve HADS-D karşılaştırılması



Şekil-11.ABQOL ve HADS-A karşılaştırılması



Şekil-12.ABQOL ve olayların etkisi karşılaştırılması



Şekil-13.ABQOL ve stresle başa çıkma karşılaştırılması

HADS-A ve HADS-D ile olayların etkisi, yeniden yaşama, kaçınma, aşırı uyarılma ve PDAI değişkenleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı ilişkiler vardır. Stresle başa çıkma, sosyal destek arama, yönelme ve kaçınma değişkenleri arasında negatif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı ilişkiler vardır. PDAI ile aralarında anlamlı ilişki var iken BPDAI ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir(Tablo-9).

Tablo-9. Depresyon ve anksiyetenin ve diğer değişkenler ile karşılaştırılması

		Yaşam olayları listesi	Olayların etkisi	Olayların etkisi-yeniden yaşama	Olayların etkisi-kaçınma	Olayların etkisi-aşırı uyarılma	PDAI
HADS-D	r	0,089	0,687	0,524	0,544	0,496	0,437
	p	0,584	0	0,001	0	0,001	0,016
HADS-A	r	-0,158	0,683	0,655	0,473	0,430	0,423
	p	0,33	0	0	0,002	0,006	0,02
		Travmatik olay listesi	Stresle başa çıkma	Stresle başa çıkma-sosyal destek arama	Stresle başa çıkma-yönelme	Stresle başa çıkma-kaçınma	BPDAI
HADS-D	r	-0,023	-0,414	-0,330	-0,388	-0,425	0,362
	p	0,901	0,008	0,038	0,013	0,006	0,304
HADS-A	r	-0,127	-0,446	-0,332	-0,552	-0,469	0,227
	p	0,495	0,004	0,036	0	0,002	0,528

Olayların etkisinin yaşam olayları listesi ve travmatik yaşam listesi ile aralarında anlamlı ilişkinin olmadığı ancak PDAI ve BPDAI ile olayların etkisi-aşırı uyarılma arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı ilişkiler mevcut olduğu gözlenmiştir(Tablo-10).

Tablo-10. Olayların etkisi ve diğer değişkenlerin karşılaştırılması.

		Yaşam olayları listesi	Travmatik olay listesi	PDAI	BPDAI
Olayların etkisi	R	-0,05	0,031	0,362	0,636
	P	0,759	0,87	0,05	0,048
Olayların etkisi-yeniden yaşama	R	-0,12	0,052	0,353	0,092
	P	0,46	0,783	0,056	0,801
Olayların etkisi-kaçınma	R	-0,138	-0,147	0,357	0,3
	P	0,396	0,431	0,053	0,4
Olayların etkisi-aşırı uyarılma	R	-0,148	-0,085	0,520	0,711
	P	0,363	0,649	0,003	0,021

Stresle başa çıkma ile yaşam olayları listesi ve travmatik yaşam listesi ile aralarında anlamlı ilişkinin olmadığı ancak PDAI ile stresle başa çıkma-yönelme ve stresle başa çıkma-kaçınma değişkenleri arasında negatif yönlü ilişkiler, BPDAI ile stresle başa çıkma-sosyal destek arama ve stresle başa çıkma kaçınma arasında negatif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı ilişkiler mevcut olduğu gözlenmiştir(Tablo-11).

Tablo-11.Stresle başa çıkma ve diğer değişkenlerin karşılaştırılması.

		Yaşam olayları listesi	Travmatik olay listesi	PDAI	BPDAI
Stresle başa çıkma	r	0,244	0,027	-0,530**	-0,532
	p	0,13	0,885	0,003	0,113
Stresle başa çıkma-sosyal destek arama	r	0,227	0,288	-0,254	-0,650*
	p	0,159	0,116	0,176	0,042
Stresle başa çıkma-yönelme	r	0,071	-0,081	-0,479**	0,015
	p	0,665	0,666	0,007	0,966
Stresle başa çıkma-kaçınma	r	0,294	-0,067	-0,629**	-0,673*
	p	0,065	0,72	0	0,033

5.TARTIŞMA

OBH nadir görülmekle birlikte şiddetli morbiditeye ve mortaliteye neden olabilmesi nedeniyle cilt hastalıkları arasında ayrı bir yere ve öneme sahiptir. OBH'nın gelişiminde veya var olan hastalığın alevlenmesinde genetik yatkınlık kadar çevresel faktörlerin üzerinde de durulmuştur. Literatürde; fiziksel faktörler, ilaçlar enfeksiyonlar, mevsimler, beslenme, maligniteler veya otoimmünite gibi tetikleyici veya ilişkili faktörlerden bahsedilmektedir[1]. Bunların yanında stres, anksiyete ve depresyon gibi psikojenik faktörlerin hastalığı tetikleyebildiği veya hastalık sonrası eşlik edebileceği, OBH grubu hastaların yaşam kalitesinin hem hastalıktan hem de bahsedildiği gibi psikolojik faktörlerden etkilenebileceği üzerinde de durulmaktadır[6, 7, 13, 73, 93]. OBH teşhisi genellikle bir endişe ve kontrol kaybı hissi uyandırır. İlk tedavi aşaması sıklıkla bir dizi potansiyel yan etkiye sahip güçlü immunsupresif ilaçların bir kombinasyonunu gerektirir. Birçok hasta, hastalıklarından dolayı günlük yaşam aktivitelerinde akut sınırlamalar yaşar. Hastane ziyaretleri, sık kan alımı, günlük ilaç uygulamaları, yara bakımı ve pansuman değişikliklerinin yanı sıra hastane ve/veya evde yapılan infüzyonlar zaman alıcıdır, iş ve yaşamı bozar ve hem doğrudan hem de dolaylı olarak mali açıdan maliyetli olabilir. Tedaviye yanıt veren hastalar arasında OBH'nın öngörülemez tekrarlayan

ve düzelen doğası, uzun vadeli belirsizliğe neden olabilir ve bu durum hem yukarıda bahsedilen depresyon anksiyete, PTSS'yi doğurabilir ya da bu durumlar hastalığın oluşmasına veya kötüleşmesine yol açabilir. Hastaların yaşam kalitesinde bozulmayla stresle başa çıkma kapasiteleri de azalabilir[16].

Çalışmamıza 40 OBH hastası ve 40 kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların 30'u pemfigus grubu hastalıkta yer alırken 10'u büllöz pemfigoid hastasıydı. Ülkemizde yapılan çalışmaların çoğuna benzer şekilde pemfigus grubu hasta sayısı daha fazlaydı ve kadın baskınlığı söz konusuydu. Pemfigus grubunun yaş ortalaması BP'ye sahip hastaların yaş ortalamasından beklenen şekilde düşük çıkmıştı(sırasıyla $53,56 \pm 11,01$ ve $62,4 \pm 7,48$). PV hastaların yaş ortalaması $52,29 \pm 10,78$ iken Uzun ve arkadaşların yaptığı epidemiyolojik çalışmada hastalık başlangıç yaşı ortalama 43 ± 14 olarak bulunmuştur[28]. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada pemfigus grubu için ortalama başlangıç yaşı $48,3 \pm 12,6$ olarak bulunmuştur[30]. Ülkemizde yapılan tek merkezli başka bir çalışmada ise ortalama başlangıç yaşları PV için 51,4, PF için 49,4 ve BP için 75,6 olarak belirlenmiştir[52]. Sayar ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli retrospektif çalışmada ise BP için ortalama başlangıç yaşı $66,40 \pm 15,37$ olarak görülmüştür[53]. Bizim çalışmamızda BP hastalarının görece genç olmasının sebebi nörolojik veya psikiyatrik hastalığa sahip olanların çalışmaya alınmaması olabilir.

OBH'a sahip hastaların hastalık şiddet skorları hafif sayılacak düzeydeydi(ortalama PDAI: $8,03 \pm 3,86$, ortalama BPDAI: $9,7 \pm 3,89$). Yaşam kalitesi ölçümlerinde pemfigus grubu hastalıkta ABQOL ortalaması $15,2 \pm 3,87$ iken büllöz pemfigoidde 19 ± 2 idi. Bu sonuca göre BP'li hastaların yaşam kalitesinin daha çok etkilendiği yorumlanabilir. Ülkemizde yapılan Bilgiç-Temel ve arkadaşlarının yaptığı ABQOL'un geçerlilik güvenilirlik çalışmalarında da hem PDAI hem de BPDAI ortalaması hafif hastalık derecesinde olurken BP'li hastalarda ABQOL skoru PV'li hastalardaki ABQOL skorundan yüksek idi(ABQOL skorları sırasıyla $19,14 \pm 10,41$ ve $17,16 \pm 8,97$). Aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde kadınlardaki ABQOL skoru erkeklere göre daha yüksekti[14].

