

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



PEMFİGUSLU HASTALARDA
YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
(Uzmanlık Tezi)

Tezi Hazırlayan:

Dr. Goncagül BABUNA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

İSTANBUL

TEMMUZ - 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof. Dr. Gülsevim AZİZLERLİ, Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN, Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE ve Prof. Dr. Esen ÖZKAYA'ya; gülen yüzünü asla unutmayacağım merhum hocam sayın Prof. Dr. Dilek KOCABALKAN SELÇUKİ'ye bana kattıkları tüm mesleki ve insani değerler için sonsuz saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca birlikte çalıştığım sevgili dostum Uzm. Dr. K. Didem YAZGANOĞLU'na, tüm kıdemlilerime; bana güzel ve huzurlu bir çalışma ortamı yaratarak tezimin veri toplama ve yayın tarama sürecinde büyük bir içtenlikle yardım eden, hepsini çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin güleryüzlü ve nazik tüm hemşire, sekreter ve yardımcı personeline ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim boyunca ve tez yazma sürecimde, sahip olduğu bilgi ve deneyimleri paylaşarak yapıcı katkı ve eleştirileriyle bana yol gösteren; ilgili, anlayışlı ve şefkatli tutumuyla her zaman desteğini hissettiğim ve kendisiyle çalışmış olmaktan büyük bir mutluluk ve zevk duyduğum tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU'na en derin saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bana tıp sevgisini aşılayarak ilham kaynağı olan, büyük bir sevgi, emek ve sabırla bugünlere getiren, kızları olmaktan büyük onur duyduğum sevgili anne ve babama; sevgisi ve desteği ile hayattaki en büyük dayanağım olan sevgili kardeşime ayrıca en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Goncagül BABUNA

İstanbul, 2011

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ-----:	III-V
ŞEKİL LİSTESİ-----:	VI-VII
KISALTMA LİSTESİ-----:	VIII-IX
TÜRKÇE ÖZET-----:	X-XII
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)-----:	XIII-XV
1.GİRİŞ VE AMAÇ-----:	1-2
2.PEMFİGUSLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER-----:	3-32
3.YAŞAM KALİTESİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER-----:	33-42
4.DEPRESYON VE ANKSIYE İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER----	43-47
5.GEREÇ VE YÖNTEMLER-----:	48-59
6.BULGULAR-----:	60-132
7.TARTIŞMA-----:	133-165
8.SONUÇLAR-----:	166-169
9. KAYNAKLAR-----:	170-190
10. EKLER (EK 1-2-3)-----:	191-200
11. ÖZGEÇMİŞ-----:	201-205

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Pemfigus Grubu Hastalıkların Sınıflandırılması
- Tablo 2.** *Camisa ve Helm* Tarafından Önerilen PNP'un Tanı Kriterleri (149)
- Tablo 3.** Steroid Tedavisinin Yan Etkileri (158)
- Tablo 4.** Pemfigus Tedavisi
- Tablo 5.** KF-36'nın Türk Toplum Standartları (218)
- Tablo 6.** Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetinin Hastalık Aktivitesi Yönünden Değerlendirilmesi
- Tablo 7.** Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetinin PGA Kullanılarak Değerlendirilmesi
- Tablo 8.** Çalışma Grubumuzun Genel Demografik Özelliklere Ait Dağılımları
- Tablo 9.** Hastaların Memleketlerinin Coğrafi Bölgelerimize Göre Dağılımı
- Tablo 10.** Hastalık Süresi, Başlangıç Yaşı ve Takip Süresine Göre Dağılımlar
- Tablo 11.** Pemfigus Alt Tiplerinin Yaşa, Başlangıç Yaşına, Hastalık Süresine ve Takip Süresine Göre Dağılımları
- Tablo 12.** Sadece Dsg 1 ve Sadece Dsg 3 Çalışılan Hastalarda, Pemfigus Alt Tiplerine Göre Tetkik Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 13.** Dsg1 + Dsg3 Çalışılan Hastalarda Pemfigusun Tutulum Bölgelerine (Klinik Tiplerine) ve Alt Tiplerine Göre Dağılımı
- Tablo 14.** Pemfigusa Eşlik Eden Komorbiditeler
- Tablo 15.** DYKİ Sorularının Yanıtlarının Dağılımı ile Soruların Ortalama Puanları
- Tablo 16.** DYKİ Puanlarının Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı
- Tablo 17.** DYKİ Puanlarının Hastaların Memleketlerine Göre Dağılımı
- Tablo 18.** DYKİ Puanlarının Pemfigusun Alt Tipi, Hastalık Süresi ve Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Dağılımı
- Tablo 19.** DYKİ Total Puanlarının Hastalığın Çalışma Sırasındaki Klinik ve İmmunolojik Şiddeti ile Güncel Kortikosteroid Tedavisine Göre Dağılımı
- Tablo 20.** DYKİ Total Puanlarının Pemfigusun Klinik Tipine ve Deri Tutulumunu ve Semptomunun Varlığına Göre Dağılımı
- Tablo 21.** KF-36 Puanlarının Genel Dağılımı
- Tablo 22.** KF-36 Puanlarının Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı
- Tablo 23.** Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Yaşa Göre Dağılımı

- Tablo 24.** Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Yaşa Göre Dağılımı
- Tablo 25.** Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Cinsiyete Göre Dağılımı
- Tablo 26.** Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Cinsiyete Göre Dağılımı
- Tablo 27.** Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Medeni Hale Göre Dağılımı
- Tablo 28.** Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Medeni Hale Göre Dağılımı
- Tablo 29.** Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının İş Durumuna Göre Dağılımı
- Tablo 30.** Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının İş Durumuna Göre Dağılımı
- Tablo 31.** Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı
- Tablo 32.** Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Sigara Alışkanlığına Göre Dağılımı
- Tablo 33.** Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Sigara Alışkanlığına Göre Dağılımı
- Tablo 34.** KF-36 Puanlarının Pemfigus Alt Tiplerine Göre Dağılımı
- Tablo 35.** KF-36 Puanlarının Hastalık Süresine Göre Dağılımı
- Tablo 36.** KF-36 Puanlarının Pemfigusun Başlangıç Yaşına Göre Dağılımı
- Tablo 37.** KF-36 Puanlarının Pemfigusun Klinik Tipine Göre Dağılımı
- Tablo 38.** KF-36 Puanlarının Çalışma Sırasındaki Pemfigus Aktivitesine Göre Dağılımı
- Tablo 39.** KF-36 Puanlarının Pemfigusun PGA Şiddetine Göre Dağılımı
- Tablo 40.** KF-36 Puanlarının Güncel Kortikosteroid (KS) Dozuna Göre Dağılımı
- Tablo 41.** KF-36 Puanlarının İİF Titrasyonlarına Göre Dağılımı
- Tablo 42.** KF-36 Puanlarının Pemfigusa Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Dağılımı
- Tablo 43.** HADÖ Puanlarının Genel Dağılımı
- Tablo 44.** HADÖ Puanlarının Gruplara Göre Dağılımı
- Tablo 45.** Hastaların HADÖ Puanlarının Genel Demografik Özelliklere Göre Dağılımı
- Tablo 46.** Kontrol Grubunun HADÖ Puanlarının Genel Demografik Özelliklere Göre Dağılımı
- Tablo 47.** Pemfigusun Alt tipi, Hastalık Süresi, Başlangıç Yaşı ve Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Yapılan HADÖ Değerlendirmeleri
- Tablo 48.** Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetine ve İİF Titrasyonlarına Göre Yapılan HADÖ Değerlendirmeleri
- Tablo 49.** Çalışma Sırasındaki Güncel Kortikosteroid Dozlarına Göre Yapılan HADÖ Değerlendirmeleri
- Tablo 50.** Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tipine (Tutulum Bölgelerine) Göre Yapılan HADÖ Değerlendirmeleri

Tablo 51. DYKİ Total Puanları ile HADÖ ve KF-36 Puanları Arasındaki İlişki

Tablo 52. HAD-A Ölçeği Puanları ile KF-36 (8 Alt Boyutu ile 2 Özet Ölçeği) Puanları Arasındaki İlişki

Tablo 53. HAD-D Ölçeği Puanları ile KF-36 (8 Alt Boyutu ile 2 Özet Ölçeği) Puanları Arasındaki İlişki

Tablo 54. Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik Çalışmaların Hastaların Genel Özellikleri Yönünden Karşılaştırılması

Tablo 55. Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik Çalışmaların Pemfigusla İlgili Özellikleri Yönünden Karşılaştırılması

Tablo 56. Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik Çalışmalarda Saptanan Ortalama DYKİ Puanlarının Karşılaştırılması



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinde ICF Modeli (6, 193)
- Şekil 2.** Çalışma Grubumuzun Cinsiyete Göre Dağılımı
- Şekil 3.** Çalışma Grubumuzun İş Durumuna Göre Dağılımı
- Şekil 4.** Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tiplerinin Görülme Oranları
- Şekil 5.** Çalışma Sırasındaki Kutanöz Tutulumun Değerlendirilmesi
- Şekil 6.** Pemfigus Alt Tiplerinin Görülme Oranları
- Şekil 7.** Pemfigus Alt Tiplerinin Cinsiyete Göre Dağılımları
- Şekil 8.** Pemfigus Alt Tiplerinin Çalışma Sırasındaki Tutulum Bölgelerinin Dağılımı
- Şekil 9.** Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetinin Hastalık Aktivitesine Göre Değerlendirilmesi
- Şekil 10.** Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetinin PGA Kullanılarak Değerlendirilmesi
- Şekil 11.** Çalışma Sırasında Bakılmış Olan İİF Titrasyonları İle İlgili Dağılımlar
- Şekil 12.** Çalışma Sırasındaki Kortikosteroid (KS) Dozları İle İlgili Dağılımlar
- Şekil 13.** DYKİ Sorularının Aldığı Ortalama Puanlar
- Şekil 14.** DYKİ Total Puanlarının Medyan Değerlerinin Hastalığa Ait Parametrelere Göre Dağılımı
- Şekil 15.** KF-36 Puanlarının Genel Dağılımı
- Şekil 16.** KF-36 Puanlarının Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Dağılım Eğrileri
- Şekil 17.** KF-36 Puanlarının Pemfigusun Klinik Tipine Göre Dağılımı
- Şekil 18.** KF-36 Puanlarının Çalışma Sırasındaki Pemfigus Aktivitesine Göre Dağılımı
- Şekil 19.** KF-36 Puanlarının Pemfigusun PGA Şiddetine Göre Dağılımı
- Şekil 20.** KF-36 Puanlarının Güncel Kortikosteroid (KS) Dozuna Göre Dağılımı
- Şekil 21.** KF-36 Puanlarının İİF Titrasyonlarına Göre Dağılımı
- Şekil 22.** KF-36 Puanlarının Pemfigusa Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Dağılımı
- Şekil 23.** Anksiyete ve Depresyon Puanlarının Gruplara Göre Dağılımı
- Şekil 24.** Gruplara Göre Anksiyete, Depresyon ve Psikiyatrik Komorbidite Oranları
- Şekil 25.** HADÖ Puanlarının Hastalığa Ait Parametrelere Göre Dağılımı
- Şekil 26.** Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tipine (Tutulum Bölgelerine) Göre Anksiyete, Depresyon ve Psikiyatrik Komorbidite Görülme Oranları

- Şekil 27.** DYKİ Total Puanları ile HAD-A ve HAD-D Puanları Arasındaki İlişkinin Grafiksel Anlatımı
- Şekil 28.** DYKİ Total Puanları ile KF-36'nın Özet Ölçeklerinin (FKS ve MKS) Puanları Arasındaki İlişkinin Grafiksel Anlatımı
- Şekil 29.** HAD-A ve HAD-D Ölçekleri ile KF-36'nın Özet Ölçeklerinin (FKS ve MKS) Puanları Arasındaki İlişkilerin Grafiksel Anlatımı
- Şekil 30.** Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik Çalışmalarda Saptanan Ortalama Total DYKİ Puanlarının Karşılaştırılması
- Şekil 31.** Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik Çalışmalarda Saptanan Ortalama KF-36 Puanlarının Karşılaştırılması
- Şekil 32.** Çalışmamızda, Pemfiguslu Hastaların Yaşam Kalitesini Olumsuz Yönde Etkilediği Bulunan, Hastaya ve Hastalığa Ait Faktörler
- Şekil 33.** Pemfiguslu Hastalarda Anksiyete ve Depresyon Görülme Oranları
- Şekil 34.** Pemfiguslu Hastalarda Anksiyete ve/veya Depresyon Görülme Oranları

KISALTMA LİSTESİ

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir:

- ANA:** Anti-nükleer Antikor
AD: Atopik Dermatit
BP: Büllöz Pemfigoid
Ca⁺⁺: Kalsiyum
C₃: Kompleman-3
DEB: Distrofik Epidermolizis Bülloza
DİF: Direkt İmmunfloresan
Dscl: Desmokolin
Dsg: Desmoglein
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DYKİ: Dermatoloji Yaşam ve Kalite İndeksi
EB: Epidermolizis Bülloza
EBS: Epidermolizis Bülloza Simplex
ELİSA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EM: Eritema Multiforme
FKS: Fiziksel Komponent Skoru
FS: Fogo Selvagem
HADÖ: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
HLA: İnsan Lökosit Antijenleri
İİF: İndirekt İmmunfloresan
IgA: İmmunglobulin A
IgG : İmmunglobulin G
İVİG: İntravenöz İmmunglobulin
IgM: İmmunglobulin M
KF-36: Kısa Form-36
KLL: Kronik Lenfositik Lösemi
KS: Kortikosteroid
KW: Kruskal Wallis Testi
LAD: Lineer IgA Dermatozu

LE: Lupus Eritematozus
LP: Liken Planus
MHC: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
MKS: Mental Komponent Skoru
MWU: Mann Whitney U Testi
NHL: Non-Hodgkin Lenfoma
NSAİİ: Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaç
PE: Pemfigus Eritematozus
PF: Pemfigus Folioseus
PGA: Hekimin Global Değerlendirmesi
PH: Pemfigus Herpetiformis
PNP: Paraneoplastik Pemfigus
Ps: Psoriasis Vulgaris
PV: Pemfigus Vulgaris
PVeg: Pemfigus Vegetans
SİYK: Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi
SP: Sikatrisyel Pemfigoid
YK: Yaşam Kalitesi

ÖZET

PEMFİGUSLU HASTALARDA YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) “*World Health Organisation, WHO*” sağlığı, “sadece bir hastalığın veya sakatlığın olmaması değil, aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir huzur ve iyilik hali içinde olma” şeklinde tanımlamıştır. Bu tanımda yer alan ‘tam bir huzur ve iyilik hali içinde olma’ ifadesi, kişinin fiziksel ve ruhsal sağlığı, bağımsızlık düzeyi, kültürel değerleri, inançları, beklentileri, toplumsal statüsü ve sosyal ilişkileri ile yoğrulmuş, karmaşık ve çok boyutlu bir kavram olan yaşam kalitesine vurgu yapmaktadır.

İnsanın en büyük organı olan deri aynı zamanda, bireyin ruhsal hayatına ve çevresiyle ilişkilerine yön veren benlik yapısının en önemli bileşenlerinden biri olan “beden imajı” kavramının öznel ve çevresel bir temsili konumundadır. Dolayısıyla, derinin sağlıklı, normal ve iyi görünümde olması, bireyin fiziksel, psikolojik ve sosyal iyilik halini veya bir başka deyişle yaşamdan sağladığı doyumunu belirleyen çok önemli bir faktördür. Bundan dolayı özellikle kronik deri hastalıklarının, hastaların yaşam kalitesini ve duygu durumunu olumsuz yönde etkilemeleri şaşırtıcı bir durum değildir.

Pemfigus, nadir görülen, deri ve/veya mukozaları etkileyerek şiddetli seyredebilen, otoimmün büllü bir hastalıktır. Sistemik kortikosteroidlerin tedavide kullanılmaya başlanması ile daha önceleri ölümcül bir hastalık olarak kabul edilen pemfigus, artık büyük oranda tedavi edilebilen bir hastalık haline gelmiştir. Bununla birlikte, klinik olarak dış görünüşü bozan rahatsız edici deri lezyonlarına ve fonksiyonel sorunlara yol açması yanında, yaşam boyu süren kronik bir hastalık olması ve zaman zaman hayatı tehdit edebilecek kadar şiddetli olabilen ciddi yan etkilere sahip, uzun-dönem immunsupresif tedavilere ihtiyaç duyması nedeniyle de, günümüzde hala hastaların yaşam kalitesini ve duygu durumunu önemli derecede olumsuz yönde etkileyen bir hastalık olmaya devam etmektedir.

Yabancı literatürde, pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin araştırıldığı çok az sayıda klinik çalışma mevcut olmakla birlikte, ne yazık ki bunlardan hiçbirisi ülkemizde yapılmamıştır. Oysa ki, yaşam kalitesinin dinamik bir kavram olup kültürler ve

toplumlar arasında değişkenlik gösterdiği iyi bilinen bir gerçektir. Bu noktadan hareketle çalışmamız Türk pemfigus hastalarında, pemfigusun hem genel ve dermatolojik yaşam kalitesi, hem de duygu durumu üzerine olan etkisini, sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Bu prospektif, tek-merkezli, vaka kontrollü klinik çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniğı'nde, Temmuz 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan, polikliniğimizden takipli (61 hasta) veya yeni tanı konulmuş (14 hasta) olan 75 pemfigus hastası ve 76 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 151 kişi üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda Türkçe validasyonu yapılmış, kendini-değerlendirme ölçekleri olan "Kısa-Form-36 (KF-36)", "Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)" ve "Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğı (HADÖ)" kullanılmıştır. KF-36 ve DYKİ tüm katılımcılara, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) ise sadece hasta grubuna uygulanmıştır. Elde edilen bulgular, istatistiksel analizler için "NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA)" programına girilerek değerlendirilmiş ve literatür verileri ışığında tartışılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında bir karşılaştırılma yapıldığında, KF-36 (8 alt boyutu ve 2 özet ölçeğı) puanlarının, pemfiguslu hastalarda sağlıklı gönüllülere göre daha düşük seyrettiğı görölmüştür. Hastaların fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, fiziksel komponent skoru/FKS ve mental komponent skoru/MKS puanlarında saptanan bu düşüklükler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Bu bulgu, pemfiguslu hastalarda genel yaşam kalitesinin fiziksel ve mental tüm alt boyutlarının olumsuz yönde etkilendiğini göstermektedir.

Pemfiguslu hastaların ortalama DYKİ total skoru, hastalığı aktif dönemde olanlarda 9.22 ± 6.45 olarak belirlenmiştir. Pemfiguslu hastalarda dermatolojik yaşam kalitesini en olumsuz yönde etkileyen faktörün, hastalığın yol açtığı kaşıntı, ağrı, acı ve yanma gibi deri semptomları (1.44 ± 1.55) olduğı bulunmuş; en fazla etkilenen yaşam alanının ise iş/çalışma hayatı (0.69 ± 1.03) olduğı saptanmıştır.

Hastaya ait faktörlere bakıldığında, pemfigusun kadınlarda, yaşı >50 olanlarda, düşük eğitim düzeyine sahip olanlarda, evlilerde, sigara içmeyenlerde ve çalışmayanlarda ($p<0.05$) yaşam kalitesini daha olumsuz yönde etkilediğı bulunmuştur. Hastalığa ait faktörler açısından, PV alt tipi, mukokutanöz tutulumun mevcudiyeti, ≤ 2 yıl hastalık

süresi, klinik, immunolojik ve terapötik açıdan aktif hastalık ve eşlik eden komorbidite varlığı ($p<0.05$), yaşam kalitesini düşüren faktörler olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda anksiyete görülme oranı, hasta grubunda %25.3 ($n=19/75$), kontrol grubunda %5.3 ($n=4/76$); depresyon görülme oranı ise hasta grubunda %50.7 ($38/75$), kontrol grubunda %22.4 ($17/76$) olarak saptanmıştır. Hasta grubunun hem anksiyete hem de depresyon puanlarında saptanan bu yükseklikler istatistiksel olarak ileri derecede ($p=0.001$) anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Pemfigusun kadınlarda, yaşı >50 olanlarda, evlilerde, çalışmayanlarda, PV alt tipine sahip olanlarda, klinik olarak deri tutulumu görülenlerde, hastalık süresi ≤ 2 yıl olanlarda, pemfigusu klinik, immunolojik ve terapötik açıdan aktif olanlarda ve eşlik eden komorbiditesi bulunanlarda, daha yüksek oranda anksiyete ve depresyona yol açtığı gözlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç olarak, pemfigusun hastaların hem genel hem de dermatolojik yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği ve hastaların yaklaşık yarısında psikiyatrik komorbidite bulunduğu görülmüştür. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, psikiyatrik komorbidite (anksiyete ve/veya depresyon) varlığının, pemfiguslu hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu görülmüş ve pemfigusun yaşam kalitesi ve duyu durumu üzerine olan etkisinin araştırılmasında KF-36, DYKİ ve HADÖ ölçeklerinin birlikte kullanılması etkin, güvenilir ve tutarlı bulunmuştur.

ABSTRACT

QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH PEMPHIGUS

According to the description of the World Health Organization (WHO), health is “a state of complete physical, psychological and social well-being, and not simply the absence of disease or infirmity.” The statement of “complete psychological and social well-being” refers to the concept of “Quality of life (QoL)” which is a complex and multidimensional structure that encompasses physical health, psychologic status, level of independence, personal and social relations, expectations, social status, cultural values, and religious beliefs.

The skin is the largest organ of the human body representing also the biggest part of one’s body image which constitutes an essential factor in the personality structure affecting both one’s internal mental, and external social life. Thus a healthy, normal, and good-looking skin is an important predictor factor for physical, psychological, and social well-being, or in other words for general life satisfaction. So it is not surprising that chronic dermatological diseases have an important negative impact on QoL and emotional status of the patients.

Pemphigus is a rare but serious and highly disabling chronic immunobullous disease of the skin and mucous membranes. Although the introduction of systemic corticosteroids for the treatment has dramatically changed this previously lethal disease into a treatable one, pemphigus still continues to destroy patients’s QoL and psychological well-being due to the unattractive and bothersome lesions, functional impairments, disease chronicity and the need for long term usage of immunosuppressive treatments that themselves have severe, even life-threatening side effects. To date there are only very few reports in the literature of studies focusing on the QoL issues of pemphigus, and unfortunately none of them was performed in our country. But QoL is known to be a dynamic structure showing differences among various cultures, and communities. So the purpose of our study was to investigate the impact of pemphigus not only on the general,

and dermatological QoL, but also on the emotional status of the Turkish pemphigus patients in comparison with healthy volunteers.

This prospective, single-center, case-controlled, clinical study was performed in the bullous diseases outpatient clinic in the department of Dermatology and Venereology of the İstanbul University, İstanbul Medical Faculty, between July 2009-July 2010. The study group included a total of 151 adult participants; 75 pemphigus patients (61 cases under follow-up, 14 new cases) and 76 healthy volunteers who meet the eligible criteria of the study. Three Turkish validated self-rated instruments including the “Medical Outcome Study 36-item Short-Form Questionnaire (SF-36)”, the “Dermatological Quality of Life Index (DLQI)”, and “HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)” were used in the study. SF-36, and HADS were completed by the whole participants whereas DLQI was only applied to the patient group. The data in hand was analyzed with the statistics program “NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) 2007&PASS 2008 *Statistical Software (Utah, USA)*” and discussed in the light of the literature.

The comparison of the mean SF-36 scores among the patient and control groups showed that patients’ all mean SF-36 (8 dimensions and 2 summary measures) scores were lower than those of healthy control subjects. The differences on the physical functioning, role-physical, bodily pain, vitality, social functioning, role-emotional, mental health, physical and mental component scores were found to be statistically significant ($p<0.01$). This finding frankly demonstrated that pemphigus has a negative impact on both general and dermatological QoL of the patients.

The mean total DLQI score of the patients with an active disease was 9.22 ± 6.45 . Regarding to patients’ dermatological QoL, skin symptomatology including itching, pain and burning (1.44 ± 1.55) was found to be the most predictor factor whereas working life (0.69 ± 1.03) was detected as the most disturbed area due to pemphigus.

The most striking patient-related factors affecting QoL were described as being female, >50 aged, low-educated, married, non-smoker, and unemployed ($p<0.05$). In addition to that PV subgroup, a disease duration of ≤ 2 years, clinically, immunologically and therapeutically active disease and the presence of comorbidities ($p<0.05$) were detected as the disease-related factors causing a reduction of the patients’ QoL.

With regard to psychiatric comorbidities, the prevalence of anxiety was found to be 25.3% (n=19/75) in patients, and 5.3% (n=4/76) in control subjects whereas depression was detected in 50.7% (38/75) of the patients, and in 22.4% (17/76) of control subjects. These higher values of the patient group showed statistically high ($p=0.001$) significance ($p<0.05$).

Pemphigus was found to cause more anxiety and depression in patients being female, >50 aged, low-educated, married, unemployed and having PV subgroup, a disease duration of ≤ 2 years, clinically, immunologically and therapeutically active disease and coexisting morbidities ($p<0.05$).

In conclusion, our study described a strong impact of pemphigus on the Turkish patients' both general and dermatological QoL. In addition to that, at least one psychiatric comorbidity was detected in 50.7% of the patients. As a result of statistical analysis, the presence of psychiatric comorbidity (anxiety and/or depression) was shown to be a factor further decreasing the QoL in pemphigus. Finally, our study showed that combined usage of SF-36, DLQI, and HADS was effective, reliable and statistically consistent in the assessment of the QoL, and emotional status of the patients.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanın en büyük organı olan deri, sahip olduğu fizyolojik görevlerinin ötesinde, psikososyal açıdan da çok önemli bir role sahiptir. Kişinin dış görünüşünün büyük bir parçası olduğu için, fiziksel görünümün ve beden deneyiminin öznel ve çevresel bir temsili olan “beden imajı” kavramının en önemli bileşenidir. Bir başka deyişle deri, kişinin kendisi ve çevresi tarafından algılanış biçimini etkileyen ana figürdür; bu yüzden özsaygı ve özgüven gibi benlik kavramlarının gelişiminde ve çevreyle ilişkilerin yürütülmesinde belirleyici bir rol oynar (1). Dolayısıyla, derinin sağlıklı ve normal görünümde olması, günümüzde artık sadece fiziksel iyilik hali için değil; bireyin ruhsal açıdan da kendisini iyi hissederek, sağlıklı sosyal ilişkiler geliştirebilmesi için de en önemli gerekliliklerden biri olarak kabul edilmektedir (2, 3). Bu nedenle, deri hastalıklarının genellikle hayati tehlike taşımamalarına rağmen, kişinin günlük aktivitelerini, kişisel ilişkilerini, aile/iş/sosyal hayatını ve duygu durumunu, kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi sistemik hastalıklara benzer oranda etkilemeleri şaşırtıcı değildir (4).

Deri hastalıklarının bir kısmının kronik ve kür sağlanamayan hastalıklar olması, “yaşam kalitesi” kavramının, dermatolojik açıdan önemini daha da arttırmaktadır. Dermatolojide hastaya yaklaşım, hastalığın sadece klinik boyutuyla sınırlı kalmamalı; hastalığın hasta tarafından ne şekilde algılandığı, hastanın yaşam kalitesinin ve duygu durumunun ne şekilde etkilendiği de mutlaka göz önüne alınmalıdır. Gerçek anlamda bir hasta memnuniyeti ve tedavi başarısı sağlamak, ancak böyle çok boyutlu bir tanı ve tedavi yaklaşımıyla mümkündür. Bu bilinçle, son yıllarda dermatolojide yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik yöntemlere duyulan ilgi artmış ve hem genel dermatolojiye, hem de dermatolojik hastalıklara özgü olan bir çok ölçek geliştirilmiştir (5-13).

Pemfigus, nadir görülen, deri ve/veya mukozaları etkileyerek şiddetli seyredebilen, dokuya özgü otoimmün büllü bir hastalık grubudur. Etyopatogenezinde, keratinosit yüzeylerine karşı oluşmuş olan otoantikörlerin, desmogleine bağlı hücre adhezyonunu bozması yatmaktadır. Pemfigus grubu hastalıklarda klinik tablo oldukça geniş bir yelpazede görülebilse de esas olarak deri ve/veya mukozalarda yerleşen, basıya dayanıksız, ince tavanlı gevşek büller ve bu büllerin kolayca yırtılmasıyla ortaya çıkan erozyonlar ile karakterizedir. Tanı, bu klinik bulgulara ek olarak, histopatolojik incelemede intraepidermal ayrışmanın saptanması ve immunfloresan yöntemlerle intraepidermal interselüler immunreaktan birikiminin gösterilmesi ile konulur. Pemfigus grubu hastalıklar, intraepidermal ayrışmanın

seviyesine göre yüzeysel (üst intraepidermal ayrışma) ve derin (suprabazal ayrışma) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Pemfigus foliaceus (PF) ile pemfigus eritematozus (PE) yüzeysel; pemfigus vulgaris (PV) ile pemfigus vejetans (PVeg) ise derin grubun en sık görülen tipleridir (14-19).

Sistemik kortikosteroidlerin ve diğer immunsupresif ilaçların tedavide kullanılmaya başlanması ile daha önceleri ölümcül bir hastalık olarak kabul edilen pemfigus, artık büyük oranda tedavi edilebilen bir hastalık haline gelmiştir. Bununla birlikte, pemfigus halen kronik bir hastalık olma özelliğini korumaktadır; remisyonlar ve alevlenmelerle giden, önceden tahmin edilemeyen dalgalı bir seyir gösterir. Bu nedenle pemfigusta uzun dönem remisyon sağlamak, genellikle uzun süreli bir immunsupresif tedaviyle mümkün olmaktadır. Ancak pemfigus tedavisi iki ucu keskin bir bıçağa benzer; bir taraftan hayat kurtarıırken, diğer yandan da çok ciddi yan etkilere sahiptir (20).

Pemfigus, dış görünüşte olumsuzluklara ve fonksiyonel sorunlara yol açması yanında, ciddi yan etkilere sahip, uzun-dönem tedavilere ihtiyaç duyan ve yaşam boyu süren kronik bir hastalık olması nedeniyle, etkilenen hastalar için önemli bir morbidite hatta nadir de olsa bir mortalite nedeni olabilmektedir. Yabancı literatürde, pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin araştırıldığı az sayıda klinik çalışma mevcut olmakla birlikte, hepsinde hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği bulunmuş; depresyon ve anksiyete gibi duygu durumu bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (21-24). Literatür taramamız sırasında ülkemizde bu yönde yapılmış olan bir klinik çalışmaya ise rastlanmamıştır. Oysa ki yaşam kalitesi, sağlık dışında pek çok boyutu olan, kültürel, sosyal ve çevresel kavramlarla iç içe geçmiş, subjektif bir değerlendirmedir (7). Bu açıdan bakıldığında, toplumlar arasında değişkenlik gösterebilen, dinamik bir kavram olarak kabul edilen yaşam kalitesinin, her toplumun kendi bireyleri tarafından değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde bu konuda yapılacak olan klinik çalışmalar, Türk hastalarda pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisini göz önüne sererek, yol açtığı duygu durumu bozukluklarının açıklığa kavuşmasını sağlayacak ve etkilenen hastaların erken dönemde tanınarak, en uygun ve tatmin edici tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Bu noktadan hareketle çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniği'ne kayıtlı olan pemfigus hastalarında, pemfigusun hem yaşam kalitesi üzerine olan etkisini, hem de anksiyete ve depresyon gibi duygu durumu bozukluklarına yol açıp açmadığını, sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubu ile karşılaştırarak, literatür verileri ışığında değerlendirmeyi amaçlamıştır.

2. PEMFIGUS İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Pemfigus terimi, yunanca bül veya baloncuk anlamına gelen “*pemphix*” kelimesinden kaynaklanmaktadır. Pemfigus grubu hastalıklar, histopatolojik olarak akantoliz ile karakterize olan, deri ve/veya mukozalarda intraepitelyal bül ve erozyonların varlığı ile seyreden, önemli derecede morbiditeye hatta mortaliteye neden olabilen, antikor aracılı bir grup kronik otoimmün büllü hastalığı temsil etmektedir (14-19).

2.2. TARİHÇE

Pemfigusun ilk kez bir hastalık olarak tanımlanması, 1791 yılında *Wichman* tarafından gerçekleştirilmiştir. O tarihten günümüze kadar geçen zaman içinde, klasik tipi olan PV dışında, diğer alt tiplerinin de varlığı ortaya çıkmıştır. Pemfigus foliaceus (PF) 1844’de *Cazenave*, pemfigus vejetans (PVeg) 1876’da *Neumann* ve 1898’de *Hallopeau*, pemfigus eritematozus (PE) 1926’da *Senear ve Usher*, endemik PF olan fogo selvagem (FS) 1940’da *Vieira*, pemfigus herpetiformis (PH) 1975’de *Jablonska ve ark.*, IgA pemfigusu (IgAP) 1982’de *Wallach ve ark.* ve en son olarak da paraneoplastik pemfigus (PNP) 1990’da *Anhalt ve ark.* tarafından tanımlanmıştır (18).

Karakteristik histolojik bulgusu olan akantolizin *Civatte* tarafından 1943 yılında tanımlanması, pemfigusun subepidermal büllü hastalıklardan ayırt edilmesini sağlayan önemli bir buluştur. Nitekim bu gelişmeden 10 yıl sonra, büllöz pemfigoidin (BP), histopatolojik özellikleri, klinik bulguları ve doğal seyri ile PV’den tamamen farklı bir hastalık olduğu, *Lever* tarafından ifade edilmiştir (19, 25). *Beutner ve Jordon* tarafından 1964’te, PV’li hastaların serumlarında keratinosit yüzey antijenlerine karşı oluşmuş olan dolaşan otoantikorların gösterilmesi, pemfigus etyopatogenezinin aydınlatılmasında bir çıkır açmıştır (26). Buna ek olarak, pemfiguslu hastaların derisinde, epidermal keratinositlerin yüzeyindeki invivo IgG birikiminin gösterilmesi ile PV’in, deri ve mukozaya özgü otoimmün bir hastalık olduğu ortaya çıkmıştır. Pemfigusun etyopatogenezi hakkındaki buluşlar 1980 ile 1990 yılları arasında da devam etmiş; pemfigus otoantikorlarının doku kültüründe ve sıçanlarda bül oluşturduğu gösterilerek, patojenik rolleri kanıtlanmış (27, 28) ve pemfigustaki hedef antijenler immunkimyasal yöntemlerle (immunpresipitasyon ve immunblot gibi)

belirlenmiştir (29). 1990 başlarında, PV IgG'sinin cDNA'sının izole edilmesi ile PV antijeninin, çok katlı yassı epitelde hücreler arası bağlanmayı sağlayan desmozomlarda bulunan, kalsiyum (Ca^{++}) bağımlı „cadherin *supergene*” ailesinden desmoglein 3 (Dsg 3) olduğu saptanarak pemfigusun “*anti-cadherin*” otoimmün bir hastalık olduğu ortaya konulmuştur (30). 1997 yılında Ishii ve ark. tarafından “*enzyme-linked immunosorbent assay*” (ELİSA) testi kullanılarak Dsg1'e ve Dsg3'e karşı oluşmuş olan otoantikörlerin gösterilmesi ile pemfigus tanısının konulmasında, PV ile PF'un ayırt edilmesinde ve hastalık aktivitesinin izlenmesinde büyük önem taşıyan bir yöntem kazanılmıştır (31).

2.3. PEMFİGUS GRUBU HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Pemfigus grubu hastalıklar, intraepidermal ayrışmanın düzeyine göre “derin” ve “yüzeyel” formlar olmak üzere, başlıca iki ana grupta sınıflandırılmaktadırlar. Ayrışma, granüler tabakada ve subkorneal düzeyde olduğunda “yüzeyel” olarak tanımlanmaktadır; PF, ilaçla indüklenen PF, FS ve PE yüzeyel pemfigus formlarıdır. Ayrışma, suprabazal düzeyde olduğunda ise “derin” olarak kabul edilmektedir; PV, ilaçla indüklenen PV ve PVeg derin pemfigus formlarıdır. Öte yandan, PV de kendi içinde, serumda dolaşan otoantikörlerin tipine göre değişen ve birbirinden farklı klinik özelliklere sahip olan iki alt gruba ayrılır. Ağırlıklı olarak mukozal lezyonlarla seyreden “mukozal baskın tip” PV'de anti-Dsg3 IgG otoantikörleri; mukozal lezyonlara, yaygın deri lezyonlarının eşlik ettiği “mukokutanöz tip” PV'de ise hem anti-Dsg3 hem de anti-Dsg1 IgG otoantikörleri bir arada bulunur (15-19).

1970'li yıllardan itibaren, pemfigus grubu hastalıklara, yukarıda anlatılan klasik formların dışında kalan, üç yeni pemfigus varyantı daha eklenmiştir. “Nadir formlar” olarak adlandırılan bu son grupta, PH, IgAP ve PNP yer almaktadır (32).

Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Pemfigus Grubu Hastalıkların Sınıflandırılması

Derin Formlar • Pemfigus Vulgaris (PV) ❖ Mukozal Baskın Tip ❖ Mukokutanöz Tip • İlaç ile İndüklenen Pemfigus Vulgaris • Pemfigus Vegetans (PVeg) ❖ <i>Neumann</i> Tipi ❖ <i>Hallopeau</i> Tipi
Yüzeyel Formlar • Pemfigus Foliaseus (PF) • Fogo Selvagem (FS, Endemik Pemfigus Foliaseus) • İlaç ile İndüklenen Pemfigus Foliaseus • Pemfigus Eritematozus (PE, <i>Senear-Usher</i> Hastalığı)
Nadir Formlar • Pemfigus Herpetiformis (PH) • IgA Pemfigusu (IgAP) ❖ Subkorneal Püstüler Dermatoz Tipi ❖ İntraepidermal Nötrofilik Tip • Paraneoplastik Pemfigus (PNP)

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Pemfigus, dünyanın her yerinde, tüm ırklarda ve etnik gruplarda görülebilen bir hastalık olup yapılan çalışmalarda insidansı 0.076-3.2/100 000 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, pemfigusun görülme sıklığı, coğrafi ve etnik açıdan önemli farklılıklar gösterir. Avrupa ülkelerinden Finlandiya’da 0.076/100 000, Almanya’da 0.098/100 000; Akdeniz ülkelerinden İtalya’da 0.25/100 000, Fransa’da 0.17/100 000, Tunus’ta 0.67/100 000, Yunanistan’da 0.93/100 000, Bulgaristan’da 0.47/100 000 ve Suudi Arabistan’da 0.16/100.000 oranında görülmektedir (33-40). Pemfigusun en fazla rastlandığı etnik grup Askenazi yahudileridir (41); 20 yaşın üzerindeki yahudi toplumunda 3.2/100 000 gibi oldukça yüksek bir insidansta bildirilmiştir (42).