Çalışmamızda HADS-D skorları kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken, HADS-A skorları kontrol grubuna göre hem daha yüksekti hem de kesme değeri olan

8'den fazla skor alan hastaların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi. Portekiz'de yapılan BP'de komorbiditelerin araştırıldığı çalışmada BP ve depresyon arasında ilişki bulunamamıştır. Kouris ve arkadaşlarının HADS kullanarak yaptığı çalışmada ise BP hastaları kontrol grubuna göre depresyon skorları anlamlı olarak yüksek iken anksiyete skorları arasında anlamlı fark bulunamamıştır[88]. Benzer şekilde Amerika'da yapılan geniş çaplı çalışmada BP hastaların depresyona sahip olma olasılıklarının yüksek olduğu görülmüştür[89]. OBH ve depresyonun araştırıldığı sistematik incelemede, hastalarda depresif belirti prevalansı %40 ile %80 arasında değişmekte iken depresyon tanısı prevalansı %11,4 ile %28 arasında değişmektedir[112].Şizofreni, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik komorbiditelerin pemfigus hastalarında araştırıldığı çalışmada ise sadece depresyon pemfigus hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek görülmüştür[71]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Akarsu ve arkadaşların yaptığı çalışmada ilişkili komorbiditeler arasında depresyon BP'li hastalarda görülüp PV'lilerde görülmez iken Uzun ve arkadaşların yaptığı epidemiyolojik çalışmada pemfigus ilişkili hastalıklarda depresyon da mevcuttur[1, 28]. Tabolli ve arkadaşlarının pemfigus hastalarında yaptığı çalışmada ise vakalarının neredeyse %50'sinde anksiyete ve depresyon bildirmişlerdir[74]. Biz çalışmamızda depresyon ve OBH hastaları arasında anlamlı ilişki bulamasak da anksiyete anlamlı olarak hasta grupta daha yüksekti. Depresyon ve OBH arasında farklı sonuçlar olması hastalığın durumuna, çalışma yapılan bölgeye, yaş ve ek komorbiditelere gibi durumlara bağlı olarak değişmesine bağlı olabilir. Anksiyete ise OBH grubunda daha az çalışılmıştır ve bizim sonuçlarımıza göre OBH sahip hastaların daha çok anksiyete durumu göstermeleri dikkat çekicidir ve ileride daha geniş boyutlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

PTSB, kişi psikolojik veya fiziksel bütünlüğünü tehdit eden bir deneyim yaşadığında gelişebilir. PTSD ayrıca bağışıklık fonksiyonunu ve çok çeşitli bağışıklık temelli bozuklukları doğrudan etkileyebilir; PTSD hastalarıyla ilgili önceki çalışmalar, sedef hastalığı gibi otoimmün bozuklukların prevalansının PTSD'ye sahip olanlarda daha yüksek olduğunu bildirmiştir ancak otoimmün büllöz hastalık gibi kronik, tekrarlayan inflamatuvar dermatolojik hastalıklarda yeterince değerlendirilmemiştir. [16].Çalışmamızda PTSD'yi ölçen olayların etkisi ölçeği kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek puan elde etse de ortalama puan, PTSD

klirik şüphesini uyandıracak kesme değeri olan 24'ün altındaydı. Wei ve arkadaşlarının OBH'a sahip hastalarda PTSTB'yi araştırdığı çalışmada hastaların %16'sı DSM-5(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) PTSTB Kontrol Listesi kriterleri karşıladığı görölmüştür ayrıca BP'ye sahip hastalarda daha fazla görölmüştür[90]. Bu çalışmadaki hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde “yeniden yaşama” skorları daha yüksek görölmüştür.

Deri, sinir sistemi ve bağışıklık sistemi birbirine bağlıdır ve bu sistemler de benzer sitokinler ve nörotransmitterler aracılığıyla aynı dili kullanır. Bu bağlantı da yoğun bir duygusal stres ile otoimmün bir cilt bozukluğunun başlangıcı veya kötüleşmesi arasındaki patojenik bağlantıyı açıklayabilir[10]. Stres hormonları (glukokortikoidler ve katekolaminler) hem naif T-yardımcı hücrelerin (Th0) olgunlaşması ve ardından Th2 profilinin geliştirilmesi yoluyla hücresel bağışıklığı modüle edebilir. Karşıt olarak, Th1 yanıtlarının ana indükleyicisi olan antijen sunan hücreler tarafından IL-12 üretimini baskırlarlar. Bu nedenle, organizmanın hem akut hem de kronik psikolojik koşullara tepkisindeki farklılıklar, bir otoimmün tepkinin indüklenmesinde veya sürdürölmesinde rol oynayabilir[113]. Pemfiguslu hastalarda stres ve serum TNF- α seviyelerinin araştırıldığı çalışmada 10 PV hastasının kontrole göre yüksek TNF- α seviyeleri mevcut olduğunu bildirdiler. Bu çalışmada 10 hastadan 4'ü kötü durumdaydı ve diğer iyi olan hastalara göre TNF- α seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Bu 4 hastanın 3'ü atak öncesi 1 ay içinde duygusal stres yaşadıklarını belirtmişlerdir[114]. Tamir ve arkadaşlarının bildirdiği vakada stresle tetiklenen ve tanı sonrası başlanan immunsupresanların faydasız olması ile yanlarına eklenen anksiyolitik tedaviden fayda gören hasta sunulmuştur[7]. Goldberg ve arkadaşlarının sunduğu vakada holokost sırasında çocukluğu geçen ve tekrar bir savaş sırasında pemfigusu gelişen hasta sunmuşlardır ayrıca hastanın her stresli durum yaşadığında hastalığının nüks olduğunu da belirtmişlerdir[9]. Morell-Dubois ve arkadaşlarının, stresli yaşam olayları ve pemfigus adlı retrospektif ve prospektif kombine çalışmasında dahil edilen 10 hastanın yapılan psikiyatrik değerdendirmede 2'sinde anksiyete bozukluğu görölürken diğerlerine herhangi bir psikiyatrik tanı konmamıştır. Bu çalışmada hastaların yaşam olayları Paykel envanteri (yaşam olaylarının olumsuz etkisini değerdendirmesi) ile değerdendirilmiş olup hastaların

hepsinde pemfigus başlangıcından önce stresli olaylar deneyimledikleri tespit edilmiştir[6]. Bulgaristan’da yapılan 16 yıllık retrospektif çalışmada stres, pemfigus hastaların %14,86’sında tetikleyici faktör olarak belirlenmiştir[11]. Pemfigus hastalarında psikolojik distresin ve beden imajının araştırıldığı çalışmada hastaların %63.5 yaşamlarında en az bir stresli olay bildirmişlerdir[113]. Akarsu ve arkadaşlarının yaptığı OBH hastalarında olası tetikleyici faktörlerin araştırıldığı çalışmada, stres; pemfigus grubu hastaların %96,2’sinde, pemfigoid grubu hastaların ise %76’sında tetikleyici faktör olarak belirlenmiştir ve diğer faktörler arasında en olası tetikleyici faktördür[1]. Biz de çalışmamızda OBH’a sahip hastaların kontrol grubuna göre hayatlarında travmatik yaşam olaylarının istatistiksel olarak daha fazla olduğunu, stresle başa çıkma kapasitelerin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gördük. Literatürde stresin büllöz pemfigoidi tetiklemesi veya var olan hastalığı kötüleştirilmesi pemfigus kadar çalışılmamış olup ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, ABQOL’un Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasından sonra ülkemizde kullanılan ilk çalışmadır. ABQOL’un HADS, olayların etkisi ve stresle başa çıkma ölçekleri ile arasında anlamlı ilişkinin olması, OBH hastalarını çok yönlü değerlendirme önemli bir ölçek olduğunu gösterir. Fakat çalışmamızda ABQOL’un PDAI ve BPDAI ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu durum hastaların görece hafif düzeyde hasta olmalarından veya hastaların yaşam kalitesinin etkilenmesinin hastalığın şiddetinden çok olgusuyla ilgili olduğunu düşündürebilir. Bilgiç-Temel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ABQOL ile hastalık şiddeti puanları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Polanya’da yapılan çalışmada benzer sonuç bulunurken Yunanistan’da yapılan çalışmada ABQOL ve hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durumun nedeni hasta grubunun yüksek hastalık aktivitesi olabilir[14]. ABQOL ile hastalık şiddet skorları arasındaki duyarlılık ve korelasyonun araştırıldığı çalışmada ise aralarında zayıf korelasyona sahip oldukları bulunmuştur[115].

Çalışmamızda HADS skorları ve olayların etkisi ile stresle başa çıkma ölçekleri istatistiksel olarak ilişki bulunmuştur. Bu da daha çok anksiyete ve depresyon bulguları gösteren hastaların hem travmatik olaylardan daha çok etkilendiğini ve stresle başa çıkma kapasitelerinin daha düşük olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca HADS

skorları PDAI ile ilişkili bulunurken BPDAI ile ilişki bulunmadı. Yani pemfigus hastalarında anksiyete ve depresyon şiddeti etkilerken, BP hastalarında etkilememektedir. Benzer şekilde De ve arkadaşlarının klinik remisyondaki pemfigus hastalarında psikolojik morbidite ve klinik-demografik parametrelerle ilişkisini araştırdıkları çalışmada, geçmişteki hastalık şiddeti ve daha kısa klinik remisyon süresi ile depresyon veya anksiyetenin yükünün ilişkili olduklarını bulmuşlardır[73]. Çalışmamızda anksiyete ve depresyonun BP hastalarında hastalık şiddeti ile ilişki kurulamamasının sebepleri; hasta grubunun görece az olması, hastalık şiddetinin hafif düzeyde sayılacak hastalardan oluşması ve BP hastalık şiddetinin pemfigus grubu hastalara göre depresyon ve anksiyeteden daha az etkilenmeleri veya etkilenmemeleri olabilir.

Olayların etkisi ölçeği ile yaşam olayları listesi ve travmatik yaşam listesi arasında ilişki bulunamamıştır. Bu durumda katılımcıların deneyimledikleri olayların sayısı ve ne olduklarından bağımsız etkilenme derecelerinin yüksek olduğunu düşündürebilmektedir. Ayrıca olayların etkisi ölçeği ve alt ölçeği olan aşırı uyarılma ile BPDAI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Her ne kadar literatürde ikisi arasında ilişki çalışılmamış da olsa Wei ve arkadaşların OBH hastalarında PTSS'ni araştırdığı çalışmada BP hastalarında %23 oranında PTSS görülürken, PV hastalarında %13 oranında görülmüştür[90].

Stresle başa çıkma ve alt ölçeği olan yönelme ile PDAI arasında ve yine alt ölçekleri olan sosyal destek arama ve kaçınma ile BPDAI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu da OBH'a sahip hastalarda stresle baş etme kapasitesinin zayıflığının hastalığın şiddetini etkileyebileceği ve OBH grupları arasında stresle başa çıkmada farklı mekanizmaların kullanıldığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak hastalara eşlik edebilecek psikojenik faktörlerin farkında olunmalı ve tedaviyi yönlendirirken bu durumlar dikkate alınmalıdır.

6.SONUÇLAR

- OBH'a sahip hastalar topluma göre daha fazla anksiyete şikayetleri, travmatik olay deneyimi, ve bu olaylardan etkilenme derecesi göstermektedir ayrıca stresle başa çıkma kapasiteleri kontrol grubuna göre düşüktür.
- Hasta ve kontrol grubu arasında depresyon semptomları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu sonuç Türkiye'nin sosyokültürel yapı farklılığını belirtebileceği gibi depresyonun çalışma yapılan bölgeye, yaş, demografik durum ve ek komorbiditeler gibi durumlara bağlı olarak değişmesine bağlı olabilir.
- Büllü hastaların yaşam kalitesini değerlendirme ABQOL Türkçe geçerlilik ve güvenirlik sonuçlarıyla benzer sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca ABQOL'un çalışmamızda kullandığımız diğer ölçeklerle aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olması kullanımın yaygınlaşması açısından önemlidir.
- ABQOL'un hastalık şiddeti ile aralarında ilişki kurulamamasının sebebi görece hafif şiddetli hastalar ve hasta sayısının yeterince olmaması ile açıklanabilir daha verimli sonuçlar için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Depresyon ve anksiyetenin pemfigus hastalık şiddeti ile ilişkili olması tedavide bu durumlarında dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini düşündürdüğünden önemlidir.
- Olayların etkisinin BP hastalık şiddetiyle ilişkisi olması tedavide PTSTB'un değerlendirilmesinin de tedaviye yararı olabileceği açısından önemlidir.
- Stresle başa çıkma kapasitesinin OBH'a sahip hastalarda hastalık şiddetiyle ilişkili olması bu hastalarda gerekli psikolojik desteğin tedavide yararı olabileceği açısından önemlidir.

7.KAYNAKLAR

1. Akarsu, S., et al., *Possible triggering factors and comorbidities in newly diagnosed autoimmune bullous diseases*. Turk J Med Sci, 2017. **47**(3): p. 832-840.
2. Egami, S., J. Yamagami, and M. Amagai, *Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid*. J Allergy Clin Immunol, 2020. **145**(4): p. 1031-1047.
3. Kridin, K., *Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities*. Immunol Res, 2018. **66**(2): p. 255-270.
4. Bernard, P. and F. Antonicelli, *Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment*. Am J Clin Dermatol, 2017. **18**(4): p. 513-528.
5. ATICI, A. and E.Ü. AVDAL, *Otoimmün Büllöz Hastalık Tanısı Almış Bireylerin Yaşam Kalitesinin İncelenmesi*. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 2016. **1**(2): p. 21-25.
6. Morell-Dubois, S., et al., *Stressful life events and pemphigus*. Dermatology, 2008. **216**(2): p. 104-108.
7. Tamir, A., J. Ophir, and S. Brenner, *Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress*. Dermatology, 1994. **189**(2): p. 210-210.
8. Stojanovich, L. and D. Marisavljevich, *Stress as a trigger of autoimmune disease*. Autoimmunity reviews, 2008. **7**(3): p. 209-213.
9. Goldberg, I., A. Ingher, and S. Brenner, *Pemphigus vulgaris triggered by rifampin and emotional stress*. Skinmed, 2004. **3**(5): p. 294.
10. Ruocco, V., et al., *Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies*. Clin Dermatol, 2013. **31**(4): p. 374-381.
11. Tsankov, N., et al., *Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995)*. Int J Dermatol, 2000. **39**(2): p. 104-8.
12. Kalinska-Bienias, A., et al., *Clinical characteristics of pruritus in patients with bullous pemphigoid: a preliminary questionnaire-based study*. Postepy Dermatol Alergol, 2020. **37**(6): p. 938-942.
13. Esmaili, N., et al., *Bullous pemphigoid in Iranian patients: a descriptive study on 122 cases*. Acta Med Iran, 2012. **50**(5): p. 335-8.
14. Bilgic-Temel, A., et al., *Quality of life in Turkish patients with autoimmune blistering diseases: reliability and validity of the autoimmune bullous disease quality of life and the treatment of autoimmune bullous disease quality of life questionnaires*. Turkish Journal of Dermatology, 2019. **13**(2): p. 83.
15. Sebaratnam, D.F., et al., *Quality of life in patients with bullous dermatoses*. Clin Dermatol, 2012. **30**(1): p. 103-7.
16. Patel, P.M., et al., *Assessing the risk factors for anxiety, depression and post-traumatic stress disorder through the International Pemphigus and Pemphigoid Foundation*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022. **36**(2): p. e139-e141.
17. Amaga, M., *Vesiculobullous Diseases*. Pemphigus, ed. S.J. Bologna JL, Cerroni L. Vol. 1. 2018: Dermatology. 4nd ed. Elsevier 2018. 494-509.
18. Borradori, P.B.a.L., *Vesiculobullous Diseases*. Pemphigoid Group, ed. S.J. Bologna JL, Cerroni L. Vol. 1. 2018: Dermatology. 4nd ed. Elsevier 2018. 510-526.