Ülkemizde pemfigus insidansı, Akdeniz Bölgesi'nde 0.24/100 000 olarak bulunmakla birlikte, bu oran 20 yaşın üzerindeki bireylerde daha yükselerek, 0.40/100 000'a kadar çıkmaktadır (42). Türkiye'de yapılan çalışmalarda PV, Akdeniz Bölgesi'nde %83.1; Diyarbakır ilinde ise %88.5 oranında saptanarak, ülkemizde en sık görülen pemfigus alt tipi olarak belirlenmiştir (42, 43). Literatüre bakıldığında, Finlandiya, Mali, Tunus, Güney Afrika ve Brezilya dışındaki ülkelerde de, ülkemizdekine benzer şekilde, en sık görülen pemfigus alt tipi PV'tir (35, 36, 40, 42-44). İstisna oluşturan bu ülkelerden, Tunus, Mali ve Güney Afrika'da PF (37, 45-47); Finlandiya'da PE; Brezilya'da ise FS, en sık rastlanan pemfigus alt tipleridir (33, 48).

Pemfigus genellikle cinsiyet ayrımı gözetmeyen bir hastalık olsa da; bazı coğrafyalarda belirgin bir kadın hakimiyetine rastlanması dikkat çekicidir. Mali'de ve Tunus'ta rastlanan pemfiguslu olgularda kadınların oranı, erkeklerin yaklaşık 4 katı olarak bildirilmiştir (37, 46). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise hafif bir kadın hakimiyetinden söz edilebilir; kadın hastaların erkek hastalara oranı (K/E), Akdeniz Bölgesi'nde 1.35/1; Diyarbakır yöresinde ise 2/1 olarak tespit edilmiştir (42, 43).

Pemfigus, genellikle 40-60 yaş arasında ortaya çıkan bir "orta yaş" hastalığıdır. Ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, hastaların yaş aralığı 40-50 yaş; yaş ortalaması ise 43 olarak bulunmuştur (42). Ancak, bu durumun istisnaları da vardır; nadiren de olsa çocukluk çağında, adölesan veya geriatric dönemde başlangıç gösteren pemfigus olguları bildirilmiştir (15, 32). Güney Amerika, Tunus ve Brezilya'da endemik olan FS ise özellikle çocukları ve genç erişkinleri etkilemektedir (50, 51).

2.5. ETYOLOJİ

Pemfigusun etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da; hastalığın ortaya çıkışında çeşitli faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. PV'li hasta serumlarında keratinosit yüzeylerine karşı oluşmuş olan dolaşan otoantikorların, 1964 yılında *Beutner ve Jordon* (26) tarafından gösterilmesi ile başlayan süreç, pemfiguslu deride in vivo IgG birikiminin saptanması, pemfigus otoantikorlarının patojenik olduğunun kanıtlanması (27, 28), pemfigustaki hedef antijenlerin immunhistokimyasal yöntemlerle gösterilmesi (29) ve pemfigus antijeninin cDNA'sının izole edilmesi (30) gibi önemli gelişmelerle günümüze kadar gelmiştir. Tüm bu buluşlar ışığında, günümüzde artık pemfigusun, "*anti-cadherin*" bir otoimmün hastalık olduğu gayet iyi bilinen bir gerçektir (16).

Otoimmün hastalıklar, organizmanın kendi antijenlerine olan toleransının (self-tolerans) kaybı sonucunda ortaya çıkan bir hastalık grubudur. Bu self-tolerans kaybı, otoantijenleri yabancı antijenler gibi tanıyarak, doku hasarına yol açan reaktif T-lenfositlerin oluşmasıyla sonuçlanır. Günümüzde bu otoimmün sürece, poligenik ve multifaktöryel, kompleks bir etyopatogenezin yol açtığı düşünülmektedir (52).

Pemfigusun genetik boyutunu araştıran pek çok epidemiyolojik çalışmada, çeşitli insan lökosit antijeni (HLA) allelleriyle birliktelik saptanmıştır (53-62). Bu bulgular, pemfigus etyopatogenezinde genetik bir zemine işaret etse de, hangi endojen ve/veya ekzojen faktörlerin tetiği çekerek, pemfigus gelişimini başlattığı, günümüzde halen bilinmezliğini korumaktadır (63, 64).

Görüldüğü gibi, pemfigus etyopatogenezi oldukça kompleks bir konudur. Bu konudaki çalışmalar devam ettikçe, karanlıkta kalan noktalar da gün ışığına çıkacak ve hastalığın etyopatogenezinin belki bir gün tam olarak anlaşılabilmesi mümkün olacaktır. Ancak bugün gelinen noktada mevcut verilere dayanarak pemfigusun, genetik yatkınlık zemininde, henüz tam olarak tanımlanamamış bir ya da birden fazla endojen ve/veya ekzojen faktörle tetiklenerek ortaya çıkan, multifaktöryel, otoimmün bir hastalık olduğu söylenebilir.

2.5.1. Genetik Yatkınlık

Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıyarak, ayırt edebilmesi için gerekli olan doku uygunluk antijenlerini kodlayan gen bölgesi, “Majör Histokompatibilite Kompleksi, *Major Histocompatibility Complex, MHC*” olarak adlandırılır. Bu bölgenin insandaki karşılığı ilk kez akyuvarlarda gösterilmiş olduğu için, “İnsan Lökosit Antijenleri, *Human Leucocyte Antigens, HLA*” olarak adlandırılır ve 6. Kromozomun kısa kolu üzerinde sentromere yakın bir bölgede yerleşim gösteren ardışık bir DNA alanıdır (6p 21.3). HLA antijenleri, insanda MHC gen bölgesinden eksprese edilen glikoprotein yapısına sahip moleküller olup yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre, MHC sınıf I (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G), MHC sınıf II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-DO, HLA-DN antijenleri) ve MHC sınıf III (properdin faktör B, C2, C4A, C4B, TNF- α , steroid-21 hidroksilaz A ve B) antijenleri olmak üzere, 3 gruba ayrılır. Sınıf I antijenler, vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerde bulunurken; sınıf II antijenler, monositler, aktifleşmiş T- ve B-lenfositleri ile Langerhans ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunarak, immün yanıtın makrofaj-lenfosit etkileşimi basamağında önemli rol oynarlar (65, 66).

Otoimmün hastalıklardaki genetik yatkınlığın göstergesi olan HLA genleri ile pemfigus arasındaki ilişkiyi belirlemek için dünyanın pek çok yerinde, farklı etnik gruplarda birçok epidemiyolojik çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda HLA-A10, HLA-B35, HLA-DR4, HLA-DR14, HLA-DQ1 ve HLA-DQ3 allellerine pemfigus hastalarında daha sık rastlandığı gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, HLA genlerinin pemfigus patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir (53-58, 66).

Çeşitli etnik gruplara mensup olan PV'li hastalarda yapılan çalışmalarda, yahudilerde HLA-DRβ1*0402 ve HLA-DQβ1*0302 haplotipleri; Avrupa'lı beyazlarda ve Japonlarda ise HLA-DR14, HLA-DR6 ve HLA-DQβ1*0503 haplotipleri yüksek oranda saptanmıştır (55-57). Pakistan'lı hastalarda da, otoantikor yanıtının HLA-DRB1*1404, HLA-DQA1*0101 ve HLA-DQB1*0503 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (67). Yapılan çalışmalarda, HLA-DQ (A1*0101 ve β1*0503), HLA-DR4/DQ8 ve HLA-DR6/DQ5 haplotiplerinin, PV gelişimi açısından genetik yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir (58-61, 67, 68). Ailesel pemfigus olguları da bildirilmiştir (69-76).

Ülkemizde yapılan ve pemfigus ile HLA genleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan birinde, pemfiguslu hastalarda, HLA-A26, HLA-A28, HLA-B44 ve HLA-DR14 antijenlerinde artma; HLA-A30, HLA-A32, HLA-B35 ve HLA-DR16 antijenlerinde ise azalma olduğu saptanmıştır (54). Azizlerli ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise sınıf I MHC antijenleri açısından pemfiguslu hastalarla, sağlıklı toplum arasında bir fark bulunmadığı; ancak pemfiguslu hastalarda HLA-DR3 haplotipine anlamlı düzeyde sık rastlandığı gösterilmiştir (60).

İlaç ile indüklenen pemfigusla, bazı HLA-DR moleküllerinin (HLA-DRβ1*0402 ve HLA-DRβ1*1401) ilişkili olduğu düşünülmektedir (77).

FS'li hastalarda yapılan çalışmalarda da, bazı HLA-DR moleküllerinin (HLA-DRβ1*0101, HLA-DRβ1*0102, HLA-DRβ1*0404 ve HLA-DRβ1*1406) hastalığın patogenezinde rol oynadığı; HLA-DQw2 allelinin ise hastalığı önleyici özelliğe sahip olduğu bulunmuştur (61, 62, 78).

Özetlenecek olursa, pemfigusun özellikle Askenazi yahudileri gibi bazı etnik gruplarda sık görülmesi, ailesel olgulara rastlanması, pemfiguslu hastaların birinci derece sağlıklı akrabalarında pemfigus otoantikorlarının gösterilmesi ve bazı HLA genleriyle birliktelik saptanması, pemfigus etyopatogenezinde genetik bir zeminin bulunduğu işaret etmektedir.

2.5.2. Endojen ve Ekzojen Faktörler

Pemfigus etyolojisinde suçlanan bu tetikleyici faktörler arasında, başta çeşitli ilaçlar olmak üzere, maligniteler, hormonlar, enfeksiyonlar, pestisidler, fiziksel ajanlar, yiyecekler, kontakt dermatit ve duygusal stres yer almaktadır (79, 80).

- 1. İlaçlar:** Pemfigusun ortaya çıkmasını tetikleyen ilaçlar arasında, tiyol ve non-tiyol ilaçlar en sık suçlananlardır. Tiyol ilaçlar arasında penisilamin, kaptopril, tiyopronin, busilamin, piritinol, altın, 5-tiopiridoksin, tiamazol, merkaptopropionilglisin gibi sülfidril veya disülfid bağı içerenler ile penisilin ve türevleri, sefalosporinler ve piroksikam gibi maskelenmiş tiyoller bulunmaktadır. Non-tiyol ilaçlar arasında ise pirazolon türevleri, kaptopril dışındaki ACE (*Angiotensin-converting Enzyme*) inhibitörleri, interlökin-2 ve α -interferon gibi immunmodulatorler ile rifampisin, levadopa, aspirin, eroin, propranolol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), nifedipin, glibenklamid ve kandesartan gibi ilaçlar yer almaktadır (14, 80-83).
- 2. Maligniteler:** Non-Hodgkin lenfoma (NHL), kronik lenfositik lösemi (KLL), Castleman hastalığı, Waldenstrom makroglobulinemisi gibi lenfoproliferatif hastalıklar ile sarkom, karsinom (akciğer ve hepatoselüler karsinom), timoma gibi solid organ neoplazileri, PNP ile en sık birlikte görülen malignitelerdir (80, 84-87).
- 3. Hormonlar:** Gebelik ile başlayan ya da alevlenen pemfigus olgularının tanımlanması yanında, pemfiguslu kadınlarda oral kontraseptif kullanımının daha sık olduğunun da bildirilmesi, pemfigusta hormonal etyolojiye işaret etmektedir (63, 80, 88-91).
- 4. Enfeksiyonlar:** Pemfigus tedavisinde immunsupresif ilaçların sık kullanılması nedeniyle, pemfigus seyrinde enfeksiyonlar sık görülmektedir. Başta HSV tip1 ve tip2 olmak üzere EBV, HHV 6-8, influenza ve *S.aureus* gibi viral ve bakteriyel enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır. Enfeksiyonlar, pemfigusun ortaya çıkışını tetiklemekten ziyade, pemfigus seyrinde görülen aktivasyonların en önemli nedenlerinden biri olma özelliğini taşımaktadırlar (80, 92-94).
- 5. Pestisidler:** Pemfigus hastalarında normal topluma göre daha sık organoklorid, organofosfat ve yeni jenerasyon pestisid maruziyetine rastlandığı, bir çok çalışmada gösterilmiştir (63, 80, 87, 95).
- 6. Fiziksel Ajanlar:** Ultraviyole ve iyonize radyasyon, termal yanık, cerrahi girişimler ve kozmetik uygulamalar gibi fiziksel uyarılar, genetik yatkınlığı olan kişilerde pemfigusu tetikleyebilmektedirler (80, 96).

7. **Yiyecekler:** Pemfigus etyolojisinde suçlanan gıdalar arasında, tiyol alyum grubu içeren sebzeler (soğan, sarmısak, pırasa ve mantar), izotiyosiyanat içeren gıdalar (hardal, kırmızı turp, karnabahar ve brokoli), katkı maddesi içeren fenolik bileşikler ile fenol ve tannik asit içeren gıdalar (karabiber, kırmızıbiber, çay, kırmızı şarap, kiraz ve böğürtlen) yer almaktadır (80, 97).
8. **Kontakt Dermatit:** Çeşitli metallere/kimyasal maddelere maruziyet ve mesleki temas ile tetiklenen pemfigus olguları bildirilmiştir (80).
9. **Duygusal Stres:** Duygusal stresin, pemfigusun ortaya çıkışında ya da alevlenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir (80, 83, 98-100).

2.6. PATOGENEZ

2.6.1. Patojen Otoantikorlar

Pemfigus patogenezinin en önemli yapıtaşı, keratinosit yüzeylerine karşı oluşmuş olan IgG tipi otoantikorlardır. Serumda dolaşan bu otoantikorlar, keratinositler arasındaki adhezyonu bozarak akantoliz yoluyla bül oluştururlar. Antikor yanıtının subtipinin, otoantikorların klinik hastalığa yol açıp açmayacağını belirlediği düşünülmektedir. Pemfigusta poliklonal olan antikor üretimi, hastalığın inaktif dönemlerinde IgG1, aktif dönemlerinde ise IgG4 baskın olacak şekilde, en sık IgG tipindedir. Dsg3'e karşı gelişmiş olan IgG1 otoantikorları, pemfigusu olan ve olmayanlarda eşit miktarda saptanırken; IgG4 otoantikorları hemen her zaman yalnızca aktif PV'li hastaların serumlarında bulunmaktadır. Patojenik IgG4 otoantikorlarının üretimini, tetikleyici faktör veya faktörler varlığında, genetik bir yatkınlığın belirlediği düşünülmektedir. IgG1 ve IgG4 otoantikorlarının patojenik aktiviteleri arasındaki bu büyük fark, hedef antijenin farklı epitoplarına karşı gelişmiş olmaları ile açıklanmaya çalışılmıştır (14, 15). Pemfiguslu hastalarda IgG tipindeki otoantikora ek olarak, kompleman-3 (C₃) başta olmak üzere, IgM, IgA ve fibrinojen de saptanabilmektedir (14-19, 26, 27, 101).

Pemfigusun aktif dönemlerinde hastaların en az %80'inde serumda dolaşan otoantikora rastlanması, pemfiguslu annelerin bebeğinde plasentadan geçen maternal IgG'lerin, antikorların katabolize olmasıyla gerileyen geçici bir hastalık tablosu oluşturması, pemfiguslu hastaların serumlarından elde edilen IgG fraksiyonlarının insan deri doku kültürlerine eklenince, kompleman ve inflamatuvar hücre yokluğunda dahi bül oluşturması, hasta IgG'lerinin neonatal farelere transferinin bül oluşumuna yol açması ve remisyon

dönemindeki PV'li hastaların IgG otoantikorlarının neonatal farelere verilmesi ile akantolizin görülmemesi, pemfigus otoantikorlarının patojenik olduğunu kanıtlayan önemli bulgulardır (14-19, 28, 29, 101-103).

Klasik tip pemfigus ile PNP arasındaki en önemli farklardan biri, PNP'un direkt ve indirekt immunfloresan boyanma özelliğidir. PNP'da, perilezyonel deride IgG ve C3 ile hem interselüler alanda, hem de bazal membranda birikim görülür. Ayrıca, klasik tip pemfigusta patojen otoantikorlar sadece çok katlı yassı epitele bağlanırken, PNP'da, mesane epiteli gibi tek veya çok katlı değişken epitele de bağlanma özelliği gösterirler (101).

2.6.2. Antijenler

Çok katlı yassı epitelde keratinositler arasındaki bağlantıyı sağlayan desmozomlar, pemfigusun da dahil olduğu tüm intraepidermal otoimmün büllü hastalıklarda oluşan otoantikorların ana hedefidir. Pemfigus antijenlerinin immunkimyasal yapısı keratinosit kültürlerinden elde edilen örnekler üzerinde yapılan immunpresipitasyon ve immunblot incelemeler ile belirlenmiş ve PV antijeninin 130-kDa'luk bir transmembran glikoprotein olan Dsg3; PF antijeninin ise 160-kDa'luk bir transmembran glikoprotein olan Dsg1 olduğu ortaya konulmuştur (29, 101, 104, 105). *Korman ve ark.* 85-kDa ağırlığında olan plakoglobin de hedef antijenik komplekste yer aldığını ancak, patojen otoantikorların bu intraselüler antijenik yapıya direkt olarak bağlanmadığını göstermişlerdir (106). PNP'da saptanan antijenik yapılar arasında, desmoplakin 1 (250-kDa), desmoplakin 2 (210-kDa), BP antijeni 1 (230-kDa), envoplakin (210-kDa), periplakin (190-kDa) ve 170-kDa'luk, henüz tanımlanmamış olan bir transmembranöz hücre yüzey proteini yer almaktadır. Ayrıca plektin (500-kDa), Dsg3 ve Dsg1 de, PNP'un hedef antijenleri arasında bulunmaktadır (16-19, 32, 107, 108). IgAP'nun antijenleri ise Dsg1, Dsg3 ve 115-kDa'luk desmokolin 1 (dscl 1) olarak belirlenmiştir (16-19, 32).

cDNA klonlaması ile pemfigus antijenlerinin, desmozomlarda bulunan "*cadherin supergene*" ailesinden oldukları bulunmuş ve böylece pemfigusun "*anti- cadherin*" otoimmün bir hastalık olduğu ortaya konulmuştur (30, 101, 109).

"*Cadherin supergene*" ailesi, 18. kromozom tarafından kodlanan ve doku bütünlüğünün sağlanmasında rol oynayan, Ca^{++} bağımlısı hücre adhezyon moleküllerinden meydana gelir. Klasik (E, P ve N-cadherinler) ve desmozomal cadherinler (Dsg'ler ve dscl'ler) olmak üzere iki alt tipi mevcuttur. Desmozomal cadherinler, birbirini izleyen aminoasit tekrarlarından oluşur ve ekstraselüler zincirleri ile Ca^{++} bağlarlar. Plak proteinleri

(plakoglobinler) ile birlikte oluşturdıkları sitoplazmik zincirler sayesinde, güçlü bir hücre adhezyonu meydana gelir ve hücrel morfolojik değişiklikler oluşur. Bir uçları ile fermuar dişleri gibi birbirlerine yapışırken; diğer uçları ile de hücrelere bağlanırlar (14-19, 101-106, 109-111).

Epitel hücrelerini birbirine bağlayan bağlantı birimleri, “yapışkan bileşke” ve “desmozomlar” olmak üzere iki tiptir. Hızlı, ancak zayıf bir hücre bağlantısı sağlayan “yapışkan bileşke”, klasik cadherinler, sitoplazmik komponentler ve aktin mikrofilyamentlerinden oluşur. Öte yandan desmozomlarda, keratine benzer filamyentler, desmozomal cadherinler (Dsg, dscl), Armadillo ailesi üyeleri (plakoglobin, plakofilin) ve plakinler (plektin, desmoplakin, envoplakin, periplakin) bulunur. Desmozom, komşu iki keratinosit plazma membranının birbirine tutunduğu disk benzeri bir yapı (desmoglea) ve keratin ara filamyentlerinin bağlandığı sitoplazmik bir tutunma plağından (desmozomal plak) meydana gelir (14-19, 101-106, 109-111).