19. Stanley, J.R. and M. Amagai, *Autoimmune bullous diseases: historical perspectives*. J Invest Dermatol, 2008. **128**(E3): p. E16-8.
20. Lo Schiavo, A., et al., *Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies*. Clin Dermatol, 2013. **31**(4): p. 391-399.
21. Feliciani, C., et al., *Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology*. Br J Dermatol, 2015. **172**(4): p. 867-77.
22. Hertl, M., et al., *Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(3): p. 405-14.
23. Daniel, B.S. and D.F. Murrell, *Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019. **33**(9): p. 1685-1694.
24. Hübner, F., et al., *Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany*. J Invest Dermatol, 2016. **136**(12): p. 2495-2498.
25. Joly, P., *Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris*. Bmj, 2008. **337**(7662): p. a209.
26. Marazza, G., et al., *Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study*. Br J Dermatol, 2009. **161**(4): p. 861-8.
27. Bertram, F., et al., *Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany*. J Dtsch Dermatol Ges, 2009. **7**(5): p. 434-40.
28. Uzun, S., et al., *Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases*. Int J Dermatol, 2006. **45**(5): p. 523-8.
29. Yayli, S., et al., *Epidemiology of Pemphigus in Turkey: One-year Prospective Study of 220 Cases*. Acta Dermatovenereol Croat, 2017. **25**(3): p. 181-188.
30. Bozdog, K. and İ. Bilgin, *Epidemiology of pemphigus in the western region of Turkey: retrospective analysis of 87 patients*. Cutan Ocul Toxicol, 2012. **31**(4): p. 280-5.
31. Kridin, K., S. Zelber-Sagi, and R. Bergman, *Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality*. Acta Derm Venereol, 2017. **97**(9): p. 1095-1099.
32. Ahmed, A.R., et al., *Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1991. **88**(11): p. 5056-5060.
33. Ahmed, A.R., et al., *Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(19): p. 7658-62.
34. Mobini, N., et al., *Identical MHC markers in non-Jewish Iranian and Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris: possible common central Asian ancestral origin*. Hum Immunol, 1997. **57**(1): p. 62-7.
35. Yan, L., J.M. Wang, and K. Zeng, *Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis*. Br J Dermatol, 2012. **167**(4): p. 768-77.
36. Dere, G., et al., *Assessment of HLA-A, HLA-DR, and HLA-DQ alleles in patients with pemphigus vulgaris from eastern of Turkey*. J Cosmet Dermatol, 2020. **19**(9): p. 2432-2437.
37. Porro, A.M., et al., *Pemphigus vulgaris*. An Bras Dermatol, 2019. **94**(3): p. 264-278.

38. Tallab, T., et al., *The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia*. Int J Dermatol, 2001. **40**(9): p. 570-2.
39. Chams-Davatchi, C., et al., *Pemphigus: analysis of 1209 cases*. Int J Dermatol, 2005. **44**(6): p. 470-6.
40. Youness, A., C.H. Miquel, and J.C. Guéry, *Escape from X Chromosome Inactivation and the Female Predominance in Autoimmune Diseases*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(3).
41. Nanda, A., et al., *Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait*. Int J Dermatol, 2004. **43**(12): p. 876-81.
42. Culton, D.A., et al., *Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) phenotype: a paradigm of human autoimmunity*. J Autoimmun, 2008. **31**(4): p. 311-24.
43. Qian, Y., et al., *IgE anti-LJM11 sand fly salivary antigen may herald the onset of fogo selvagem in endemic Brazilian regions*. J Invest Dermatol, 2015. **135**(3): p. 913-915.
44. Abida, O., et al., *Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles*. Br J Dermatol, 2009. **161**(3): p. 522-7.
45. Kridin, K. and R.J. Ludwig, *The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations*. Front Med (Lausanne), 2018. **5**: p. 220.
46. Joly, P., et al., *Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France*. J Invest Dermatol, 2012. **132**(8): p. 1998-2004.
47. Waisbourd-Zinman, O., et al., *Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics*. J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(1): p. 41-8.
48. Brodin, P. and M.M. Davis, *Human immune system variation*. Nat Rev Immunol, 2017. **17**(1): p. 21-29.
49. Persson, M.S.M., et al., *Incidence, prevalence and mortality of bullous pemphigoid in England 1998-2017: a population-based cohort study*. Br J Dermatol, 2021. **184**(1): p. 68-77.
50. Patrício, P., et al., *Autoimmune bullous dermatoses: a review*. Ann N Y Acad Sci, 2009. **1173**: p. 203-10.
51. Alpsoy, E., A. Akman-Karakas, and S. Uzun, *Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid*. Arch Dermatol Res, 2015. **307**(4): p. 291-8.
52. Kutlubay, Z., et al., *A survey of bullous diseases in a Turkish university hospital: clinicoepidemiological characteristics and follow-up*. Turk J Med Sci, 2021. **51**(1): p. 124-133.
53. Kılıç Sayar, S., G.P. Sun, and R. Küçükoğlu, *Comorbidities of bullous pemphigoid: A single-center retrospective case-control study from Turkey*. Dermatol Ther, 2021. **34**(5): p. e15031.
54. Durdu, M., et al., *A multicentre prospective analysis of the incidence of pemphigoid diseases in Turkey*. Australas J Dermatol, 2021. **62**(4): p. e496-e503.
55. Ghaedi, F., et al., *Drug-induced pemphigus: A systematic review of 170 patients*. Int Immunopharmacol, 2021. **92**: p. 107299.
56. Tavakolpour, S., *Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus*. Arch Dermatol Res, 2018. **310**(2): p. 95-106.
57. Ruocco, V. and E. Ruocco, *Pemphigus and environmental factors*. Giornale italiano di dermatologia e venereologia, 2003. **138**(4): p. 299-309.

58. Schulze, F., et al., *Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases*. J Invest Dermatol, 2015. **135**(5): p. 1445-1447.
59. Kridin, K., et al., *Coexistent Solid Malignancies in Pemphigus: A Population-Based Study*. JAMA Dermatol, 2018. **154**(4): p. 435-440.
60. Sinha, A.A., *The genetics of pemphigus*. Dermatol Clin, 2011. **29**(3): p. 381-91, vii.
61. Reis, V.M., et al., *UVB-induced acantholysis in endemic Pemphigus foliaceus (Fogo selvagem) and Pemphigus vulgaris*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42**(4): p. 571-6.
62. Robati, R.M., M. Saeedi, and P. Alirezayee, *Pemphigus vulgaris and season: are they really related or not?* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(10): p. 1235-6.
63. Ruocco, V., S. Brenner, and E. Ruocco, *Pemphigus and diet: does a link exist?* Int J Dermatol, 2001. **40**(3): p. 161-3.
64. Feliciani, C., et al., *Tannic acid induces in vitro acantholysis of keratinocytes via IL-1alpha and TNF-alpha*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2007. **20**(2): p. 289-99.
65. El-Komy, M.H., N. Samir, and O.G. Shaker, *Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. **28**(7): p. 859-63.
66. Tavakolpour, S. and G. Rahimzadeh, *New Insights into the Management of Patients with Autoimmune Diseases or Inflammatory Disorders During Pregnancy*. Scand J Immunol, 2016. **84**(3): p. 146-9.
67. Valikhani, M., et al., *Impact of smoking on pemphigus*. Int J Dermatol, 2008. **47**(6): p. 567-70.
68. Morell-Dubois, S., et al., *Stressful life events and pemphigus*. Dermatology, 2008. **216**(2): p. 104-8.
69. Cremniter, D., et al., *Stressful life events as potential triggers of pemphigus*. Arch Dermatol, 1998. **134**(11): p. 1486-7.
70. Arbabi, M., et al., *Mental health in patients with pemphigus: an issue to worth consideration*. Indian J Dermatol, 2011. **56**(5): p. 541-5.
71. Wohl, Y., et al., *Pemphigus and depression comorbidity: a case control study*. Eur J Dermatol, 2015. **25**(6): p. 602-5.
72. Kridin, K., et al., *Association between schizophrenia and an autoimmune bullous skin disease-pemphigus: a population-based large-scale study*. Epidemiol Psychiatr Sci, 2019. **28**(2): p. 191-198.
73. De, D., et al., *Psychological morbidity in pemphigus patients in clinical remission and its relation with clinico-demographic parameters*. J Dtsch Dermatol Ges, 2022. **20**(1): p. 26-33.
74. Tabolli, S., et al., *Burden of disease during quiescent periods in patients with pemphigus*. Br J Dermatol, 2014. **170**(5): p. 1087-91.
75. Sung, J.Y., M.R. Roh, and S.C. Kim, *Quality of Life Assessment in Korean Patients with Pemphigus*. Ann Dermatol, 2015. **27**(5): p. 492-8.
76. Moro, F., et al., *Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors*. Biomolecules, 2020. **10**(10).
77. Stavropoulos, P.G., E. Soura, and C. Antoniou, *Drug-induced pemphigoid: a review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. **28**(9): p. 1133-40.
78. Sagi, L., et al., *Autoimmune bullous diseases the spectrum of infectious agent antibodies and review of the literature*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(9): p. 527-35.