Desmoglea, desmozomal cadherinler olarak bilinen Dsg’ler ve dscl’ler tarafından biçimlendirilir. Dsg’ler, ekstraselüler zincirlerinde 5 cadherin tekrarı yaparlar; tek 29±1 aminoasit, intrasitoplazmik zincirde kalır. Dsg’lerin dört (Dsg1-4) alt tipi tanımlanmıştır; Dsg1 ve Dsg3 çok katlı yassı epitelde bül oluşun yerlerde; Dsg2 tek katlı epitelde ve miyokarda eksprese edilirken; 2003’te tanımlanan Dsg4, kıl folikülünün gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (14-19, 101-106, 109-115). Dscl’lerin ise dscl1, dscl2 ve dscl3 olmak üzere, şimdiye kadar tanımlanan 3 alt tipi mevcuttur (14-19, 101-106, 109-111).

Desmozomal plağı, Armadillo ailesine üye proteinler (plakoglobin ve plakofilin) ile plakinler oluşturmaktadır. Plakoglobin ve plakofilin, β -katenin ile birlikte nükleer ve junctional proteinler ailesine üye olup hücrel adhezyonu ve proliferasyonu düzenleyip, birleştirici molekül olarak iş görürler. Plakin ailesine mensup olan desmoplakinler, hücrenin desmozomlardaki yapışma yerine bağlanmasından sorumludur. Plakin ailesi ile birlikte bu aracı filamyentler, 230-kDa’luk BP antijenini, 500-kDa’luk plektini, 210-kDa’luk envoplakini ve 190-kDa’luk periplakini içerirler (14-19, 101-106, 109-111).

Pemfigus patogeneğinde en önemli rolü oynayan antijenlerin, deri ve mukozalardaki hücre adhezyonundan primer sorumlu proteinler olan desmozomal cadherinler grubundan Dsg1 ve Dsg3 olduğu, şüphe götürmez bir gerçektir. Bu grubun diğer üyeleri olan dscl’ler ile yakın zamanda tanımlanan Dsg4 antijeninin ve keratinosit yüzeyinde bulunan kolinerjik reseptörlerin (9 -nikotinik asetilkolin reseptörleri ve pemphaxin) ise pemfigus patogeneindeki rolleri, henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (111-113, 116).

2.6.3. Bül Lokalizasyonunda Desmoglein Kompansasyon Teorisi

Pemfigusun fizyopatolojisi, otoantikörlerin Dsg'lerin yapışma fonksiyonunu bozmasıyla, keratinositler arasındaki adhezyonun kaybolması sonucu bül oluşumu şeklinde açıklanabilir de; kliniği oldukça geniş bir spektruma sahiptir. Oral lezyonlar PF'ta sık rastlanan bir bulgu değilken; PV'li hastaların çoğunda görülmektedir. Ayrıca, PV'in kendisi de içinde, farklı klinik görünümlere sahip iki alt tipi barındırır. Mukozal dominant tip PV, baskın olarak mukozal tutulumla giden tipidir; daha şiddetli olan mukokutanöz tip PV'de ise mukozal tutulumu ek olarak yaygın kutanöz lezyonlar görülür. PF'ta sadece anti-Dsg1; mukozal dominant tip PV'de sadece anti-Dsg3; mukokutanöz tip PV'de ise hem anti-Dsg1 hem de anti-Dsg3 otoantikörleri bulunmaktadır (16).

Pemfigus kliniğinin değişik şekillerde görülebilmesi, pemfigusta hedef antijenler olan Dsg'lerin, mukozalarda ve epidermal tabakalarda farklı yoğunlukta sentezlenmesi ile açıklanabilir. Deride, Dsg1 bütün epidermiste eksprese edilse de, yüzeysel tabakalarda daha yoğundur; oysa ki Dsg3, epidermisin alt kısmı olan bazal ve parabazal tabakalarında eksprese edilir (16, 117). Mukozalarda ise her iki antijen de tüm tabakalarda eksprese edilir; ancak Dsg1, Dsg3'e göre daha alt tabakalarda bulunur. *Shirakata ve ark.* tarafından otoantikörlerin tipleri ile ayrışmanın olduğu anatomik lokalizasyonun karmaşık ilişkisi "desmoglein kompansasyon teorisi" ile açıklanmıştır. Bu teoriye göre, Dsg1 ve Dsg3'ün birlikte eksprese edildiği keratinositlerde, bir Dsg tipi diğerindeki antikör nedenli fonksiyon kaybını kompanse eder (16, 118).

Desmoglein kompansasyon teorisine göre, PV'de epidermisin derin tabakalarında Dsg3'e karşı oluşan antikör yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg1 bulunmadığı için, ayrışma sadece en derindeki epidermal tabakalarda gelişir. PF'ta ise epidermisin yüzeysel tabakalarında Dsg1'e karşı oluşacak antikör yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg3 bulunmadığı için, ayrışma yüzeysel epidermal tabakalarda meydana gelmektedir. Öte yandan, mukozalarda daha fazla Dsg3 eksprese edildiği için, Dsg3'e karşı oluşan antikör yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg1 bulunmaz. Bu nedenle oral mukoza tutulumu, PV'de sıklıkla saptanırken; PF'ta gözlenmez (16, 118).

Dsg1 ve Dsg3 ekspresyonu, anatomik bölgelere göre farklılık göstermektedir; saçlı deri, yüz ve üst gövdede fazla, alt ekstremitelerde ise düşüktür. Buna bağlı olarak, PV ve PF lezyonları saçlı deri, yüz ve üst gövdede daha fazla yerleşme eğilimi gösterirler (16, 119).

2.6.4. İlaç ile İndüklenen Pemfigusta Patojenik Mekanizma

İlaçların pemfigus patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir; bu sebeple en fazla tiyol ve non-tiyol ilaçlar suçlanmaktadır. Tiyol ilaçlar yapılarında ya sülfidril (-SH, tiyol) grubu ya da sülfidril gruplarını kolayca serbest bırakan disülfid bağları içerirler; penisilamin, kaptopril, tiyopronin, busilamin, piritinol, altın, 5-tiopiridoksin, tiamazol ve merkaptopropionilglisin bunlar arasında sayılabilir (14, 80, 81, 120, 121). Non-tiyol ilaçların yapısında ise sülfidril grubu mevcut değildir; bu grupta pirazolon türevleri, kaptopril dışındaki ACE inhibitörleri, interlökin-2 ve α -interferon gibi immunmodulatorler ile rifampisin, levadopa, aspirin, eroin, propranolol, NSAİİ, nifedipin, glibenklamid ve kandesartan gibi ilaçlar yer alır (14, 80-83). Öte yandan, non-tiyol ilaçların bazılarının yapısında, metabolik olarak değişikliğe uğrayarak aktif tiyol (sülfidril) gruplarına dönüşebilen sülfür molekülü bulunmaktadır. Maskelenmiş tiyoller olarak isimlendirilen bu ilaçlara, penisilinler, sefalosporinler ve piroksikam örnek olarak verilebilir (14, 80, 81).

Tiyol ve maskelenmiş tiyol ilaçlardaki sülfidril gruplarının keratinosit membranındaki Dsg'lerin sülfidril grupları ile etkileşime girmesi, biyokimyasal ve immunolojik olarak akantoliz gelişimiyle sonuçlanır. Maskelenmiş tiyol ilaçlardan penisilinler ve sefalosporinler, yapılarında bulunan sülfür molekülü ve amid grubu yoluyla akantoliz oluştururlar. Enalapril ve pirazolon türevleri gibi non-tiyol ilaçlar ise yapılarında bulunan aktif amid grubu sayesinde akantolize neden olurlar (81, 122). İlaç ile indüklenen pemfigusta hedef antijenler, hastaların üçte birinde Dsg3, üçte ikisinde ise Dsg1'dir.

2.6.5. Patojen Otoantikor Yapımında İmmunolojik ve Kolinergic Mekanizmalar

Pemfigusta patojenik otoantikor yapımını başlatan mekanizma henüz netlik kazanmamıştır. Dsg'lere karşı gelişen tüm otoantikorların, hastalık gelişimine yol açmadığı bilinmektedir. Dsg'lerin aminoterminal ekstraselüler bölgesine bağlanan otoantikorlar patojen özellik gösterirken; proksimal bölgeye bağlananların patojenitesi ya yoktur ya da çok azdır (123).

Pemfigusta, otoantikor yapımının T-lenfositlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. PV'de antijen sunan hücreler, sadece spesifik HLA sınıf II allelleri (MHC DR β 1*0402 ve DQ β 1*0503) ile Dsg3'ü T lenfositlerine sunabilmektedirler. Söz konusu olan haplotiplerin pemfiguslularda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Sınıf II MHC DR β 1*0402 ve DQ β 1*0503 haplotiplerine sahip sağlıklı bireylerin, PV hastalarından daha fazla miktarda Dsg3'e spesifik

T-regülatör hücrelerine sahip olduklarının gösterilmesi, bu hücrelerin self toleransın devamı için gerekli olabileceğini desteklemektedir. Tüm bu bilgiler ışığında, otoimmün büllü hastalıkların regülatör T-hücre disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (111, 124). PNP'da ise tümoral antijenlere karşı gelişen otoantikörlerin epitelyal antijenlerle çapraz reaksiyon vermesi ve sitotoksik T-hücrelerinin keratinosit apoptozunu indüklemesi sonucu hastalığın oluştuğu düşünülmektedir. Tümoral hücrelerin anormal sitokin sentezi de, bu sürece katkıda bulunmaktadır (125).

Dsg3'e karşı gelişen antikörler yokluğunda da, keratinositlerin asetilkolin (ach) reseptörlerine (9 α nikotinik ach reseptörü) karşı gelişen antikörler yoluyla, pemfigusa benzer büller oluşabilmektedir (126). Kolinerjik agonistlerin, keratinositleri, Dsg3'e karşı gelişen antikörlere bağlı akantolizden koruduğu veya oluşan akantolizi düzelttiği de gösterilmiştir (127). Tüm bu bulgular, pemfigusta patojen otoantikör yapımında kolinerjik mekanizmaya dikkat çekmektedir.

2.7. KLİNİK

Pemfigusun klinik tablosu, derin ve yüzeysel formları arasındaki farklılıklar nedeniyle oldukça zengindir; bu durum antijenlerin eksprese edildikleri anatomik bölgeler ve otoantikör profili ile ilişkilidir. Lezyonlar, antijen dağılımının en yoğun olduğu saçlı deri, yüz ve üst gövdede daha sık yerleşim gösterirken; alt ekstremitelerde daha nadir görülürler (14-19).

İntraepidermal büllü hastalıkları, subepidermal büllü hastalıklardan klinik olarak ayıran en önemli bulgulardan biri, *Nikolsky* belirtisidir. Akantolizin klinik karşılığı olan *Nikolsky* belirtisi, başta pemfigus olmak üzere toksik epidermal nekroliz ve stafilokokal haşlanmış deri sendromu gibi intraepidermal büllü hastalıklarda pozitif iken; büllöz pemfigoid gibi subepidermal büllü hastalıklarda negatif olarak saptanır. Büllün çatısından veya kenarındaki bül artığından yukarıya doğru çekildiğinde, deri boyunca sıyrılabilmesi ya da kenarındaki normal görünümlü deriye burğu biçiminde bastırıldığında, erozyon oluşması “marjinal *Nikolsky* belirtisi”; bül veya erozyondan uzaktaki normal görünümlü deriye burğu biçiminde bir bası uygulandığında erozyon oluşması ise “direkt *Nikolsky* belirtisi” olarak bilinmektedir. Marjinal *Nikolsky* belirtisi yüksek bir sensitiviteye, direkt *Nikolsky* belirtisi ise düşük sensitiviteye, ancak oldukça yüksek bir spesifiteye sahiptir. Uzun ve ark. marjinal *Nikolsky* bulgusunun sensitivitesini %69, spesifitesini %94; direkt *Nikolsky* bulgusunun ise sensitivitesini %38, spesifitesini %100 olarak saptamışlardır (128). Hastaların yaklaşık yarısında saptanabilen direkt *Nikolsky* belirtisi, pemfigus tanısını klinik olarak, neredeyse

kesin bir şekilde koydurmaktadır. *Nikolsky* belirtisinin prognostik değeri de mevcuttur; tedavi sürecinde negatifleşmesi remisyonun işareti sayılırken, tedavi sonrası pozitifleşmesi aktivasyonun habercisi olabilmektedir (14, 128).

Pemfigusta sağlam bül lezyonuna rastlanması çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bunun nedeni, ince tavanlı gevşek bül ve veziküllerin, travmaya oldukça dayanıksız olmalarından ötürü kolaylıkla yırtılarak, erozyonlara ve yer yer erozyonların üzerini örten krutlanmalara dönüşüm göstermeleridir.

2.7.1. Pemfigus Vulgaris (PV)

PV lezyonları, %60-82 oranında oral mukozadan başlangıç gösterirler; bir başka deyişle oral mukoza, PV'de ilk ve en sık tutulan bölgedir. Mukoza lezyonları, genellikle birden fazla, yüzeysel, düzensiz sınırlı, ağrılı ve kendiliğinden iyileşmeyen ülserler şeklinde görülürken, sağlam bül görülmesi oldukça nadirdir; ancak bazen erozyon veya ülserasyonların kenarında bül artığına rastlanabilir (14-19, 42). PV'de mukoza tutulumu oral mukoza ile sınırlı değildir; farinks, larinks ve özofagus mukozalarının tutulumu odinofaji, disfaji, beslenmenin bozulmasına bağlı kilo kaybı ve ses kısıklığı; nazal mukozanın tutulumu ise nazal konjesyon, mukoz burun akıntısı ve epistaksis gelişimine yol açabilmektedir (14-19, 129, 130). PV'li hastalarda nazal ve laringeal lezyonlara %49 oranında rastlanabilmesi, oral mukoza dışı mukoza tutulumunun PV'de sanıldığından daha sık görüldüğünü düşündürmektedir (129). Konjonktiva, üretra, rektum ve genital mukozalar da, PV seyrinde tutulabilir (14-19, 130, 131).

PV, %7 ile %24 arasında değişen oranlarda erozif deskuamatif gingivostomatit tablosu şeklinde sadece oral mukozaya sınırlı kalarak devam edebilse de (36, 42, 132); hastalığın olağan klinik seyrinde genellikle, oral lezyonların başlangıcından 4-8 ay arasında değişebilen bir süre sonra, deri lezyonları ortaya çıkar (42). PV'in deri lezyonları genellikle normal, bazen de eritemli deri zemininde yerleşim gösteren ve birkaç gün içinde kolaylıkla patlayıp, açılarak yüzeysel erozyonlar oluşturan, içi berrak sıvı ile dolu gevşek büller şeklindedir. PV, %6.4 ile %47.7 arasında değişen oranlarda, mukoza tutulumu yapmaksızın, sadece deri lezyonları ile seyredebilmektedir (38, 44, 131, 133).

Pemfigus lezyonları, vücudun her yerini tutabilse de antijen dağılımı ile uyumlu olarak sıklıkla saçlı deri, sırt, gövdenin üst kısmı ve yüzde yerleşirler. Gövdenin iç ve merkezi kısımları, yan kısımlarından daha sık tutulma eğilimi gösterir (14-19). PV lezyonları bazen burun ve yanak derisi gibi belirli bölgelere de sınırlı kalabilmektedirler (134). Tırnak tutulumu

PV’de nadir rastlanan bir bulgu değildir; %40’a varan oranlarda görülmekte olup sıklıkla kronik paronişi ve onikomadezis şeklindedir (135, 136). Paronişi, pemfigusun ilk bulgusu olarak ortaya çıkabileceği gibi, aktivasyonun habercisi olarak da görülebilir (137).

PV tedavisiz bırakıldığında mortal seyredebilen bir hastalıktır; bül ve erozyonların çevreye yayılması ile yanığa benzer bir şekilde, sekonder infeksiyonlar ve/veya metabolik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Sistemik KS’lerin ve diğer immunsupresif ilaçların pemfigus tedavisinde henüz kullanılmadığı dönemlerde, PV’li hastaların büyük bir çoğunluğu, yaklaşık bir yıl içerisinde kaybedilmekte iken; günümüzde gelişmiş tanı yöntemleri ve uygun tedavi yaklaşımları sayesinde çok şiddetli vakalarda bile remisyon sağlanabilmektedir. Ancak, mukoza ve deri tutulumunun sınırlı olduğu ve lezyonların topikal steroid tedavisiyle gerileme gösterdiği bazı olgularda pemfigus tanısının konulması, hastalığın başlangıcından itibaren 7 yıla kadar gecikebilmektedir (36). Özellikle, lezyonların oral mukoza ile sınırlı kaldığı hastalarda tanının gecikmesi daha sık rastlanan bir durumdur. Bu nedenle, bir aydan uzun süredir iyileşmeyen, özellikle birden çok kronik oral ülser varlığında, ayırıcı tanıda mutlaka PV düşünülmelidir (14, 15, 42). Tedavi edilen PV lezyonları, genellikle sikatris bırakmadan, geçici bir postinflamatuvar hiperpigmentasyonla gerileme gösterirler (15).

2.7.2. Pemfigus Vegetans (PVeg)

PV’in daha selim seyirli bir klinik varyantı olan PVeg, klinik olarak verrüköz ve papillomatöz vejetasyonlara dönüşme eğiliminde olan bül ve püstüllerle karakterizedir . Tipik olarak aksilla, inguinal bölge ve meme altı gibi kıvrım yerlerini tutsa da saçlı deri, yüz ve mukozalarda da lezyonlar görülebilmekte ve dilde serebriform morfolojik değişiklikler izlenebilmektedir. PVeg lezyonları, gevşek bül ya da püstül olarak başlayarak, zamanla vegetatif kitlelere dönüşürler. PVeg’in, “*Neumann tipi*” ve “*Hallopeau tipi*” olmak üzere, şiddetleri ve prognozları birbirinden çok farklı olan iki klinik formu mevcuttur. Yaygın vegetatif lezyonlarla seyreden, şiddetli klinik formu “*Neumann tipi*” olarak adlandırılırken; “*Hallopeau tipi*”, spontan remisyon gösterebilen ve genellikle oral mukozayı tutmadan, deride lokalize kalan vegetatif lezyonlarla seyreden, hafif klinik formudur. PVeg’ta, vegetatif lezyonların sekonder infekte olması durumunda, tedaviye direnç görülebilmektedir (14-19, 138-140).

2.7.3. Pemfigus Foliaseus (PF)

Pemfigusun yüzeyel formu olan PF'ta, akantolizin subkorneal alanda veya stratum granülozum tabakasında oluşması nedeniyle, klinik olarak sağlam bül görmek mümkün olmamaktadır. Lezyonlar genellikle skuamlı, krutlu erozyonlar şeklinde olup sıklıkla yüz, saçlı deri, gövdenin üst kısmı gibi seboreik bölgeleri tutma eğilimi gösterirler. Deri lezyonlarına kaşıntı, yanma ve ağrı eşlik edebilir; çok şiddetli olgularda ise lezyonların birleşerek, tüm deriyi kaplaması sonucunda eksfoliyatif eritrodermi tablosu gelişebilir. Öte yandan, oral mukozada Dsg1 daha az eksprese edildiği için, PV'in aksine PF'ta, mukoza tutulumu oldukça nadirdir. Ayrıca, lezyonların yüzeyel olması nedeniyle, sekonder infeksiyon ve metabolik bozukluk gelişme riski, PF'ta PV'den çok daha düşüktür. Bu nedenle, PF'un PV'e göre daha selim bir prognoz izlediği söylenebilir. PF'un, PE ve FS olmak üzere iki klinik varyantı bulunmaktadır (14-19, 42).