79. Mai, Y., et al., *Bullous Pemphigoid Triggered by Thermal Burn Under Medication With a Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor: A Case Report and Review of the Literature*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 542.
80. Ho, Y.H., et al., *Psoriasis is associated with increased risk of bullous pemphigoid: A nationwide population-based cohort study in Taiwan*. J Dermatol, 2019. **46**(7): p. 604-609.
81. Chen, T.J., et al., *Bullous pemphigoid in a renal transplant recipient: a case report and review of the literature*. Am J Clin Dermatol, 2009. **10**(3): p. 197-200.
82. Fedeles, F., et al., *Nutrition and bullous skin diseases*. Clin Dermatol, 2010. **28**(6): p. 627-43.
83. Marzano, A.V., et al., *Vitamin D and skeletal health in autoimmune bullous skin diseases: a case control study*. Orphanet J Rare Dis, 2015. **10**: p. 8.
84. Lucariello, R.J., et al., *Association between bullous pemphigoid and malignancy: A meta-analysis*. Australas J Dermatol, 2018. **59**(4): p. 253-260.
85. Jeon, H.W., et al., *Mortality and Comorbidity Profiles of Patients with Bullous Pemphigoid in Korea*. Ann Dermatol, 2018. **30**(1): p. 13-19.
86. Lai, Y.C., Y.W. Yew, and W.C. Lambert, *Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(12): p. 2007-2015.
87. Kokkonen, N., et al., *Increased Levels of the Bullous Pemphigoid BP180 Autoantibody Are Associated with More Severe Dementia in Alzheimer's Disease*. J Invest Dermatol, 2017. **137**(1): p. 71-76.
88. Kouris, A., et al., *Quality of life, depression, anxiety and loneliness in patients with bullous pemphigoid. A case control study*. An Bras Dermatol, 2016. **91**(5): p. 601-603.
89. Kluger, N., A. Pankakoski, and J. Panelius, *Depression and Anxiety in Patients with Bullous Pemphigoid: Impact and Management Challenges*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2020. **13**: p. 73-76.
90. Wei, E.X., S.J. Li, and A. Mostaghimi, *Post-traumatic stress disorder in patients with autoimmune blistering diseases*. Br J Dermatol, 2020. **182**(4): p. 1044-1045.
91. Ständer, S., et al., *Coexistence of bullous pemphigoid with neuropsychiatric comorbidities is associated with anti-BP230 seropositivity*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021. **35**(10): p. 2067-2073.
92. Försti, A.K., et al., *Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid - a nationwide Finnish Care Register study*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 37125.
93. Pankakoski, A., et al., *Comorbidities of bullous pemphigoid in a Finnish cohort*. Eur J Dermatol, 2018. **28**(2): p. 157-161.
94. Bastuji-Garin, S., et al., *Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study*. J Invest Dermatol, 2011. **131**(3): p. 637-43.
95. Chen, Y.J., et al., *Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study*. Br J Dermatol, 2011. **165**(3): p. 593-9.
96. Teixeira, V.B., et al., *Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients*. An Bras Dermatol, 2014. **89**(2): p. 274-8.
97. Melchionda, V. and K.E. Harman, *Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management*. Clin Exp Dermatol, 2019. **44**(7): p. 740-746.

98. Montagnon, C.M., et al., *Intraepithelial autoimmune blistering dermatoses: Clinical features and diagnosis*. J Am Acad Dermatol, 2021. **84**(6): p. 1507-1519.
99. Lamberts, A., et al., *Nonbullous pemphigoid: Insights in clinical and diagnostic findings, treatment responses, and prognosis*. J Am Acad Dermatol, 2019. **81**(2): p. 355-363.
100. Sebaratnam, D.F., et al., *Development of a quality-of-life instrument for autoimmune bullous disease: the Autoimmune Bullous Disease Quality of Life questionnaire*. JAMA Dermatol, 2013. **149**(10): p. 1186-91.
101. Zigmond, A.S. and R.P. Snaith, *The hospital anxiety and depression scale*. Acta Psychiatr Scand, 1983. **67**(6): p. 361-70.
102. Aydemir, O., *Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği*. Turk Psikiyatri Derg., 1997. **8**: p. 187-280.
103. Sorias, S., *Hasta ve normallerde yaşam olaylarının stres verici etkilerinin araştırılması*. İzmir, Ege Üniversitesi Ege Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümü Doçentlik Tezi, 1982.
104. Kabakçı, E., *Üniversite Öğrencilerinde Sosyotropik/Otonomik Kişilik Özellikleri, Yaşam Olayları ve Depresif Belirtiler*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2001.
105. Ataman, E., *Stres veren yaşam olayları karşısında bilişsel duygu düzenleme stratejilerinin depresyon ve kaygı düzeyini belirlemedeki rolü*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2011.
106. Weiss, D. and C. Marmar, *The Impact of Event Scale—Revised*. W: Wilson J., Keane T.(red.). *Assessing psychological trauma and PTSD: A handbook for practitioners*. 1997, Guilford Press, New York.
107. Çorapçıoğlu, A., et al., *“Olaylar›n Etkisi Ölçeği” (IES-R) Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenilirliği*.
108. Türküm, A.S., *Stresle başa çıkma ölçeğinin geliştirilmesi: geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları*. 2002.
109. Işıklı, S., *Travma sonrası stres belirtileri olan bireylerde olaya ilişkin dikkat yanlılığı, ayrışma düzeyi ve çalışma belleği uzamı arasındaki ilişkiler*. Ankara, Hacettepe Üniversitesi, 2006.
110. Hébert, V., et al., *Large International Validation of ABSIS and PDAI Pemphigus Severity Scores*. J Invest Dermatol, 2019. **139**(1): p. 31-37.
111. Masmoudi, W., 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*. Br J Dermatol, 2021. **184**(6): p. 1106-1112.
112. Pourali, S.P., et al., *Bullous Dermatoses and Depression: A Systematic Review*. JAMA Dermatol, 2021. **157**(12): p. 1487-1495.
113. Mazzotti, E., et al., *Psychological distress and investment in one's appearance in patients with pemphigus*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(3): p. 285-9.
114. Ragab, N., et al., *Stress and serum TNF-alpha levels may predict disease outcome in patients with pemphigus: a preliminary study*. Cutis, 2011. **87**(4): p. 189-94.
115. Ferries, L., et al., *Sensitivity to change and correlation between the autoimmune bullous disease quality-of-life questionnaires ABQOL and TABQOL, and objective severity scores*. Br J Dermatol, 2020. **183**(5): p. 944-945.

EKLER

Ek-3:Hasta Başvuru Formu

Otoimmün Büllöz Hastalık Hasta Formu

Adı:

Soyadı:

Cinsiyet:

Tc:

Tel:

Medeni durum:

Eğitim durumu:

Gelir Durumu(kötü/orta/iyi):

Hastalığı:

Bilinen Psikiyatrik/Nörolojik hastalık:

Ek-4: Otoimmün Bülöz Hastalık Yaşam Kalitesi Anketi (Abqol)

ABOOL Anketi

Adı: _____ Tarih: _____
DT: _____ Cinsiyet: E/K İrtibat Numarası: _____
Pemfigus Alt Türü: ☐ Pemfigus Vulgaris ☐ Epidermolizis Bülloza Akizada
☐ Bülöz Pemfigoid ☐ Lineer IgA Bülloz Dermatozları
☐ Pemfigus Foliaceus ☐ Mukoz Membran Pemfigoidi
☐ Diğer.....

Aşağıda, kabarma hastalığının yaşam kalitenizi nasıl etkilediğiyle ilgili sorular sorulmaktadır.

Lütfen sağ sütunda geçtiğimiz hafta içerisinde nasıl hissettiğinizi en yakın şekilde belirten seçeneği seçin.

Lütfen ankete başlama saatinizi belirtin: _____

1. Kabarma hastalığınızla ilgili olarak derinizde herhangi bir yanma, batma veya yara var mı?	☐ Sürekli ☐ Ara sıra ☐ Nadiren ☐ Hiçbir zaman
2. Kabarma hastalığınızla ilgili olarak deriniz kaşınıyor mu?	☐ Sürekli ☐ Ara sıra ☐ Nadiren ☐ Hiçbir zaman
3. Kabarma hastalığınız sebebiyle kıyafetinizi değiştirmek zorunda kaldınız mı?	☐ Kıyafetimin darlığıyla ve hangi malzemelerden yapıldığıyla ilgili olarak çok dikkatli olmak zorundayım - Kıyafetimi sürekli değiştirmek zorunda kaldım ☐ Giydiğim çoğu kıyafeti değiştirmek zorunda kaldım ☐ Giydiklerimin bazılarını değiştirmek zorunda kaldım ☐ Giydiklerimi hiçbir zaman değiştirmek zorunda kalmadım
4. Derinizin yavaş iyileştiğini düşünüyor musunuz?	☐ Sürekli fark ediyorum ☐ Ara sıra fark ediyorum ☐ Nadiren fark ediyorum ☐ Hiç böyle bir sorun yaşamadım
5. Kabarma hastalığınız sebebiyle banyo yaparken veya duş alırken	☐ Sürekli ☐ Ara sıra



zorluk yaşıyor musunuz?	☐ Nadiren ☐ Hiçbir zaman
6. Kabarma hastalığınızla ilgili olarak ağızınızda ağırlı aşınmalar oluyor mu?	☐ Sürekli ☐ Ara sıra ☐ Nadiren ☐ Hiçbir zaman
7. Kabarma hastalığınızla ilgili olarak dişetleriniz kolaylıkla kanıyor mu?	☐ Sürekli ☐ Ara sıra ☐ Nadiren ☐ Hiçbir zaman
8. Kabarma hastalığınızın sevdiğiniz yiyecek veya içeceklerden kaçınmanız gibi bir sonucu oluyor mu?	☐ Eskiden sevdiğim yiyeceklerin hiçbirini artık yiyemiyorum ☐ Sevdiğim yiyeceklerin bazılarını yiyebiliyorum ☐ Sevdiğim yiyeceklerin çoğunu yiyebiliyorum ☐ İstedğim her şeyi yiyebiliyorum
9. Kabarma hastalığınızın sonucu olarak görünüşünüzden utanıyor musunuz?	☐ Sürekli ☐ Ara sıra ☐ Nadiren ☐ Hiçbir zaman
10. Kabarma hastalığınız sebebiyle kendinizi depresif veya sinirli hissediyor musunuz?	☐ Sürekli ☐ Ara sıra ☐ Nadiren ☐ Hiçbir zaman
11. Kabarma hastalığınızın sonucu olarak kendinizi kaygılı veya gergin hissediyor musunuz?	☐ Sürekli ☐ Ara sıra ☐ Nadiren ☐ Hiçbir zaman



12. Arkadaşlarınızın ve ailenizin deride kabarma hastalığınızı bıkırtıcı bulmasından endişe duyuyor musunuz?	☐ Sürekli ☐ Ara sıra ☐ Nadiren ☐ Hiçbir zaman
13. Kabarma hastalığınız cinsel sorunlara neden oluyor mu?	☐ Sürekli ☐ Ara sıra ☐ Nadiren ☐ Hiçbir zaman
14. Kabarma hastalığınız arkadaşlarınızla veya sevdiklerinizle olan ilişkilerinizi etkiliyor mu?	☐ Hastalığım nedeniyle bir ilişkiyi sonlandırmak zorunda kaldım VEYA hastalığım nedeniyle bir ilişkim olamıyor ☐ İlişkiler çok zor ☐ İlişkiler biraz zor ☐ Bu durum ilişkilerimi etkilemedi
15. Kabarma hastalığınız sosyal hayatınızı etkiliyor mu?	☐ Sosyalleşmek için artık dışarı çıkamıyorum ☐ Sadece bazı sosyal etkinliklere katılabiliyorum ☐ Birçok sosyal etkinliğe katılabiliyorum ☐ Sosyal yaşantım etkilenmedi
16. Kabarma hastalığınız işinizi veya öğrenciliğinizi etkiliyor mu?	☐ Evet, artık çalışmıyorum veya okuyamıyorum ☐ Evet, çalışmanın veya okumanın zor olduğunu düşünüyorum ☐ Evet, çalışmak veya okumak eskisinden biraz daha zor ☐ Hayır, etkilenmedim VEYA Geçerli Değil
17. İşverenler kabarma hastalığınız nedeniyle size karşı ayrımcılık uyguluyor mu?	☐ Kabarma hastalığım nedeniyle iş bulamıyorum ☐ Kabarma hastalığım nedeniyle iş değiştirmek zorunda kaldım ☐ Hala işim var fakat her şey eskisinden daha zor ☐ İşverenlerim tamamen anlıyor VEYA Geçerli Değil



Ek-5: Hastane Anksiyete Ve Depresyon Ölçeği

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

(Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS))

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin "patlayacak gibi" hissediyorum.

- | | |
|---|---|
| ☐ 3 Çoğu zaman | ☐ 1 Zaman zaman, bazen |
| ☐ 2 Birçok zaman | ☐ 0 Hiçbir zaman |

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 0 Aynı eskisi kadar | ☐ 2 Yalnızca biraz eskisi kadar |
| ☐ 1 Pek eskisi kadar değil | ☐ 3 Hiçbir zaman |

3. Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- | |
|---|
| ☐ 3 Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli |
| ☐ 2 Evet, ama çok da şiddetli değil |
| ☐ 1 Biraz, ama beni pek endişelendirmiyor |
| ☐ 0 Hayır, hiç de öyle değil |

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- | | |
|--|---|
| ☐ 0 Her zaman olduğu kadar | ☐ 2 Kesinlikle o kadar değil |
| ☐ 1 Şimdi pek o kadar değil | ☐ 3 Artık hiç değil |

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- | | |
|---|---|
| ☐ 3 Çoğu zaman | ☐ 1 Zaman zaman, çok sık değil |
| ☐ 2 Birçok zaman | ☐ 0 Yalnızca bazen |

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

- | | |
|---|---------------------------------------|
| ☐ 3 Hiçbir zaman | ☐ 1 Bazen |
| ☐ 2 Sık değil | ☐ 0 Çoğu zaman |

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi rahat hissediyorum.

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ 0 Kesinlikle | ☐ 2 Sık değil |
| ☐ 1 Genellikle | ☐ 3 Hiçbir zaman |

8. Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- | | |
|--|---|
| ☐ 3 Hemen hemen her zaman | ☐ 1 Bazen |
| ☐ 2 Çok sık | ☐ 0 Hiçbir zaman |

9. Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 0 Hiçbir zaman | ☐ 2 Oldukça sık |
| ☐ 1 Bazen | ☐ 3 Çok sık |

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- | |
|--|
| ☐ 3 Kesinlikle |
| ☐ 2 Gerekliği kadar özen göstermiyorum |
| ☐ 1 Pek o kadar özen göstermeyebilirim |
| ☐ 0 Her zamanki kadar özen gösteriyorum |

11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 3 Gerçekten de çok fazla | ☐ 1 Çok fazla değil |
| ☐ 2 Oldukça fazla | ☐ 0 Hiç değil |

12. Olacakları zevkle bekliyorum.

- | |
|---|
| ☐ 0 Her zaman olduğu kadar |
| ☐ 1 Her zamankinden biraz daha az |
| ☐ 2 Her zamankinden kesinlikle daha az |
| ☐ 3 Hemen hemen hiç |

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 3 Gerçekten de çok sık | ☐ 1 Çok sık değil |
| ☐ 2 Oldukça sık | ☐ 0 Hiçbir zaman |

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☐ 0 Sıklıkla | ☐ 2 Pek sık değil |
| ☐ 1 Bazen | ☐ 3 Çok seyrek |

Mavi renkli kutu içinde şıkları olan sorular anksiyete, turuncu renkli altı çizgili şıkları olan sorular depresyon skorlarını verir.
0-7 puan: normal ||| 8-10puan: sınırda ||| 11ve üstü anormal

Toplam Puan: Depresyon _____ Anksiyete _____

Acta psychiatr. scand. 1983;67:361-370 A. S. Zigmond and R. P. Snaith

Ek-6:Yaşam Olayları Listesi

Sizden istediğimiz, son bir yıl içinde, başınızdan geçen olumlu ya da olumsuz olayları aşağıdaki listede çarpı ile (X) işaretlemenizdir. Yardımınız için teşekkür ederiz.