2.7.4. Pemfigus Eritematozus (PE)/*Senear-Usher* Sendromu

İlk olarak, *Senear ve Usher* tarafından 1925 yılında, lupus eritematozusun (LE) bazı klinik ve immünolojik özelliklerini de içeren, pemfigusun farklı bir tipi olarak tanımlanmıştır. PF'un daha selim seyirli olan, lokalize bir varyantıdır. Güneş gören yerlerde özellikle yüz ve gövdenin üst kısmında, keskin sınırlı eritemli skuamlı plaklarla karakterizedir. Tıpkı LE'ta olduğu gibi, lezyonlar yüzde kelebek şeklinde bir dağılım gösterebilirler. PE'lu hastaların %30'unda düşük titrasyonda ANA pozitifliği gözlenirken, %80'inde lupus bant testinin pozitif bulunması ve direkt immunfloresan (DİF) incelemede interselüler alanda IgG ve C3 depolanmasına ilave olarak, özellikle güneş gören bölgelerden alınan biyopsilerde dermoepidermal bileşkede granüler immunreaktan birikiminin de saptanması, PE'un pemfigus ile LE arasında bir geçiş sendromu olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, PE ve LE birlikteliği nadiren bildirilmiştir (14-19).

2.7.5. Fogo Selvagem (FS)/Endemik Pemfigus/Brezilya Pemfigus Foliaseusu

FS, Güney Amerika başta olmak üzere dünyanın belli tropikal kırsal bölgelerinde endemik olarak görülebilen ve sıklıkla genç erişkinler ile çocukları etkileyen bir pemfigus formu olup klinik, histopatolojik ve immunolojik özellikleri PF ile tamamen örtüşmektedir (14-19).

2.7.6. IgA Pemfigusu (IgAP)

IgAP, ilk olarak 1982 yılında *Wallach ve ark.* tarafından tanımlanmıştır. Klinik olarak normal ya da eritemli deride vezikülopüstüller lezyonlarla karakterize olup adını interselüler aralıkta depolanan immunglobulin tipinden almaktadır (32). Türk literatüründeki ilk vaka Azizlerli ve ark. tarafından bildirilmiştir (141). Genellikle orta yaş ve üzerinde ortaya çıkan lezyonlar, kıvrım bölgeleri, gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşim gösteren, ortası krutlu, anüler ve sirsine dizilme eğiliminde olan vezikülopüstüller şeklinde görülür. Deri lezyonlarına eşlik eden pruritus, hastaların yaşam kalitesini düşürecek kadar şiddetli olabilir; mukoza tutulumu ise nadiren görülür (9, 63). “Subkorneal püstüller dermatoz tipi” ve “intraepidermal nötrofilik tip” olmak üzere, iki alt formu tanımlanmıştır. İntraepidermal nötrofilik tip IgAP’nda püstüllerin “ayçiçeği” konfigürasyonu göstermesi tipiktir (32). IgAP’na, romatoid artrit, hipertiroidizm ve gastrointestinal hastalıklar ile, benign ve malign IgA monoklonal gammopatiler eşlik edebilmektedir (142).

2.7.7. Pemfigus Herpetiformis (PH)

PH, eritematöz ürtikeryal plaklar, inflamatuvar papüller ve herpetiform paternli veziküller ile dermatitis herpetiformis (DH) benzeri bir kliniğine sahip olan; ancak histopatolojik ve immunolojik açıdan pemfigusun özelliklerini gösteren, nadir görülen bir pemfigus formudur. Şiddetli pruritus sık rastlanan tipik bir semptomdur. Mukoza tutulumu ise nadirdir. PH’in lezyonları atipik bir klinik göstererek, DH, PF, BP ve lineer IgA dermatozu (LAD) başta olmak üzere, pek çok büllü hastalığı taklit edebilmektedir (32).

2.7.8. Paraneoplastik Pemfigus (PNP)

Pemfigus ve malignite arasındaki birliktelik, klasik pemfigustan ayrı bir antite olarak, ilk defa 1990 yılında *Anhalt ve ark.* tarafından tariflenmiştir. Beş hastada klinik, histopatolojik ve immunolojik özellikler ile eşlik eden neoplaziler ortaya konulmuş ve tablo, PNP olarak adlandırılmıştır (107). Deri dışında da organ tutulumu yapabilmesi nedeniyle bu tablo, “paraneoplastik multiorgan sendromu” olarak da anılmaktadır (143).

PNP’un klinik tablosu oldukça geniş bir spektruma sahiptir. Oral mukoza tutulumu genellikle hastalığın ilk bulgusu olup PV’den daha şiddetli seyreder. Özellikle dil kenarından başlayarak, dudakların vermilyon sınırına uzanan, çok ağrılı ve tedaviye dirençli oral lezyonların varlığı yanında, dudakların hemorajik krutlu erozyon ve ülserasyonlarla kaplanması, PNP için tipik bir klinik görünümdür. PNP’un bir diğer önemli özelliği, larinks, farinks, ösofagus, konjonktiva (psödomembranöz konjonktivit), nazal ve genital bölge mukozalarını, diğer pemfigus formlarından daha fazla etkilemesidir. Hastaların yaklaşık %30-40’ında, bronşiyal epitelin akantolizi sonucu gelişen pulmoner hasarın üzerine sekonder infeksiyonların eklenmesi ile mortalite riski yüksek, ciddi bir tablo ortaya çıkmaktadır. PNP’un deri lezyonları oldukça polimorfik bir görünüm sergiler; BP’te veya eritema multiforme (EM) görülen gergin büllere ve hedef tahtası görünümündeki lezyonlara benzer bir döküntünün yanı sıra, liken planus (LP) veya liken planus pemfigoides benzeri bir likenoid erupsiyon veya graft versus host hastalığı benzeri bir döküntü de ortaya çıkabilir. Göğsün V bölgesinde birleşme gösteren eritem genellikle mevcuttur. Kronik likenoid erupsiyonu olan hastalarda ağrılı ve ülseratif paronişyal lezyonlara sık rastlanır. Palmoplantar bölgede yerleşen büller ve likenoid lezyonlar PNP’un, bu bölgeyi nadiren tutan PV’den ayırt edilmesinde yardımcı bir bulgudur (32, 144, 145).

PNP’a eşlik eden neoplaziler başta NHL olmak üzere, KLL, Castleman hastalığı ve Waldenstrom makroglobulinemisi gibi lenfoproliferatif hastalıklar olsa da nadiren sarkom, karsinom (akciğer ve hepatoselüler karsinom) ve timoma gibi lenfoid olmayan, solid organ neoplazileri de görülebilmektedir. Bu benign veya malign neoplaziler, hastaların üçte ikisinde deri tutulumundan önce, üçte birinde ise deri tutulumundan sonra saptanmaktadır. Bu nedenle, PNP açısından şüphe duyulan her hastada, toraks, abdomen ve pelvisin bilgisayarlı tomografi incelemesi ile malignite taraması yapılmalıdır. Öte yandan PNP, eşlik eden neoplazinin tedavisine rağmen hastaların büyük çoğunluğunda progresif bir klinik seyir izleyerek, tedaviye direnç göstermekte ve özellikle sepsis ile solunum yetmezliğine bağlı olarak, yüksek oranda bir mortalite ile seyretmektedir (14-19, 32, 146-148).

PNP’da neoplazinin tedavisinden sonra bile, mukokutanöz lezyonlar devam edebilmektedir. Bu gerçekten yola çıkarak PNP’u, “neoplazi nedenli pemfigus” olarak adlandırmayı uygun gören *Camisa ve Helm* tarafından 1993 yılında, PNP’un tanı kriterleri tanımlanmıştır. Buna göre tanı için 3 majör veya 2 majör ve 2 minör kriterin varlığı gerekmektedir (149) (Tablo 2).

Tablo 2. *Camisa ve Helm* Tarafından Önerilen PNP’un Tanı Kriterleri (149)

Majör Kriterler • Polimorfik Kutanöz Döküntü • Eşlik Eden İnternal Neoplazi • Serumda Spesifik İmmunopresipitasyon Paterni
Minör Kriterler • Histolojik Olarak Akantolizin Gösterilmesi • DİF İncelemede IgG ve C3 ile İntersellüler ve Bazal Membranda Depolanma • Substrat Olarak Sıçan Mesanesinin Kullanıldığı İndirekt İmmunfloresan (İİF) İncelemede İntersellüler Depolanma (Desmoplakin Antikorları)

2.7.9. İlaç ile İndüklenen Pemfigus

İlaç ile indüklenen pemfigusun klinik ve laboratuvar özellikleri, idiyopatik pemfigustan herhangi bir farklılık göstermemektedir (81, 150, 151). 1950’lerin başlarında penisilin tedavisini takiben; 1960’lı yıllarda ise Wilson hastalarında penisilamin kullanımı sonrasında aktivasyona giren pemfigus olguları bildirilmiştir (81). Hem tiyol, hem de non-tiyol ilaçların pemfigusu indüklediği bilinmektedir; bunlar arasında en sık görülenler, penisilamin, kaptopril, busilamin, tiyopronin gibi tiyol ilaçlardır (14, 80-83, 96, 150, 151). Tiyol ilaçlar ile aylar içinde, non-tiyol ilaçlarla ise haftalar içinde başlayan klinik tablo, yaygın ürtikeryal ya da morbiliform tipte ilaç erupsiyonu benzeri bir döküntü ile ortaya çıkar. Tiyol ilaçlara bağlı gelişen pemfigusun üçte ikisinde klinik tablo PF’a; non-tiyol ilaçlara bağlı gelişen klinik tablo ise oral mukoza tutulumu yapmasından ötürü, PV’e benzerlik gösterir. Şüpheli ilacın kesilmesi ile tiyol ilaçlara bağlı pemfigusta %40 ile %50 oranında, non-tiyol ilaçlara bağlı pemfigusta ise %15 oranında spontan iyileşme gözlenebilmektedir (81, 96).

2.8. TANI

Pemfigus tanısı, hastanın klinik bulguları ile histopatolojik ve immunolojik incelemelerinin sonuçlarına dayanılarak konulur. Pemfigus için beklenen bölgelerde yerleşim gösteren pozitif *Nikolsky* belirtisine sahip, gevşek büllöz lezyonların ve erode alanların saptanması, her ne kadar pemfigus tanısını düşündürse de klinik bulgular, tek başına pemfigus tanısını koydurmada yeterli değildir. Bu nedenle, pemfigus tanısından şüphe duyulan her hastada, kesin tanı için, histopatolojik ve immunolojik incelemelerden en az bir tanesi yapılmalıdır (14-19).

Bül tabanından veya erode alandan alınan seröz kazıntı materyali ile hazırlanan Tzanck yaymasında akantolitik keratinositlerin saptanması, pemfigus tanısını destekleyen bir bulgudur. Tzanck yayması pemfigusu, subepidermal büllü hastalıklardan ve çok çekirdekli dev keratinositlerin görüldüğü herpes infeksiyonlarından ayırmada, oldukça basit ve hızlı bir yöntemdir (152). Lezyonel biyopsinin, ışık mikroskopu altında yapılan histopatolojik incelemesinde, intraepidermal ayrışma ve akantolitik hücrelerin görülmesi de, pemfigus tanısını destekleyen bir başka önemli bulgudur. Ancak bu yöntemlerin hiçbirisi, tek başına kesin olarak pemfigus tanısını koydurmaz (14-19).

Pemfigus tanısının konulmasında altın standart yöntem, keratinosit yüzey antijenlerine karşı oluşmuş olan otoantikörlerin dokuda gösterilmesi esasına dayanan direkt immunfloresan (DİF) incelemesidir; hastalığın aktif dönemlerinde %90-100 pozitif olarak saptanır. DİF incelemenin en önemli özelliği, duyarlılığının (sensitivitesinin) yaklaşık %100 olmasıdır. Spesifitesi (özümlülüğü) ise % 85-90 civarında olup bu düşüklüğün en önemli nedeni, yoğun inflamasyonun veya bazal membran hasarının olduğu alanlardan alınan biyopsilerde, immunreaktanların tüketilmesine bağlı olarak ortaya çıkan yalancı negatifliktir. Özellikle perilezyonel alan yerine, lezyonlu bölgeden veya lezyonun uzak bir bölgesinden alınan biyopsilerde, yalancı negatiflik daha da fazla görülmektedir (153). Bu nedenle, DİF incelemenin sağlıklı bir sonuç verebilmesi için, biyopsi materyalinin mutlaka uygun alandan alınması gerekmektedir. Sadece mukozal lezyonlarla seyreden pemfigusta DİF incelemenin, histopatolojik incelemeden daha hassas olduğu gösterilmiştir (154).

2.8.1. Histopatoloji

Histopatolojik olarak pemfigusun tüm tiplerinde ortak olarak rastlanan temel bulgu, epidermal keratinositlerin arasındaki interselüler bağlantıların kaybı sonucu, keratinositlerin birbirinden ayrılması ile oluşan akantoliz ile buna bağlı gelişen intraepidermal ayrışma ve bül teşekkülüdür. İnterselüler bağlantılarını yitiren keratinositler, poligonal görünümünü kaybederek yuvarlak bir şekil alırlar; nukleusun sitoplazmaya oranı, hiperkromatik nukleus lehine bozulur (büyük ve koyu boyanan nukleus) ve nukleus açık boyanan bir halo ile çevrilir. Bu morfolojik özelliklere sahip keratinositler “akantolitik hücre” olarak tanımlanmakta ve bül kavitesinde serbest olarak görülebilmektedirler. İntraepidermal ayrışma genellikle non-inflamatuvar; ancak çok nadiren de olsa az sayıda inflamatuvar hücrenin oluşturduğu hafif şiddetli bir infiltrasyon da görülebilir (14-19, 25, 155).

Histopatolojik incelemenin sağlıklı bir sonuç verebilmesi için, biyopsinin uygun lezyondan doğru bir şekilde alınması gerekmektedir. Bunun için tercihen yeni oluşmuş, küçük bir bül seçilmeli ve lezyon mümkün olduğu kadar travmadan korunarak, sağlam bir şekilde çıkarılmalıdır (25).

Pemfigusun alt gruplarına göre, intraepidermal ayrışmanın düzeyi de farklılıklar gösterir. PV, PVeg ve PNP’da intraepidermal ayrışma, bazal keratinositlerin hemen üzerinde, yani suprabazal olup komşu keratinositlerden ayrılan bazal keratinositlerin bazal membran tabakasına tutunmalarının devam etmesi ile oluşan dizilim “mezar taşı sırası” şeklinde tanımlanmıştır. Eozinofillerin eşlik ettiği (eozinofilik spongiyoz) veya etmediği interselüler bir ödem, erken dönemde izlenebilen bir diğer histopatolojik bulgudur (14-19, 25).

PVeg’in histopatolojik özellikleri erken dönemde PV ile benzerlik gösterir. Hem *Hallopeau*, hem de *Neumann* tipinde, eozinofilik spongiyoz ve eozinofilik püstüllere (eozinofilik mikroabseler) bağlı olarak, epidermis ve dermiste çok sayıda eozinofil bulunur. Klinik tablo yerleştiğinde, suprabazal ayrışmaya, verrüköz epidermal hiperplazi (psödoepitelyomatöz hiperplazi) de eklenir (14-19, 25).

İntraepidermal ayrışma, pemfigusun yüzeysel formları olan PF ve PE’ta, stratum granülozum içerisinde, yani subkorneal düzeydedir; stratum granülozum altında kalan epidermis sağlamdır. PE’lu az sayıda hastada saptanan “interface dermatiti” (bazal membran zonunda kalınlaşma, vakuoler dejenerasyon ve perivasküler lenfositik infiltrasyon), PE’un LE’tan histopatolojik olarak ayrımını güçleştiren bir bulgudur. Eozinofilik spongiyoz ve diskeratotik granüler keratinositler, PE’ta rastlanabilecek diğer histopatolojik bulgular arasında yer alır (14-19, 25).

PH'in histopatolojik özellikleri, genellikle PF'a benzerlik gösterir. Bazı lezyonlarda eozinofilik spongiyoza eşlik eden akantoliz, bazı lezyonlarda ise nötrofilik spongiyoz ya da eozinofil ve nötrofil içeren subkorneal püstüller görülür (14-19, 25).

İntraepidermal vezikül veya püstül görünümü, IgAP için en tipik histopatolojik bulgudur. Püstüllerin içeriğindeki baskın hücre nötrofillerdir. Akantoliz görülebilir. Subkorneal püstüler dermatoz tipi IgAP'unda minimal akantolizle birlikte subkorneal püstüller görülürken; intraepidermal nötrofilik tip IgAP'unda ise püstüller suprabazal ya da epidermisin tamamında yerleşim gösterirler (14-19, 25).

PNP'un histopatolojik bulguları, sahip olduğu polimorfik klinik tabloya paralel olarak, geniş bir yelpazeye yayılım gösterir; EM, LP, PV ve BP benzeri klinik özelliklerin bir kombinasyonu şeklinde tanımlanabilir. Suprabazal akantoliz, likenoid infiltrasyonun eşlik edebildiği vakuoler "interface dermatititi" ile bazal hücrelerde apopitoz, PNP'un en önemli histopatolojik bulguları arasında olup bu tabloya subepidermal bül teşekkülü de eşlik edebilir (14-19, 25).

İlaç ile indüklenen pemfigusun erken dönem bulguları non-spesifiktir; spongiyoz, parakeratoz ve çeşitli hücrelerin oluşturduğu bir dermal infiltrasyon şeklinde özetlenebilir. Öte yandan, lezyonlar eskidikçe histopatolojik olarak PF ve PV'e benzer bir tablo ortaya çıkar. Eozinofilik infiltrat baskın olabilmektedir (14-19, 25).

Hailey Hailey hastalığı, Darier hastalığı, Grover hastalığı (geçici akantolitik dermatoz) ve impetigoda da pemfigusa benzer şekilde intraepidermal ayrışma ve akantolitik hücrelerin görülebilmesi nedeniyle, histopatolojik inceleme tek başına pemfigus tanısını kesin olarak koydurmaz. Bu nedenle, histopatolojik bulguları pemfigusu düşündüren olgularda tanı, mutlaka immunfloresan incelemelerle doğrulanmalıdır (14).

2.8.2. İmmunfloresan

İmmunfloresan inceleme "*flourescein*" ile işaretli antikorların dokudaki hedef antijene bağlanarak, floresan mikroskop altında görünebilir hale gelmesi temeline dayanan testlerin ortak adıdır. Pemfigusun tüm alt gruplarında, keratinosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorlar bulunmaktadır; işte pemfigusa özgü bu otoantikorların gösterilmesi, pemfigus tanısının konulmasında, günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem, immunfloresan inceleme olup serumda dolaşan otoantikorları göstermeye yönelik indirekt immunfloresan (İİF) ve dokuya fiks otoantikorları göstermeye yönelik direkt immunfloresan (DİF) olmak üzere, iki çeşidi mevcuttur. İmmunfloresan

inceleme, pratik ve ekonomik olmasının yanı sıra; günümüzde pemfigus tanısını koymaya yönelik en hassas yöntem olma özelliğine de sahiptir (14-19, 153).

DİF inceleme, İİF incelemeye göre daha güvenilir ve hassas bir yöntem olması nedeniyle, otoimmün büllü hastalık düşünülen tüm hastalarda mutlaka yapılmalıdır. DİF incelemenin hastalığın remisyon dönemlerinde negatif saptanması, iyi bir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (14-19, 32). DİF inceleme için biyopsi alırken dikkat edilmesi gereken nokta, biyopsinin sağlam bülün veya eritemli lezyonun hemen komşuluğundaki, perilezyonel sağlam görünümlü alandan yapılmasıdır. Özellikle sadece oral lezyonu olan hastalarda DİF inceleme, histopatolojik ve İİF incelemelerden çok daha yüksek bir hassasiyete sahip olup İİF incelemeden daha önce pozitifleşir (32, 154). Pemfigus grubu hastalıkların patognomonik DİF bulgusu, tüm epidermis boyunca interselüler aralıkta kesintisiz olarak, “dantel“ veya “tavuk kümesi teli“ benzeri görünüme sahip immunreaktan depolanmasının izlenmesidir (14-19). Bu spesifik boyanma paterni tüm pemfiguslu hastalarda aynıdır. Pemfigus hastalarının neredeyse tamamında depolanan immunreaktan IgG olup birlikte sıklıkla C3, daha nadiren ise IgM ve/veya IgA depolanmasına da rastlanır. Depolanmanın yoğunluğu, PV’de biraz daha suprabazal, PF’ta ise daha çok subkorneal alanlarda olma eğilimi gösterse de DİF bulguları ile pemfigus alt grupları arasında bir ayırım yapmak güvenilir değildir. PE’ta interselüler IgG depolanmasına, dermoepidermal bileşkede IgM ve/veya IgG’nin granüler depolanması da eşlik etmektedir. IgAP’nda ise interselüler aralıkta depolanan otoantikor IgA tipindedir. PNP’un en önemli DİF bulgusu, immunreaktan depolanmasının klasik pemfigusa özgü şekilde sadece interselüler aralıkla sınırlı kalmayarak, bazal membran zonunda lineer şekilde görülmesidir (14-19, 32).