1.Evlenme	15. Evde yaşlı ya da hasta akrabaya bakmak	
2. Hoca ya da okul arkadaşları ile geçimsizlik	16.Eşin, nişanlı ya da sevgilinin hamile kalması	
3. Burs alamamak ya da bursun kesilmesi	17. Anne baba ile ciddi anlaşmazlık, anne babanın baskı yapması	
4. Tutuklanma veya hapse mahkum edilme	18.Ağır biçimde hastalanma, kaza geçirme ya da yaralanma	
5. Eş, nişanlı veya sevgilinin ölümü	19. Az miktarda borçlanma	
6. Anne ya da babanın ölümü	20. İstenmeyen hamilelik	
7. Doğum yapma	21. Faturaları ödeyememek	
8. Büyük oranda borca girme	22. Yakın bir akraba ya da dostun ciddi ailevi sorunu	
9. Yeme düzeninde büyük değişim(aşırı kilo kaybı, aşırı kilo alma)	23. Hakkındaki kötü söylentiler yüzünden çevre tarafından dışlanmak	
10. Yakın bir dostun ya da akrabanın ciddi rahatsızlığı ya da ölümü	24. Akrabalarla birlikte oturmak zorunda kalmak	
11. Burs almaya başlamak	25. Olağan dışı kişisel başarılar	
12. Evlilik dışı hamile kalmak	26. Arkadaşlarla olan ilişkinin bozulması	
13. Eş, nişanlı ya da sevgili ile yeniden barışma	27. Yeni bir işe girmek, yeni bir iş kurmak	
14. Eş, nişanlı ya da sevgilinin ailesi ile önemli geçimsizlik durumu	28. Yurt dışına gitmek(çalışma, okuma, staj gibi nedenlerle)	

29. Terör nedeniyle güvensiz ortamda yaşamak	46. Hukuki anlaşmazlık sonucu birisi ile mahkemelik olmak	
30. Eş, nişanlı ya da sevgili tarafından aldatılmak	47. Eş, nişanlı ya da sevgili ile ciddi anlaşmazlık	
31. Büyük parasal kayıp, ekonomik sıkıntı	48. Nişanlanmak	
32. Gözaltına alınmak ya da sorguya çekilmek	49. İstenen hamilelik	
33. Ailenin ev yaptırması ya da ev alması	50. Evde beslenen hayvanın hastalığı ya da ölümü	
34. Okuldan atılmak	51. Eve değerli bir eşya alımı	
35. Değerli bir eşyanın kaybı ya da bozulması	52. Aileden birisinin ölüm yıldönümü	
36. İstenmeyen bir evlilik yapmak	53. Ailenin onayı dışına nişanlanmak	
37. Sevgili ya da nişanlıdan ayrılmak	54. Eş, nişanlı ya da sevgilinin ağır biçimde hastalanması, kaza geçirmesi ya da yaralanması	
38. Eve hayvan almak	55. Anne ya da babanın çalışmak üzere uzağa gitmesi	
39. Askere gitmek	56. Çocuk aldırma(kürtaj)	
40. Anne baba geçimsizliği ya da ayrılımları	57. Kendi ailesi ile eş, nişanlı ya da sevgili arasında önemli geçimsizlik	
41. Sosyal faaliyetlerde, eğlence ve dinlenme miktar ve biçiminde büyük değişim	58. Okul değiştirmek	
42. Yaşam koşullarında büyük değişim	59. Hem okumak hem çalışmak	
43. Anne ya da babanın ağır biçimde hastalanması, kaza geçirmesi ya da yaralanması	60. Kiracı olarak oturulan evden çıkarılmak	
44. Ailenin onayı dışında evlenmek	61. İşteki çalışma koşullarının bozulması	
45. Köyden kente gelmek	62. Eş, nişanlı ya da sevgili ile küçük çaplı tartışmalar	

63. Okul, iş gibi zorunlu nedenlerle anne babadan ayrı kalmak	79. Okula girmek
64. Başka kente göç etmek	80. İstemediği bir işte çalışmak
65. Dinsel alışkanlıklarda büyük değişim	81. İstemediği bir okula girmek
66. Okul bitirmek	82. Önemli bir sınava girmek
67. Zor bir sınava hazırlanmak, ağır dersler	83. Anlaşmazlık dışında bir nedenle eşten, nişanlı ya da sevgiliden ayrı kalmak(askerlik çalışma, okuma gibi)
68. İş bulamamak	84. Tatile çıkmak
69. Ev değiştirmek, taşınmak	85. Ailenin girdiği borç ya da ipoteğin haczedilmesi
70. Ders saatlerinin değişmesi	86. Hafif bir biçimde hastalanma, kaza geçirme ya da yaralanma
71. Cinsel sorunlar	87. Küçük suçlar nedeniyle ceza görmek(trafik, belediye ya da vergi cezası gibi)
72. Ruhsal/psikolojik sorunlar	88. Evlilik dışı ilişkiye girmek
73. İstenmeyen doğum	89. Bir yakının evlenmesi
74. Birlikte yaşayan aile üyelerinin sayısının değişmesi	90. Bir yakının askere gitmesi
75. Yakın bir arkadaştan ayrı bir yerde yaşamaya başlamak	91. Bir yakının tutuklanması veya hapse mahkum edilmesi
76. Yakın bir akraba ile önemli bir geçimsizlik	92. Yeni bir ilişkiye başlama
77. Okul başarısızlığı	93. Bir yakının bebek sahibi olması
78. Okulu bırakmak	

Bunların dışında eklemek istediğiniz yaşam olaylarını lütfen aşağıya yazınız.

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....

Ek-7:Olayların Etkisi Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu

Olayların Etkisi Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu

Aşağıda stresli bir yaşam olayından sonra insanların yaşayabileceği bazı zorlukların bir listesi sunulmuştur. Her cümleyi dikkatlice okuyunuz, yukarda sizi **en çok etkilediğini belirttiğiniz travmatik olayı düşünerek, GEÇTİĞİMİZ YEDİ GÜN İÇERİSİNDE** bu zorlukların sizi ne kadar rahatsız ettiğini cümlelerin sağındaki beş kutucuktan yalnızca birini işaretleyerek belirtiniz.

0	1	2	3	4
Hiç	Bir az	Orta	Fazla	Çok fazla

1. Benzeyen her şey olayla ilgili duygularımı aklıma getiriyor ve hatırlatıyor.	0	1	2	3	4
2. Uykumu sürdürmekte, kesintisiz ve derin bir uyku uyumakta zorlanıyorum, uykum bölünüyor.	0	1	2	3	4
3. Olayla ilgisiz ve farklı şeyler dahi bana olayı hatırlatıyor, aklıma getiriyor ve düşündürüyor.	0	1	2	3	4
4. Kendimi huzursuz ve öfkeli hissediyorum.	0	1	2	3	4
5. Olayı düşündüğümde, olayı hatırlatan şeylerle karşılaştığımda keyfimin kaçmasına canımın sıkılmasına izin vermiyorum.	0	1	2	3	4
6. İstemediğim halde olay aklıma geliyor ve onu düşünmek zorunda kalıyorum.	0	1	2	3	4
7. Sanki olayı yaşamamışım, olmamış ve gerçek değilmiş gibi hissediyorum.	0	1	2	3	4
8. Olayı hatırlatan durum, yer ve koşullardan uzak duruyorum, kaçınıyorum.	0	1	2	3	4
9. Olayla ilgili görüntüler fotoğraf gibi, film gibi gözümün önünde canlanıyor.	0	1	2	3	4
10. Ani ses, görüntü ve hareketlerden çabuk irkiliyorum ve abartılı tepkiler veriyorum.	0	1	2	3	4
11. Olayı düşünmemeye çalışıyorum.	0	1	2	3	4
12. Olayla ilgili birçok duyguyu hala taşıdığımı fark ettim fakat bunların üzerinde durmuyorum ve çözmeye çalışmıyorum.	0	1	2	3	4
13. Sanki bütün duygularımı kaybetmiş gibi hissediyorum. Kendimi hissizleşmiş ve donuklaşmış gibi algılıyorum.	0	1	2	3	4
14. Zaman zaman olay sırasındaki duygularımı yeniden hatırlıyorum ve sanki o anı yeniden yaşıyormuşum gibi tepkiler gösteriyorum.	0	1	2	3	4
15. Uykuya dalmakta zorluk çekiyorum.	0	1	2	3	4
16. Olayla ilgili yaşadığım duyguları o kadar canlı hatırlıyorum ki, sanki dalga dalga üzerime geliyorlar.	0	1	2	3	4
17. Olayı hafızamdan silmeye ve unutmaya çalışıyorum.	0	1	2	3	4
18. Dikkatimi toparlamada ve yoğunlaşmada zorluk çekiyorum.	0	1	2	3	4
19. Olayı hatırlatan şeylerle karşılaştığımda terleme, kızarma, titreme, çarpıntı, nefes alma güçlüğü, göğüste baskı hissi gibi belirtiler yaşıyorum.	0	1	2	3	4
20. Olayla ilgili rüyalar görüyorum.	0	1	2	3	4
21. Kendimi tetikte ve diken üstünde hissediyorum, güvenliğimle ilgili endişeler duyuyorum.	0	1	2	3	4
22. Olay hakkında konuşmamaya çalışıyorum.	0	1	2	3	4

Ek-8:Stresle Başa Çıkma Ölçeği

Stresle başa çıkma ölçeği

Aşağıda günlük yaşamda karşılaştığımız zorlukların üstesinden gelebilmek için verebileceğiniz olası tepkiler yer almaktadır. Lütfen bir ifadenin karşısında yer alan ve sizi en iyi yansıtan seçeneği işaretleyiniz.