İİF inceleme ise hasta serumları kullanılarak yapılmakta; 1/10’dan başlayarak hazırlanan seri dilüsyonlar, dondurulmuş dokulardan yapılan substratlarla inkübe edilmektedir. Maymun özofagusu, kobay (sıçan) özofagusu, sıçan mesanesi ve insan derisi, bu substratlar arasında sayılabilir. İİF inceleme, pemfiguslu hastaların yaklaşık %80’inde pozitif saptanmakla birlikte; bu oran IgAP’unda %50 civarındadır. İİF incelemenin pozitiflik oranı ve hassasiyeti, kullanılan substrata göre değişiklik göstermektedir; substrat olarak sıçan mesanesi kullanılarak yapılan İİF inceleme, PNP’lu hastaların tamamına yakınında pozitif bulunmaktadır. Ayrıca, ABO kan grubu olanlarda, yanıklarda, fungal infeksiyonlarda, ilaç reaksiyonlarında ve miyastenia gravis, sistemik LE, BP ve sikatrisyel pemfigoid (SP) gibi sistemik ve dermatolojik pek çok hastalıkta, İİF incelemede yalancı pozitiflik de görülebilmektedir. Bu nedenle sıçan mesanesi ile yapılan İİF, PNP’un tanı kriterleri arasında minör kriter olarak yer almaktadır. İİF inceleme, şüpheli tanıları doğrulamak için veya

pemfigus grubu hastalıkları diğer büllü hastalıklardan ayırmak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca serumda dolaşan otoantikör titrasyonunu semikantitatif olarak belirleyebilmesi ve bu titrasyonun hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebilmesi nedenleriyle, hastalığın monitorizasyonunda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Ancak hastalığın şiddetini yansıtmaması bakımından güvenilir değildir (14-19, 32).

2.8.3. İmmunseroloji

“Western immunblot” ve immunpresipitasyon testleri otoimmün büllü hastalıklarda, hedef antijenlerin molekül ağırlığının saptanmasına yönelik testlerdir. Pemfigus otoantikörlerinin epitopları şekilsel olarak hassas oldukları için, immunblot işlemleri sırasında tahrip olabilmektedirler. Bu sebeple, immunblot incelemenin tanısal değeri pemfigus için düşüktür. İmmunpresipitasyon inceleme ise özellikle PNP'daki otoantikörlerin saptanmasında tercih edilen bir yöntemdir (156).

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testi, pemfigus hastalarının serumlarında bulunan, Dsg1 ile Dsg3'e karşı oluşmuş olan spesifik otoantikörleri kantitatif olarak saptayabilmekte; İİF incelemede ise spesifik olarak bu ayırımı yapmak mümkün olamamaktadır. *Amagai ve ark. 'nın* yapmış oldukları bir çalışmada, *ELISA* yönteminin, klasik serolojik test olan İİF incelemeden daha hassas ve özgül bir test olduğu gösterilmiştir (30, 31, 157).

2.9. AYIRICI TANI

Pemfigus grubu hastalıkların öncelikle, klinik olarak ayırıcı tanıya giren diğer büllü hastalıklardan ayırt edilmesi; daha sonra ise kendi içinde alt grup tayini yapılması gerekmektedir. Bu amaçla en fazla kullanılan yöntemler, histopatolojik ve immunfloresan incelemelerdir (14-19, 32).

En sık rastlanan pemfigus alt tipi olan PV ile pek çok hastalık ayırıcı tanıya girmektedir; mukoza lezyonlarının akut herpetik stomatit, rekürren aftöz stomatit, Behçet hastalığı, nekrotizan gingivostomatit, EM, eroziv veya büllöz LP, SP, sistemik vaskülit ve sistemik LE ile; deri lezyonlarının ise diğer pemfigus alt tipleri, BP, LAD, EM, Hailey-Hailey hastalığı ve geçici akantolitik dermatoz ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

PVeg'in lezyonları ise iyododerma, bromoderma, blastomikoz ve özellikle anogenital bölge tutulumu ile sınırlı kaldığında, kondiloma lata, kondiloma akuminata ve granüloma inguinale ile ayırıcı tanıya girmektedir.

PNP ile ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık, şiddetli mukozal lezyonları ve polimorfik deri döküntüsü nedeniyle EM'dir.

PF ve PE'un deri lezyonları, seboreik dermatit ve LE'dan ayırt edilmelidir.

IgAP, subkorneal püstüler dermatoz, DH ve LAD ile ayırıcı tanıya girmektedir.

PH ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar arasında başlıca DH olmak üzere, LAD ve BP yer almaktadır.

2.10. TEDAVİ

Pemfigus, remisyonlarla ve aktivasyonlarla giden, önceden tahmin edilemeyen kronik bir seyir izleyen, nadir rastlanan bir hastalık olması yanında; şiddetinin ve tedaviye yanıtının kişiden kişiye farklılık gösterebilmesi nedeniyle de, tedavi edilmesi oldukça güç bir hastalıktır. Pemfigusta otoantikor üretiminin ve inflamatuvar yanıtın azaltılmasının, hastalığı remisyona sokması nedeniyle, pemfigus tedavisi esas olarak, otoimmunitenin baskılanmasını hedeflemektedir. Bu amaçla genellikle uzun-dönem immunsupresif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, pemfigus tedavisi iki ucu keskin bir bıçaktır; bir yandan, doğal seyrine bırakıldığında mortal seyredabilen bir hastalığı tedavi ederken; diğer yandan özellikle uzun-dönem uygulandığında ciddi bir morbidite, hatta mortalite nedeni olabilen şiddetli yan etkilere sahiptir. Bu nedenle pemfigus tedavisinin amacı, hastalığı etkin bir şekilde kontrol altına alan minimum ilaç dozu ile remisyonu sağlamak, idame ettirmek ve bunu yaparken yan etkileri en alt düzeyde tutarak, tedavinin sonunda güvenli bir şekilde kür elde etmektir.

Otoimmun büllü hastalıkların çoğunda olduğu gibi pemfigus tedavisinde de, KS'ler ilk basamak tedavidir. KS'lerin etki mekanizması oldukça geniştir; artmış kapiller permeabilityyi düzelterek, polimorfonükleer lökositleri baskılar ve inflamasyonu azaltırlar; lizozomal membranları stabilize ederek, lenfositleri ve otoantikor yapımını suprese ederler. KS tedavisinin başarılı olabilmesi için, hastalığı kontrol altına almayı başarabilecek etkin bir dozda başlanması ve uygun dozlarda, yeterli süre uygulanması gerekmektedir. Pemfigus tedavisinde genellikle sistemik KS'ler kullanılmakta olup hastalığa (pemfigusun şiddeti, alt tipi ve progresyon hızı) ve hastaya (yaş ve eşlik eden komorbiditeler) ait özellikler göz önüne alınarak, genellikle 1-2mg/kg/gün dozunda başlanmaktadır. Bu dozda yeni lezyon çıkışının baskılanamaması durumunda, ya başlangıç dozu yetersizdir (bu durumda doz 2mg/kg/gün'e

veya en az 1/3 oranında arttırılmalıdır) ya da hastada KS tedavisine direnç yaratacak infeksiyon veya diyabet gelişimi mevcuttur. Hastalığın etkin bir biçimde kontrolü sağlandıktan sonra, KS dozu tedricen azaltılır. Aktivasyon görülmesi durumunda, tedaviye bağlı faktörler (KS'in hızla azaltılması, aniden kesilmesi veya zamanında alınmaması vb.), infeksiyon veya diyabet gelişimi, KS metabolizmasını etkileyen ek ilaç kullanımı ile minör ve majör stres yaratan cerrahi girişimler araştırılmalıdır (101).

Pemfiguslu hastalarda mortalite, KS'lerin pemfigus tedavisinde kullanılmaya başlanmasından önceki dönemlerde hastalığın etkilerine ve komplikasyonlarına bağlı gelişirken; günümüzde artık KS tedavisinin sahip olduğu ciddi yan etkiler nedeniyle görülmektedir. Bu yan etkiler Tablo 3'te özetlenmiştir (158). Özellikle çocuklarda, yaşlılarda ve risk faktörü bulunanlarda, KS'ler çok dikkatli ve özenli bir şekilde, sıkı bir monitorizasyon altında kullanılmalıdır.

Tablo 3. Steroid Tedavisinin Yan Etkileri (158)

Endokrin ve Metabolik YE	Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks supresyonuna bağlı adrenal yetmezlik veya steroid yoksunluk sendromu, Cushing sendromu, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipokalemi, hipokalsemi, alkaloz
Oftalmolojik YE	Posterior subkapsüler katarakt, glokom, kanama, ekzoftalmus
Kardiyovasküler YE	Hipertansiyon, dislipidemi, periferik ödem, ateroskleroz
Gastrointestinal YE	Kusma, bulantı, özafajit, gastrit, peptik ülser hastalığı, pankreatit, intestinal perforasyon
Hematolojik YE	Lökositoz, lenfopeni, monositopeni, eozinopeni, koagülasyon anomalileri
Kas-İskelet Sistemi ile İlgili YE	Osteoporoz, kas atrofisi, osteonekroz, miyopati, aseptik femoral nekroz, çocuklarda büyüme geriliği
Psikiyatrik YE	Ruh durumu ve kişilik değişiklikleri, psikoz, mani, depresyon, demans
Nörolojik YE	Psödötümör serebri, nöbet, EEG değişiklikleri, tremor, periferik nöropati
İmmun Sistem ile İlgili YE	İmmunsupresyona bağlı olarak infeksiyonlara artmış eğilim
Kutanöz YE	Hirsutizm, hiperpigmentasyon, akantozis nigrikans, atrofi, stria, akne/akneiform erupsiyonlar, deri infeksiyonları, peteşi, purpura, ekimoz, yara iyileşmesinde gecikme
Jinekolojik ve Obstetrik YE	Amenore, fetal etkiler

KS tedavisinin sahip olduğu ciddi yan etkiler, pemfigusta aktivasyona yol açmadan KS dozunu hızlı düşürebilmek ve tedavi süresini kısaltabilmek için ek tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesine yol açmıştır. Bu adjuvan tedaviler arasında, patojen otoantikör yapımını baskılayan KS-dışı immunsupresifler ile anti-inflamatuvar ilaçlar ve alternatif tedavi yöntemleri yer almaktadır (14-20, 101).

Günümüzde, pemfigusta standart bir tedavi protokolü henüz oluşturulmamış olsa da en yaygın olarak kullanılan tedavi rejimi, KS ve adjuvan tedavilerin kombinasyonu şeklindedir. KS'lerin yan etkiye yol açmayacak doz ve sürede etkin bir hastalık kontrolü sağladığı durumlarda, tedaviye tek başına KS ile devam edilebilir; ancak ne yazık ki bu sık rastlanan bir durum değildir. Hastaların KS ihtiyacını ve kullanım süresini azaltarak, tedavi toksisitesini en aza indirmek amacıyla, adjuvan tedavilerin kullanılması önerilmektedir. Ancak adjuvan ilaçların etkisi, KS'lere göre oldukça geç (4-8 haftada) ortaya çıktığı için, bu ilaçlar pemfigus tedavisinde genellikle tek başlarına kullanılmazlar (14-20, 101).

Pemfigusun adjuvan tedavisinde öne çıkan ilaç grubu, patojen otoantikörlerin üretimini baskılayarak etki eden immunsupresif ilaçlardır. Bu grupta, azatiopirin, mikofenolat mofetil, metotreksat, siklosporin ve siklofosamid yer alır. Yan etki profillerinin diğer immunsupresif ilaçlardan daha düşük olması ve yüksek etki gücüne sahip olmaları nedeniyle, azatiopirin (AZT) ve mikofenolat mofetil (MMF) pemfigus tedavisinde en sık tercih edilen immunsupresiflerdir (101).

Bir pürin antagonisti olan AZT, pemfigusun adjuvan tedavisinde ilk kullanılan immunsupresif ilaç olma özelliğini taşımakta olup günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Pemfigusun adjuvan tedavisinde, 100-150mg/gün dozunda kullanıldığında, genellikle 2-4 hafta içinde KS dozunu düşürücek etkinliğe ulaşmaktadır. Ancak başta hepatotoksikite olmak üzere, anemi, trombositopeni, lökopeni ve pansitopeni gibi hematolojik yan etkiler ile doza bağımlı olarak gelişen immunsupresyon nedeniyle enfeksiyonlara artmış eğilim ile ilişkilidir. Ayrıca, tiopürin metil transferaz enzimi ile metabolize olmasından ötürü, bu enzimin eksik olduğu kişilerde kullanılması sakıncalı iken; yüksek olduğu kişilerde kullanılması halinde ise etkili değildir (14-19, 101, 159, 160).

Pürin sentezini inhibe ederek etki gösteren bir diğer immunsupresif ilaç olan MMF, düşük yan etki profili nedeniyle oldukça güvenilir bir ilaç olmasından ötürü, pemfigusun adjuvan tedavisinde son yıllarda öne çıkmaktadır. Ciddi hepatotoksik ve nefrotoksik yan etkilerden yoksun olması, AZT'in kullanılamadığı hastalarda, MMF'i cazip bir alternatif kılmaktadır. Pemfigusun çeşitli alt tiplerinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir; özellikle PNP'da etkin bulunması umut vaat edicidir. Öte yandan, etkinliğinin 2-3 ay gibi uzun bir dönemde

geç ortaya çıkması ve oldukça yüksek bir tedavi maliyetine sahip olması, MMF'in yaygın kullanımını kısıtlayan en önemli dezavantajlarıdır (101, 161-167).

Siklofosfamid, 50mg/gün p.o. uygulandığında, uzun süreli klinik remisyon sağlayan, pemfigus tedavisindeki en etkili alkilleyici immunsupresif ilaçlardan biri olmasına rağmen; sahip olduğu kemik iliği supresyonu, hemorajik sistit, infertilite ve malignite gelişimi gibi ciddi yan etkiler nedeniyle, günümüzde yerini gelişmiş ülkelerde AZT'e bırakmıştır. Pulse tedavisi şeklinde uygulandığında, bu yan etkilerine daha nadir rastlanmaktadır. Öte yandan, ekonomik düzeyi düşük ve kalabalık bir nüfusa sahip, Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde, hasta takibinin kolay olması nedeniyle, pemfigus tedavisinde halen sık tercih edilen bir immunsupresif ilaç olma özelliğini korumaktadır (14-19, 168, 169).

Antimikrobik ve antiinflamatuvar bir ilaç olan dapson, özellikle çocuklarda ve yaşlılarda, diğer adjuvan tedavilere göre nispeten daha güvenilir olmasından ötürü tercih edilmektedir; ancak bu ilaçla gelişebilecek hemolitik anemi, methemoglobinemi, agranülositoz ve hepatotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır (101).

Siklosporin ve klorombusil ile bir dönem yaygın olarak kullanılmış olan altın tuzlarının, pemfigustaki etkinlikleri tartışmalı olup günümüzde bu ilaçların pemfigus tedavisinde kullanımına sık rastlanmamaktadır (14-19, 170).

Yüksek doz KS ve klasik adjuvan tedavilere direnç gösteren şiddetli olgularda, hızlı hastalık kontrolü sağlamak ve nöksleri önlemek amacıyla, plazmaferez, intravenöz immunglobulin (İVİG), immunabsorbsiyon ve ekstrakorporal fotoferez gibi etkili ve güvenli tedavi seçenekleri de mevcuttur. Plazmaferez, İVİG ve immunabsorbsiyon ile dolaşan otoantikörler serumdan uzaklaştırılmakta; ekstrakorporal fotoferezle ise periferik lökositler inaktive edilmektedir (14-19).

Pemfigusun etyopatogenezi üzerindeki sır perdesi aralandıkça, bu alanda yeni tedaviler geliştirilmektedir. Pemfigus tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçlar arasında yer alan rituksimab, B-lenfositlerin yüzeyindeki CD20 antijenini bağlayarak, dolaşımdaki B-lenfosit miktarını azaltan ve B-lenfositlerin antikör üreten plazma hücrelerine dönüşümünü engelleyen bir humanize monoklonal antikördür. Pemfigusta, Dsg3'e spesifik T-hücrelerini de azalttığı gösterilmiştir. Rituksimab ile remisyon sağlanan pemfiguslu olgular bildirilmiştir; 375 mg/m²/hafta şeklinde uygulandığında, 1. infüzyondan sonra klinik yanıt alınmış ve 1-2 ayda klinik iyileşme görülmüştür. En sık bildirilen yan etki, immunsupresyona bağlı gelişen infeksiyonlardır (171-173). Pemfigus tedavisinde henüz sınırlı sayıda olguda denenen diğer biyolojik tedaviler arasında, TNF- α inhibitörü olan infliksimabı ve etanersepti de sayabiliriz (174-177).

Pemfigus tedavisinde, son zamanlarda kullanılmaya başlanan pridostigmin ve pilokarpin gibi kolinerjik reseptör agonistleri, Dsg3 peptidleri ve p38 mitojen-aktif protein kinaz inhibitörü gibi deneysel tedavi seçenekleri, umut vaat etmekle birlikte; etkinlikleri ve güvenilirlikleri hakkında ne yazık ki henüz yeterli veri bulunmamaktadır (101, 174).

Pemfigus tedavisi, ana başlıklar halinde Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Pemfigus Tedavisi

Kortikosteroidler (KS)	• Topikal ve İntralezyonel KS • Oral KS • Pulse İntravenöz KS
Adjuvan Tedaviler	
1. İmmüsupresif İlaçlar	• Azatiopirin • Mikofenolat Mofetil • Siklofosamid • Siklosporin • Klorambusil • Metotreksat
2. Anti-inflamatuvar İlaçlar	• Dapson • Altın • Nikotinamid • Tetrasiklin
3. İmmunmodulatorler	• Plazmaferez • İmmunabsorbsiyon • Ekstrakorporal Fotoferes • İntravenöz İmmünglobulin (İVİG)
Biyolojik Tedaviler	• Rituksimab • İnflksimab • Etanersept
Deneysel Tedaviler	• Kolinerjik Reseptör Agonistleri • Dsg3 Peptidleri • P38 Mitojen-Aktive Protein Kinaz İnhibitörü

2.10. PROGNOZ

KS'lerin pemfigus tedavisinde henüz kullanılmadığı dönemlerde, yol açtığı sıvı-elektrolit kaybı ve infeksiyonlar nedeniyle pemfigus, hastaların büyük çoğunluğunda, tanı konulmasından sonraki iki yıl içinde mortalite ile sonlanmaktaydı. Ancak, KS'lerin tedavide etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmasından sonra pemfigusun mortalite oranları %5-10'a kadar düşmüştür. Bununla birlikte, KS tedavisinin özellikle uzun dönemde sahip olduğu ciddi yan etkilere bağlı morbidite ve hatta mortalite, pemfigusu tedavi etmeye çalışan hekimlerin önüne çıkan en büyük engellerden biri haline gelmiştir (14-19).

PV'de prognoz, hastanın yaşına, lezyonların yaygınlığına, tanı konulana kadar geçen süreye ve uygun tedavi uygulanıp uygulanmamasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Günümüzde, hasta yaşının ileri olması, yaygın lezyonların mevcudiyeti ve yüksek doz KS tedavisine ihtiyaç duyulması, pemfigusun kötü prognostik kriterleri olarak kabul edilmektedir. PVeg'in daha şiddetli seyreden *Neumann* tipinin prognozu PV'e benzerlik gösterir; öte yandan genellikle lokalize seyreden *Hallopeau* tipinde ise prognoz PV'den daha iyidir. PF, genellikle düşük veya orta doz sistemik KS tedavisine iyi yanıt veren, hatta bazı olgularda topikal KS'lerle dahi hastalık kontrolü sağlanabilen, oldukça iyi prognoza sahip bir pemfigus alt tipidir. Öte yandan PE, çoğu vakada LE benzeri, lokalize deri lezyonları ile giden, kronik bir seyir izler. IgAP da, PV'den daha iyi bir prognoza sahiptir (14-19).

Tüm pemfigus alt grupları arasında en kötü prognoza sahip olanı hiç kuşkusuz PNP'dur. PNP'un prognozu, altta yatan neoplazinin benign veya malign olması ile tedaviye verdiği yanıtı göre değişmektedir. PNP, neoplazinin benign olduğu bazı hastalarda, neoplazinin tedavisinden sonra dramatik bir şekilde iyileşme gösterebilmektedir (14-19). Ancak neoplazinin malign olduğu hastalarda, % 90'a varan mortalite oranları nedeniyle prognozu oldukça kötüdür; hastaların büyük bölümü, PNP tanısının konulmasını izleyen sadece birkaç ay içinde, sekonder infeksiyonlara veya solunum yetmezliğine bağlı olarak kaybedilmektedir (145, 170).

Yakın zamanda, kliniğimizde yapılan pemfiguslu hastalarda prognozun belirlenmesi ve sağkalım oranları konulu bir çalışmada, ölüm oranı %9.4 olarak bulunmuş; hastaların %41.2'sinin tanıdan sonraki ilk 1 yıl içinde öldükleri saptanmıştır. Pemfigusa eşlik eden diyabet ve malignite mevcudiyeti, diğer faktörlerden bağımsız olarak daha kısa bir sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuş ve malignitenin sağkalımı en çok etkileyen faktör olduğu belirlenmiştir (178).

3. YAŞAM KALİTESİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

3.1. TANIM

“Yaşam kalitesi” kavramı, sağlık alanında özellikle son yıllarda popülerite kazanmış olsa da temeli aslında çok eski dönemlere uzanmaktadır. Modern tıbbın kurucusu olarak kabul edilen *Hippocrates* (M.Ö. 460-370) döneminde “mutluluk” ve “iyilik hali” kavramları üzerinde durulmuş ve hekimlere, hastalarını tedavi ederken, “iyilik halini” en yükseğe çıkarmaları öğütlenmiştir. Batı felsefesinin kurucularından biri olarak sayılan, yunanlı filozof ve bilim adamı *Aristoteles* (M.Ö. 384-322) de, yazılarında “mutluluğun” doğasına ve ‘iyi bir yaşam’ için insanlara gerekli olan konulara değinmiş; yaşamın temel amacını, “en yüksek düzeye ve yaşamın izin verdiği en iyi duruma sahip olmak” şeklinde tanımlamıştır. Romalı şair ve yazar *Marcus Valerius Martialis* (M.S. 40-102) yazılarında “yaşam sadece yaşıyor olmak değil, sağlıklı yaşıyor olmak demektir (*vita non est vivere sed valere vita est*)” diyerek, yaşam kalitesine atıfta bulunmuştur. Bununla birlikte, “yaşam kalitesi” teriminin ortaya çıkması 1900’lü yılları bulmuştur; ilk olarak İngiliz yazar *J.B. Priestley*’in (1894-1984) 1943 yılında yayınlanan “Cumartesi Işıkları (*Daylight on Saturday*)” adlı romanında kullanılarak sosyal hayata girmiştir. Bundan sadece 4 yıl sonra, 1947 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) “*World Health Organisation, WHO*” sağlığı, “sadece bir hastalığın veya sakatlığın olmaması değil, aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir huzur ve iyilik hali içinde olma” şeklinde tanımlamıştır. Bu tanımda yer alan ‘tam bir huzur ve iyilik hali içinde olma’ ifadesi, yaşam kalitesine vurgu yapmaktadır. Böylece sağlık alanında da önem kazanmaya başlayan “yaşam kalitesi” kavramı, ilk olarak *Long*’un 1960 yılında yayınladığı “*On the Quantity and Quality of Life*” adlı makalesiyle tıp literatürüne girmiş ve o tarihten bu yana, pek çok makale ve klinik araştırmanın ana teması olarak karşımıza çıkmıştır (179-184).

“Yaşam kalitesi”, sağlıkla ilgili olan ve olmayan pek çok alanı kapsayan, toplumlar arasında, hatta aynı toplumun bireyleri arasında bile zamanla değişkenlik gösterebilen, çok boyutlu, subjektif bir kavramdır; bu nedenle net bir şekilde tanımlanması zordur (6, 7, 184).

Calman ve arkadaşları yaşam kalitesini, kişinin beklentileri ve gerçek hayatta elde ettikleri arasındaki fark olarak tanımlamışlardır. Bu teori, “*Calman’s gap*” ya da “*dynamic gap*” adıyla bilinmektedir. Bu tanıma göre yaşam kalitesi, birey tarafından arzulanan ve algılanan durum arasındaki dengenin, subjektif bir şekilde değerlendirilmesidir (184, 185).

Bir başka deyişle, bireyin yaşamdan beklentileri ile elde ettikleri ya da gerçekleştirdikleri arasındaki farklılık düzeyidir (186).

DSÖ Yaşam Kalitesi Grubu'nun (*WHOQOL Group*) yaptığı tanıma göre yaşam kalitesi, “kişinin içinde yaşadığı kültür ve sahip olduğu değer yargıları çerçevesinde, amaçları, beklentileri, ilgileri ve standartları açısından, yaşamdaki pozisyonu hakkındaki kişisel algısı” olarak açıklanabilir. Bir başka deyişle, kişinin fiziksel ve ruhsal sağlığı, bağımsızlık düzeyi, kültürel değerleri, inançları, beklentileri, toplumsal statüsü ve sosyal ilişkileri ile yoğrulmuş, subjektif bir değerlendirmedir. Görüldüğü gibi “sağlık” kavramı, genel yaşam kalitesinin pek çok önemli alt boyutundan sadece birisidir (6, 184, 187, 188).

3.2. YAŞAM KALİTESİ KAVRAMININ BİLEŞENLERİ

Yaşam kalitesi kavramının, dört temel bileşeni bulunmaktadır. Ruhsal sağlık (mutluluk), sosyal işlevsellik, fiziksel işlevsellik ve hastalık/tedavi ile ilişkili belirti ya da bulgular olarak sayılabilen bu kavramlar hakkında, aşağıda ayrıntılı olarak bilgi verilmiştir (184, 186, 189):

1) Ruhsal Sağlık/İyilik Hali (Mutluluk): Olumlu duygular, olumsuz duygular ve bilişsel yapılar olmak üzere üç ana öğeden oluşmaktadır.

Olumlu duygular, bireyin kendi içinde hissettiği mutluluk ve huzurdur. Kendi durumundan hoşnut olması, doyum sağlaması, kendi durumunu beğenmesi ve benimsemesi bunlar arasında sayılabilir. Olumsuz duygular ise hastalık yaşantısı ile birlikte kişinin kendine ve hastalığına bakışında ortaya çıkan duyguların bir bileşeni olup bunlar arasında suçluluk, ümitsizlik, karamsarlık, öfke, üzüntü ve kaygı sayılabilir. Bilişsel yapılar, dikkat, bellek, soyut ve organize düşünme yetileri gibi hastanın zihinsel işlevleri yanında, hastalığına bakış açısı, dış görünümü ya da beden imgesiyle ilgili yargısı ve hastalığın yol açtığı özgüven değişiklikleri gibi, durumuyla ilgili değerlendirmelerini de kapsamaktadır. Bu üç ögenin karışımı sonucunda, kişinin ruhsal “iyilik hali” ortaya çıkmaktadır. “Mutluluk” olarak da adlandırılabilen bu durum, bireyin olumsuz duygulara göre, olumlu duygular yaşama düzeyi ve arzularının gerçekleştiğini algılama derecesi olarak da tanımlanabilir.

2) Sosyal İşlevsellik/İyilik Hali: Sosyal işlevsellik başlığı altında, bireyin ailesiyle, arkadaş ve sosyal çevresiyle olan ilişkileri ile onlardan aldığı destek ifade edilmektedir. Sevme, sevilme, fiziksel, ruhsal ve cinsel açıdan başkalarıyla yakınlık kurabilme beceri ve olanakları ile bireyin sorunlarını ailesi, arkadaşları ve sosyal çevresiyle ne ölçüde paylaşabildiği, başkalarına ne ölçüde güvenebildiği, çevresinden ne ölçüde destek alabildiği ve aldığı sosyal destek konusunda neler hissettiği değerlendirilmektedir.

3) Fiziksel İşlevsellik/İyilik Hali: Fiziksel işlevsellik başlığı altında, bireyin fiziksel hareketliliği, gündelik işlerini kimseye muhtaç olmadan yürütebilme yetisi ve çalışabilme gücü incelenmektedir.

4) Hastalık/Tedavi ile İlişkili Belirti ve Bulgular: Hastalığın kendisinin ya da tedavisinin tedavisinin yarattığı belirti ve bulgular değerlendirilir. Bunlar arasında, ağrı, yorgunluk, bitkinlik, uyku ve iştah düzensizlikleri gibi genel sağlık sorunları yanında hastalıklara özgü belirti ve bulgular da yer almaktadır.

Yaşam kalitesi kavramının yukarıda bahsedilen bu dört temel bileşeninden, fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik hali, “gündelik faaliyetleri yürütebilme yeteneği” başlığı altında toplanabilir. Buna ek olarak son madde, bir hastalık durumunda, hastalığın ve ona bağlı tedavinin hastada yarattığı işlevsel etkilerin hasta tarafından öznel biçimde algılanışını temsil eder. Tüm bu yönleriyle yaşam kalitesi, bireyin yaşamdan ve kişisel iyilik hali denen genel durumdan sağladığı doyumun bir bütün olarak ifadesi şeklinde özetlenebilir.

3.3. SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ

Tıpta son yıllarda yaşanan gelişmeler sonucunda, özellikle kronik hastalıkların tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiş ve buna bağlı olarak hastaların yaşam süresi uzamıştır. Bu durum, tıbbi tedavilerin değerlendirilmesinde klasik klinik, fiziksel ve fizyolojik parametrelerin ölçümü ile saptanabilen, yakınmaların azaltılması veya yaşam süresinin uzatılması gibi göstergelerin günümüzde artık yetersiz kalmasına yol açmıştır. Özellikle 1980’lerden itibaren, tıbbi tedavilerin yaşamları sadece kurtarmayı değil, aynı zamanda geliştirmeyi de hedeflemeleri gerektiği düşünülmeye başlanmış ve bu süreç, hastalığın ve uygulanan tedavilerin hasta tarafından öznel olarak değerlendirilmesi temeline dayanan “sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SİYK)” (*health-related quality of life, HRQOL*) kavramını doğurmuştur (184, 189).

SİYK, genel yaşam kalitesinin bir alt bileşeni olarak tanımlanabilir. Ancak, bu tanım yanıltıcı olmamalıdır; zira yaşam kalitesinin tüm boyutları, SİYK’ni de yakından

etkilemektedir. Dolayısıyla, bu iki kavramı birbirlerinden bağımsız olarak düşünmek, mümkün değildir (184).

DSÖ tarafından “hastalık”, ‘vücudun yapı ve işlevinin bir patoloji veya bozukluk sonucu değişime uğraması hali’ olarak tanımlanmıştır. Hastalık kavramında da, fizyolojik ya da ruhsal bir patolojinin olumsuz etkilerine olan farkındalık, yani öznel değerlendirme esastır. Buradan hareketle, SİYK’nin de hasta odaklı bir kavram olması şaşırtıcı değildir. SİYK, “hastalığın ve uygulanan tedavilerin hasta üzerindeki ruhsal, fiziksel ve sosyal etkilerinin yine hasta açısından değerlendirilmesi” olarak da tarif edilebilen; fiziksel, psikolojik ve sosyal alanlarda bireyin deneyimlerinden, inançlarından ve beklentilerinden etkilenen sağlık algılarını içeren subjektif bir kavramdır (6, 184, 190-192).

Sağlık ve hastalık kavramları, “organ veya sistem”, “kişi” ve “toplum veya sosyal yaşam” olmak üzere üç alanda değerlendirilir. DSÖ’nün 1980 yılında yayınladığı “Uluslararası Yetersizlik, Özürlülük ve Engellilik Sınıflaması” ışığında, yetersizlik/bozulma (*impairment*) organ alanını, özürlülük/yetiyitimi (*disability*) kişi alanını, engellilik/sakatlık (*handicap*) ise toplum alanını yansıtmaktadır. Bu, nedensel bir görüştür; hastalık veya bozukluk yetersizliğe; yetersizlik özürlülüğe; özürlülük ise engelliliğe neden olmaktadır. DSÖ’nün yaptığı tanıma göre bozukluk (*impairment*) anatomik, fizyolojik ve psikolojik yapı ve fonksiyonların kaybı ve anormallığı; özürlülük (*disability*) bozukluk sonucunda ortaya çıkan, kişilerin normal bir insan için gerekli olan aktiviteleri yapma yeteneğindeki kısıtlanma hali; engellilik (*handicap*) ise bozukluk veya özürlülük sonucu gelişen, kişinin içinde bulunduğu yaş, cinsiyet, sosyal ve kültürel faktörlere ait rollerini yerine getirmesindeki engeldir. Ancak yaşam kalitesi fiziksel ve ruhsal sağlık dışında, öznel ve çevresel pek çok etmenden etkilenen çok boyutlu bir kavram olduğu için; bu görüş 2001 yılında DSÖ tarafından “Uluslararası İşlevsellik, Özürlülük ve Sağlık Sınıflaması” (*International Classification of Functioning, Disability, and Health, ICF*) başlığı altında genişletilmiştir. Bu görüşün, birbirleriyle etkileşim halinde olan iki temel kavramı mevcuttur (6, 193) (Şekil 1):

1) İşlevsellik ve özürlülük

- a) Vücut fonksiyonları ve yapıları
- b) Aktivite ve katılım

2) Dış Faktörler

- a) Çevresel faktörler
- b) Kişisel faktörler

Şekil 1. Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinde ICF Modeli (6, 193)



“*International Classification of Functioning, Disability, and Health*” başlığında geçen “İşlevsellik (*functioning*)” kavramı, tüm vücut fonksiyonları ve yapıları ile aktiviteler ve katılımı içerirken; “özürlülük (*disability*)” kavramı ise yetersizliği, aktivite sınırlamasını ve katılımın kısıtlanmasını içermektedir. Hastalığa ve hastaya ait faktörler yanında, çevresel faktörlere de değinmesi nedeniyle, SİYK’ni ayrıntılı ve kapsamlı bir şekilde değerlendirme imkanı sağlaması, bu sınıflamanın en önemli avantajıdır (6, 193).

3.4. DERİ HASTALIKLARINDA (DERMATOLOJİK) YAŞAM KALİTESİ

Deri hastalıkları diğer organ hastalıklarından farklı olarak, genellikle hayati tehlike taşımamalarına ve fonksiyonel bir bozukluğa yol açmamalarına rağmen, kişinin günlük ve mesleki hayatını, kişisel ve sosyal ilişkilerini ve psikolojik durumunu olumsuz yönde etkileyebilmektedirler. Bunun en önemli nedenlerinden biri, deri hastalıklarının, fiziksel görünümün ve beden deneyiminin dahili ve öznel bir temsili olan “beden imajı”nın en önemli bileşeni olan deriyi etkileyerek, kişinin dış görünüşünü bozmalarıdır. Ayrıca, birlikte yaşaması zor hastalıklardır; bir kısmı emosyonel stres ile alevlenebilmekte ve çoğu kronik seyretmekte, sık nüksetmekte ve tedaviye dirençli özellik göstermektedir (5-9, 192, 193). Tüm bunlara ek olarak, özellikle kronik deri hastalıklarında uygulanan uzun-dönem

tedavilerin, hasta açısından taşıdığı zorluklar ve riskler, zaman zaman ciddi boyutlara ulaşabilmektedir. Akut bir hastalığın tedavi sürecinde hastalığın hangi aşamalardan geçtiği ve ne gibi deneyimler yaşandığı önemli olmayabilir; ancak kronik hastalıklarda asıl önemli olan hastanın yaşantısı ve deneyimleridir. Bu subjektif bir değerlendirme olup kişisel farklılıklar gösterir; o nedenle her zaman deri hastalığının şiddeti ile paralellik göstermeyebilir (196).

Tüm bu gerçekler ışığında, deri hastalıklarının ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde, geleneksel objektif parametreler yanında, hastanın bakış açısını ve hislerini temel alan subjektif yöntemlerin de kullanılarak, yaşam kalitesi ve duygu durumu üzerindeki etkilerinin de göz önüne alınması, kaçınılmaz olmuştur. Bu bilinçle, son 10 yıl içerisinde dermatolojide yaşam kalitesi ile ilgili metodolojiye ilgi artmış; dermatolojiye ve dermatolojideki bazı hastalıklara özgü pek çok test geliştirilmiştir (5-13, 189, 195, 196).

3.5. YAŞAM KALİTESİNİ DEĞERLENDİRMEYE YÖNELİK ÖLÇEKLER

Yaşam kalitesini değerlendiren tüm ölçeklerin, güvenilir, geçerli ve tedavi sonrasında sağlık durumundaki değişiklikleri tespit edecek kadar duyarlı yöntemler olmaları gerekmektedir (5-13, 189, 195, 196).

Yaşam kalitesi ölçekleri, genellikle belirli bir toplumda, o toplumun kullandığı dilde ve sahip olduğu kültürel değerler ışığında oluşturulur; dolayısıyla, farklı dil ve kültüre sahip diğer toplumlarda her zaman geçerli olmayabilir. Bu nedenle, bir yaşam kalitesi ölçeğinin başka bir kültüre ve dile sahip bir toplumda kullanılabilmesi için, birkaç aşamaya sahip bir tercüme sürecinden sonra, güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasının yapılması gerekmektedir (5, 8).