1	2	3	4	5
Hiç uygun değil	Biraz uygun	Kararsızım	Oldukça uygun	Tamamen uygun

1. Dikkatimi sorundan Uzaklaştırmaya çaba gösteririm	1	2	3	4	5
2. Bütün olası çözümleri aklımdan geçiririm	1	2	3	4	5
3 Olabildiğince bu konu / durumdan uzak durmaya çabalarım	1	2	3	4	5
4. Sıkıntılarımı paylaşıp birini ararım	1	2	3	4	5
5. . Kendimi güçlü hissetmeye çabalarım	1	2	3	4	5
6. Sıkıntılarımı çözerken benzer durumların ortaya çıkmaması için de tedbirler alırım	1	2	3	4	5
7. Kendime ödülleri vaat ederek mücadeleye gücü toplarım	1	2	3	4	5
8. Problemin benim gücümle çözülebilecek yönlerini bulmaya çalışırım	1	2	3	4	5
9. Bu durumun üstesinden gelebileceğime ilişkin kendi kendimi inandırmaya çalışırım	1	2	3	4	5
10. Sıkıntılarımı çevremdeki insanlardan gizlemeye çalışırım	1	2	3	4	5
11. Sıkıntılı olduğumda, kendimi iyi hissettirecek hayaller kurarım	1	2	3	4	5
12. Problemin nedenlerini bulmaya çalışırım	1	2	3	4	5
13. Fikirlerine güvendiğim kişilere danışırım	1	2	3	4	5
14. Dini inançlarımdan güç alırım	1	2	3	4	5
15. Sorunun çözümünüyle bağlantılı adaklar adarım	1	2	3	4	5
16. Yapabileceklerimi en kolaydan zora doğru sıralayarak, sıkıntılarımı çözmeye çalışırım	1	2	3	4	5
17. Sıkıntılarımı içimde tutar, kimseye anlatmam	1	2	3	4	5
18. Dostlarımla dertleşirim	1	2	3	4	5
19. Sıkıntılı bir durumla karşılaştığımda "beterin beteri var" deyip teselli bulurum	1	2	3	4	5
20. Yalnız kalmayı yeğlerim	1	2	3	4	5
21. Kitap okuma, tv-sinema izleme, ev işi-spor yapma gibi uğraşlara yönelirim	1	2	3	4	5
22. Beni rahatsız eden konuyu aklıma hiç getirmemeye çalışırım	1	2	3	4	5
23. Sıkıntılarımı güvendiğim kişilere anlatarak içimi boşaltırım	1	2	3	4	5

Ek-9: Travmatik Yaşantı Tarama Listesi

TRAVMATİK YAŞANTI TARAMA LİSTESİ

Travmatik Yaşantı Tarama Listesi

Birçok kişinin başından, yaşamının herhangi bir döneminde, oldukça stresli ve travmatik bir olay geçmiş ya da böyle bir olaya tanık olmuştur. Aşağıda belirtilen olaylar içinde, **başınızdan geçen ya da tanık olduğunuz olayların HEPSİNİ** yanındaki kutuyu işaretleyerek belirtiniz.

(1)	☐	Ciddi bir kaza, yangın ya da patlama olayı (örneğin, trafik kazası, iş kazası, çiftlik kazası, araba, uçak ya da tekne kazası,)
(2)	☐	Doğal afet (örneğin, hortum, kasırga, sel baskını ya da büyük bir deprem)
(3)	☐	Aile üyelerinden biri ya da tanıdığınız bir kişi tarafından cinsel olmayan bir saldırıya maruz kalma (örneğin, saldırıya uğrayıp soyulma, fiziksel bir saldırıya maruz kalma, silahlı saldırı, bıçaklanma ya da silahla rehin alınma)
(4)	☐	Tanımadığınız biri tarafından cinsel olmayan bir saldırıya maruz kalma (örneğin, saldırıya uğrayıp soyulma, fiziksel bir saldırıya maruz kalma, silahlı saldırı, bıçaklanma ya da silahla rehin alınma gibi)
(5)	☐	Aile üyelerinden biri ya da tanıdığınız bir kişi tarafından cinsel bir saldırıya maruz kalma (örneğin, tecavüz ya da tecavüze teşebbüs gibi)
(6)	☐	Tanımadığınız bir kişi tarafından cinsel bir saldırıya maruz kalma (örneğin, tecavüz ya da tecavüze teşebbüs gibi)
(7)	☐	Askeri bir çarpışma ya da savaş alanında bulunma
(8)	☐	18 yaşından daha küçük olduğunuz bir dönemde kendinizden 5 ya da daha büyük yaşta biriyle cinsel temas (örneğin, cinsel organlarla, göğüslerle temas gibi)
(9)	☐	Hapsedilme (örneğin, cezaevine düşme, savaş esiri olma, rehin alınma gibi)
(10)	☐	İşkenceye maruz kalma
(11)	☐	Yaşamı tehdit eden bir hastalık
(12)	☐	Sevilen ya da yakın birinin beklenmedik ölümü
(13)	☐	Bunların dışında bir travmatik olay
(14)		13. Maddeyi işaretlediyseniz aşağıda bu travmatik olayı kısaca anlatınız: _____ _____

- Bu olaylar arasında sizi en fazla etkilediğini düşündüğünüz hangisidir? (Madde numarasını belirtiniz):
- Yaşadığınız bu olayın sizi olumsuz etkileme düzeyini (ciddiyetini) aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyiniz.

0	1	2	3	4
Hiç etkilanmedim	Biraz etkilendim	Kararsızım	Etkilendim	Çok etkilendim
- Bu olayın üzerinden ne kadar süre geçti?

Ek-10:Pemfigus Hastalığı Alan İndeksi(Pdai)

Pemphigus Disease Area Index (PDAI), assessment of this severity score

Skin		Activity		Damage
Anatomical Location	Erosion / Blisters or new erythema	Number lesions if ● 3	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion	
	0 absent 1 1-3 lesions up to one > 2 cm in any diameter, none > 6 cm 2 2-3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6 cm 3 > 3 lesions, none > 6 cm diameter 5 > 3 lesions, and/or at least one > 6 cm 10 > 3 lesions, and/or at least one lesion > 16 cm diameter or entire area		0 absent 1 present	
Ears				
Nose				
Rest of the face				
Neck				
Chest				
Abdomen				
Back, buttocks				
Arms				
Hands				
Legs				
Feet				
Genitals				
Total skin	/120		/	1 2
Scalp				
Scalp	Erosion/Blisters or new erythema	Number lesions if ● 3	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion	
	0 absent 1 in one quadrant 2 two quadrants 3 three quadrants 4 affects whole skull 10 at least one lesion > 6 cm		0 absent 1 present	
Total Scalp (0-10)	/10		/	1
Mucous membrane				
Anatomical location	Erosion/Blisters	Number lesions if ● 3		
	0 absent 1 1 lesion 2 2-3 lesions 5 > 3 lesions or 2 lesions > 2 cm 10 entire area			
Eyes				
Nose				
Buccal mucosa				
Hard palate				
Soft palate				
Upper gingiva				
Lower gingiva				
Tongue				
Floor of mouth				
Labial bucosa				
Posterior pharynx				
Anogenital				
Total Mucosa	/120			

Total Activity Score (total skin + total Scalp + total Mucosa) :

Total Damage Score :

Ek-11:Büllöz Pempigoid Hastalığı Alan İndeksi(Bpdai)

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				