Yaşam kalitesinin ölçülmesi amacıyla geliştirilmiş ölçekler, pratik olarak anket şeklinde hazırlanan objektif sorulardan oluşur ve 3 ana grupta toplanabilir (5,7):

- 1. Genel Sağlığa Özgü Ölçekler (Jenerik Ölçütler)**
- 2. Dermatolojiye Özgü Ölçekler**
- 3. Dermatolojik Hastalıklara Özgü Ölçekler**

1) Genel Sağlığa Özgü Ölçekler (Jenerik Ölçütler)

Dermatoloji dışındaki hastalıklara da uygulanabilen ve genel sağlık politikalarının belirlenmesine yardımcı olabilecek testlerdir (5-9, 188):

- Kısa Form-36, KF-36 (*Short Form-36, SF-36*)
- Genel Sağlık Anketi, GSA (*General Health Questionnaire, GHQ*)
- Nottingham Sağlık Profili (*Nottingham Health Profile, NHP*)
- Euro QOL (*EQ-5D*)
- Hastalık Etki Profili (*Sickness Impact Profile, SIP*)
- Sağlık Yararlanma İndeksi (*Health Utility Index, HUI*)
- İyilik Hali Skalası (*Quality of Well-being Scale, QWB*)
- Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi (*World Health Organization Quality of Life Assessment, WHOQOL*)
- Hastanın Oluşturduğu İndeks (*Patient Generated Index, PGI*)

2) Dermatolojiye Özgü Ölçekler

Tüm deri hastalıklarına uygulanabilen ve deri hastalıklarının yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini değerlendirmede standardizasyon sağlayan testlerdir (5-9, 188, 197):

- Türkçe Dermatolojik Yaşam Kalite Ölçeği (DYKÖ)
- Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, DYKİ (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*)
- Dermatolojik Hastalıklara Özgü Aile Etki Ölçeği, DH-AEÖ
- Deri Hastalıklarının Etki Skalası (*Impact of Skin Diseases Scale, IMPACT*)
- Dermatolojiye Spesifik Yaşam Kalitesi, DSYK (*Dermatology Specific Quality of Life, DSQL*)
- Dermatoloji Yaşam Kalite Skalası, DYKS (*Dermatology Quality of Life Scale, DQOLS*)
- İngiltere Hastalık Etki Profili (*UK Sickness Impact Profile, UKSIP*)
- Deri İndeksi-29,-16,-17 (*Skindex-29,-16,-17*)
- Saçlı Deri İndeksi (*Scalpdex*)
- Dermatoloji Yaşam Kalitesi (*VQ-Dermato*)
- Deri Hastalıklarına Bağlı Sıkıntıyı Değerlendirme Skalası (*Bother Assessment in Skin Condition Scale, BASC*)
- Boş Zaman Değerlendirme (*Leisure*)

3) Dermatolojik Hastalıklara Özgü Ölçekler

Dermatolojideki bazı hastalıklara spesifik olarak geliştirilen bu testler, hastalıklara ait yaşam kalitesinin değişkenlerini belirler. Dermatolojik hastalıklar arasında en fazla psoriasis, atopik dermatit ve akne vulgaris ile ilgili yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik ölçekler geliştirilmiştir (5-9; 188, 198):

- Psoriasis Yeti Yitimi İndeksi (*Psoriasis Disability Index, PDI*)
- Psoriasis Yaşam Stres Envanteri (*Psoriasis Life Stress Inventory, PLSI*)
- Psoriasis Yaşam Kalite İndeksi (*Psoriasis Index of Quality of Life, PEORIQoL*)
- Ekzema Yeti Yitimi İndeksi (*Eczema Disability Index, EDI*)
- Atopik Dermatit Yeti Yitimi İndeksi (*Atopic Dermatitis Disability Index, ADDI*)
- Atopik Dermatit Yaşam Kalite İndeksi (*Quality of Life Index for Atopic Dermatitis, QoLIAD*)
- Akne Yeti Yitimi İndeksi (*Acne Disability Index, ADI*)
- Cardiff Akne Yeti Yitimi İndeksi (*Cardiff Acne Disability Index, CADI*)
- Aknenin Psikolojik ve Sosyal Etkilerinin Değerlendirilmesi (*Assesment of the Psychological and Social Effects of Acne, APEEA*)
- Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, CU-QoL*)
- Behçet Hastalığı Yaşam Kalite Ölçeği (*Behcet Disease Quality of Life Index; BDQLI*)
- Onikomikoz Yaşam Kalite Ölçeği (*A Quality of Life Instrument for Onychomycosis, NailQoL*):
- Kadınlarda Androjenetik Alopeside Yaşam Kalite Anketi (*Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire, WAA-QOL*)
- Melazma Yaşam Kalite Skalası (*Melasma Quality of Life Scale, MELASQOL*)
- Saç İndeksi (*Hairdex*)
- Tekrarlayan Genital Herpes Yaşam Kalitesi Anketi (*Recurrent Genital Herpes Quality of Life Questionnaire, RGHQoL*)

Bazal hücreli karsinom, vitiligo, hidradenitis suppurativa, fokal hiperhidroz, Darier hastalığı, epidermolizis bülloza, Hailey Hailey hastalığı ve pemfigus için hastalığa özgü testler henüz geliştirilememiş olmakla birlikte; bu hastalıkların yaşam kalitesi üzerine olan etkileri, genel sağlığa ve/veya dermatolojiye özgü ölçekler aracılığıyla araştırılmıştır (5, 7-9).

3.6. YAŞAM KALİTESİNİ DEĞERLENDİRMeye YÖNELİK ÖLÇEKLERİN DERMATOLOJİDE KULLANIM ALANLARI

Dermatolojide yaşam kalitesinin ölçülmesi, deri hastalıklarının psikososyal etkilerinin, hastaların bakış açısıyla değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bir başka deyişle dermatologlara, hastalarının yerine geçerek “empati” yapma imkanını sunmakta ve bu şekilde hasta-hekim arasındaki iletişimin en üst seviyeye çıkarılmasına yardımcı olmaktadır.

Yaşam kalitesini değerlendiren ölçekler, dermatolojide pek çok alanda, çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır (5, 184):

- 1) Sağlık Ekonomisi** (Mediko-ekonomik/finansal değerlendirme amacıyla)
- 2) Klinik Araştırma Çalışmaları** (Dermatolojik yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla)
- 3) Klinik Değerlendirme Çalışmaları** (Deri hastalığının objektif olarak ölçülen klinik şiddeti yanında; hasta tarafından ne şekilde ve ne şiddette algılandığının da belirlenerek, en uygun ve kapsamlı tedavi stratejisinin geliştirilmesi ile tedavi takibinde, tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesi amacıyla)
- 4) Hastanın Gereksinimlerine Yanıt Verebilme** (Özellikle kür sağlanamayan kronik deri hastalıklarında, hastaların karşılanamayan gereksinimlerinin anlaşılması ve hastalar için öncelikli konuların belirlenmesi amacıyla)
- 5) Kaliteyi İyileştirme** (Klinik servislerin yönetimi/kontrolü/denetlenmesi ile tıp eğitimi alanlarında kalitenin artırılması amacıyla)
- 6) Sağlık Politikası** (Sunulacak sağlık hizmetindeki önceliklerin belirlenmesi, sağlık politikası sonuçlarının değerlendirilmesi ve yeni politikalar üretilmesi amacıyla)

3.7. DERMATOLOJİK YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE UYGUN ÖLÇEKLERİN SEÇİMİ

Dermatolojik yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde uygun ölçeklerin seçimi, en önemli konulardan biri olup bu konuda öncelikle dikkat edilmesi gereken husus, yöntemin kullanım alanıdır. Klinik değerlendirmelerde, hasta sorunlarının daha iyi anlaşılması, tedaviden sonraki gelişmelerin takip edilmesi ve klinik gelişmelerin saptanması amacıyla kullanılmaktadır. Klinik araştırmalarda kullanımı ise yeni tedavi yöntemlerini geliştirmek ve değerlendirmek amaçlıdır. Bu amaca yönelik olarak kullanılacak testlerin, tedavi öncesi ve

sonrası olmak üzere 2 kez yapılması önerilmektedir. Tekrar uygulamanın anlamlı olabilmesi için iki uygulama arasında genellikle 1-4 hafta gibi bir süre bırakılmalıdır (5, 7).

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde eğer, deri hastalıkları ile sağlıklı toplum veya diğer organ/sistem hastalıkları arasında bir karşılaştırma yapılması hedefleniyorsa, “genel sağlığa özgü ölçekler”; çeşitli dermatolojik hastalıkların kıyaslanması amaçlanıyorsa, "dermatolojiye özgü testler"; belli bir deri hastalığına sahip bireylerin arasında karşılaştırma yapılması planlanıyorsa, "hastalıklara özgü ölçekler" seçilmelidir. Dermatolojik hastalıkların yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde, hastalığın dermatolojik boyutları yanında genel sağlık üzerine olan etkisinin de belirlenerek, daha kapsamlı bir analiz yapılabilmesi için, “genel sağlığa özgü ölçekler” ile "dermatolojiye özgü ölçekler" ve "dermatolojik hastalıklara özgü ölçekler" (eğer o hastalık için geliştirilmiş olanı varsa), birlikte kullanılmalıdırlar (5, 7, 188). Bu açıdan en sık önerilen SF-36 ile Skindex-29 veya DYKİ ölçeklerinin kombine kullanılmasıdır.

Yaşam kalitesinin ve sağlık sonuçlarının değerlendirilmesinde standardizasyon sağlayan bu testlerin, henüz rutin klinik pratiğe girmeseler bile, en azından klinik çalışmalarda, elde edilen sonuçların objektif bir şekilde karşılaştırılması açısından, kullanılmaları önerilmektedir (5, 7).

4. DEPRESYON VE ANKSİYETE İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

4.1. TANIM

Hastalık tıbbi açıdan fizyolojik ve organik süreçleri içeren; hasta açısından ise biyolojik, ruhsal, ailesel, çevresel, psikososyal ve psikoseksüel boyutları olan bir yaşam, kimlik ve varoluş krizidir (199-201). Her şeyden önce etkilenen birey için bir rol değişimi anlamına gelmektedir; sağlıklı birey statüsünden hasta statüsüne geçiş, kolay kabul edilebilir bir durum olmayıp sarsıcı bir süreçtir. Bu durum kişinin gelecek ile ilgili planlarına ve günlük yaşantısına ne kadar engel olursa, o derece ağır sorunlara yol açar. Bu sorunların tarzı ve şiddeti kişiden kişiye değişkenlik gösterir; hastalığa uyum çabalarından, en sık görülen şekli depresyon ve anksiyete olan, duygu durumu bozukluklarına kadar uzanır (201).

Stres, organizmanın bedensel ve ruhsal sınırlarının tehdit edilmesi ve zorlanması ile ortaya çıkan bir durumdur. Şiddeti ve klinik önemi ne olursa olsun, deri hastalıkları da dahil olmak üzere, tüm kronik bedensel hastalıklar, öfke, pişmanlık, umutsuzluk, çaresizlik, değersizlik, kararsızlık, suçluluk duygusu, inkar, içe kapanma ve yas tutma gibi olumsuz duygusal tepkiler ile başkalarına bağımlı olma ya da bağımsızlığını tamamen kaybetme korkusu, gelecek endişesi, ölüm korkusu, beden organ ve bölümlerinin zedeleneyeceği veya sakat kalacağı korkusu gibi endişelere yol açabilmektedirler. Dolayısıyla, her türlü kronik bedensel hastalık, başlı başına önemli bir stres faktörüdür. Bireyin kendisi için stres oluşturan durum ya da etkenlere karşı direnme ve dayanma amacıyla gösterdiği bilişsel, duygusal ve davranışsal tepkilerin tümü ‘başa çıkma’ olarak tanımlanır. Bu süreçte, her bireyin sergilediği tutum farklıdır; yaş, cinsiyet, sosyokültürel durum ve hastalığın şiddeti gibi çok çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hastalığıyla başa çıkmada yetersiz kalan bireylerde gerileme (regresyon), yansıtma (projeksiyon) ve yadsıma (inkar) ortaya çıkmakta; hatta bu süreç, başta anksiyete ve depresyon olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklarla sonuçlanabilmektedir. Aslında bu bir kısır döngüdür; hastalıkla baş etmede yetersiz kalan bireyde ortaya çıkan anksiyete ve depresyon, bireyin hastalıkla baş etme tarzını ve gücünü de olumsuz yönde etkiler (199-201).

Günümüzde depresyonu tanımlamak için sıklıkla, “ruhsal hastalıkların tanısı ve istatistiksel el kitabı” olan *DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)*, uluslararası sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. *DSM-IV-TR*’ye göre depresyon, “duygu durumu bozuklukları” başlığı altında incelenir. Majör depresyon (majör depresif bozukluk),

manik, hipomanik ya da mikst epizodlar olmaksızın bir ya da daha fazla majör depresif epizodun mevcudiyeti olarak tanımlanır. Bir majör depresif epizod tanısının konulabilmesi için, en az 2 hafta süre ile hemen her gün ve günün büyük bir kısmında, depresif ruh hali, normal etkinliklere karşı belirgin derecede ilgi kaybı veya anhedoni (zevk alamama) semptomlarından en az birinin varlığına ek olarak; iştah ve uyku düzeninde değişme, bitkinlik, enerji kaybı, değersizlik ya da suçluluk duygularının varlığı, kararsızlık veya konsantrasyon güçlüğü, tekrarlayan ölüm düşünceleri, intihar planları ya da girişimi semptomlarından en az dördünün varlığı gerekir (202). Bununla birlikte, bedensel hastalıklarda görülen depresyon, “majör depresyon” dışında, iki farklı klinikle daha ortaya çıkabilmektedir. Bunlardan biri, “genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu (depresif duygu durumuyla giden ya da majör depresif benzeri epizodla giden)” olup bedensel hastalığı olanlarda depresif yakınmaların, bedensel hastalık ya da madde kullanımının doğrudan fizyolojik bir sonucu olarak ortaya çıktığı durumları tanımlar. Diğeri ise “depresif duygudurumla giden uyum bozukluğu” olup hastalığa, hastaneye yatışa ve uygulanan tedavilere tepki olarak ortaya çıkan bir durumdur. Bedensel hastalığı olanlarda bu tanıya, en az “majör depresyon” kadar sık rastlanmaktadır (203).

Depresyon, günlük etkinlikleri ilgi ve istekle yapma ile yaşamdan zevk alma yerine; üzüntü, keder, mutsuzluk, isteksizlik, karamsarlık, umutsuzluk ve suçluluk gibi duyguların ortaya çıkmasıdır. Hastalığın yol açtığı fiziksel belirtiler ve tedavi sürecinde görülen yan etkiler, hastalığa karşı hissedilen çaresizlik duygusu ile birleştiğinde, hastalara bedenlerini kontrol edemedikleri duygusunu yaşatmakta; bu durum kişinin özsaygısını azaltarak, depresyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Depresyona bağlı olarak, bilişsel ve fiziksel performansta görülen yavaşlamalar, bireyin bedensel, ruhsal ve sosyal alanlarını olumsuz yönde etkileyerek; iş performansında düşme, günlük yaşam aktivitelerinde azalma ve sosyal izolasyon ile sonuçlanabilmekte ve böylece yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ayrıca bedensel hastalıklarda görülen depresyonun, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir (203, 204).

Kronik bedensel hastalığı olanlarda görülen depresyon, ne yazık ki çoğu zaman hekimler tarafından atlanmakta veya göz ardı edilmektedir. Bunun nedenleri arasında, hasta ve hekimlerin hastalığın fiziksel belirtilerine yoğunlaşp, psikolojik boyutunu gözardı etmeleri, bedensel hastalığı olanlarda görülen psikiyatrik belirti ve bulguların genellikle normal bir tepki olarak algılanarak dikkate alınmaması veya hastalığın belirtilerinden ve ilaç yan etkilerinden ayırt edilememesi sayılabilir (201). Gerçekten de, bedensel hastalıkların seyrinde, iştah ve uyku değişikliği gibi vejetatif semptomlar ile enerji kaybı ve çabuk yorulma

gibi fiziksel semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle *DSM-IV-TR*, duygu durumu bozukluklarının tanısında, ağlama, ilgi kaybı, zevk alamama, ümitsizlik, ölüm düşüncesi, çaresizlik, değersizlik, suçluluk, güvensizlik ve kararsızlık gibi duygu durumu semptomlarının varlığını merkez almaktadır (202).

Bedensel hastalıklara karşı verilen duygusal tepkilerden bir diğeri anksiyete olup tek başına veya depresyonla birlikte görülebilir. Anksiyete çoğu zaman bilinç dışı çatışmaya bağlı, nesnesi belli olmayan ve birey tarafından tanımlanamayan içsel tehdit ya da tehlikeye karşı yaşanan bunaltı olup subjektif, ancak gözlemlenebilen bir deneyimdir. Anksiyete, şiddetli bir düzeye eriştiğinde, bireyin hastalığını algılama ve tedaviye uyum sağlama kapasitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Anksiyetede, belirsizliğin yol açtığı bir endişe ve gelecek korkusu mevcut olup anksiyetenin şiddetli olması da bu belirsizliği arttırabilir (200).

Günümüzde kronik bedensel hastalıklar, depresyon ve anksiyete gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedirler. Depresyon ve anksiyete, kronik hastalıkların seyrinde ve tedavi sürecinde, ayrı ayrı görülebildikleri gibi; %9 ile %40 arasında değişen oranlarda birlikte de ortaya çıkabilir ve hastanın yaşam kalitesi ile hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyebilirler (200, 201).

4.2. DERİ HASTALIKLARINDA DEPRESYON VE ANKSİYETE

Duygusal durum, psikososyal değişkenler ve çatışmalar, deri hastalıklarının ortaya çıkmasını tetikleyebilecekleri gibi, şiddetini arttırarak seyrini de etkileyebilmektedirler. Psikolojik durum ve deri arasındaki bu yakın ilişki, çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır. Öncelikle deri, insanı dış dünyadan ayıran ve koruyan büyük bir örtü konumundadır. Ancak aynı zamanda, bireyin dış dünyaya karşı sergilediği vitrinidir. Bu şekilde, beden imajının en önemli bileşenlerinden biri olan deri, kişinin bireysel varoluşunda ve sosyal uyumunda önemli bir role sahiptir. Deri aynı zamanda, dokunma, soğuk, sıcak ve ağrı gibi çeşitli duyuların algılandığı organ olup epidermis tabakası, sinir sistemi gibi embriyolojik olarak ektodermal kökenlidir. Tüm bunlara ek olarak, duyguların dışavurum organıdır; utanç, heyecan ve öfke gibi emosyonel durumları, istemsiz olarak dış dünyaya yansıtır. Kısaca deri, bireyi hem dış dünyadan ayıran ve koruyan bir kalkan hem de dış dünyaya bağlayan bir köprü olarak tanımlanabilir (194, 205-207).

Atopik dermatit, alopesi areata ve psoriasis gibi deri hastalıklarının, emosyonel stres ile aktive olduğu iyi bilinen bir gerçektir. Öte yandan, başta psoriasis, atopik dermatit, akne ve kronik ürtiker olmak üzere, pek çok deri hastalığına psikolojik ve psikiyatrik komorbiditelerin

eşlik edebildiği gösterilmiştir. Bu durum, deri hastalığına ait faktörler kadar, kişisel ve demografik özelliklerden de etkilendiği için, her zaman hastalık şiddeti ile paralel seyretmemektedir. Deri hastalıklarına eşlik eden, “psikiyatrik olmayan, psikolojik komorbiditeler” arasında, hayal kırıklığı, umutsuzluk, utanç, özgüven kaybı, öfke, nöroz ve stigmatizasyon; “psikiyatrik komorbiditeler” arasında ise depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar yer almaktadır. Çeşitli deri hastalıkları üzerinde yapılan çalışmalarda, psikiyatrik komorbidite oranı %25 ile %70 arasında bulunmuştur. Bu psikiyatrik komorbiditeler arasında en sık görülenleri anksiyete ve depresyon olup ülkemizde çeşitli deri hastalıklarına sahip 265 genel poliklinik hastasında yapılan bir çalışmada, anksiyete oranı %26, depresyon oranı ise %35.5 olarak bulunmuştur (208). Ancak ne yazık ki, deri hastalıklarının sahip olduğu bu büyük psikolojik boyut, dermatologlar tarafından sıklıkla göz ardı edilmektedir. Oysa ki, özellikle kronik deri hastalıklarına eşlik eden bu psikiyatrik komorbiditelerin, hastaların yaşam kalitesini daha da düşürdüğü, günümüzde artık kanıtlanmış bir gerçektir (1,3, 207-214).

4.3. DEPRESYON VE ANKSİYETİYİ DEĞERLENDİRMEYE YÖNELİK ÖLÇEKLER

Hastalarda ve sağlıklı bireylerde, anksiyete ve depresyonun varlığını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olan ölçeklerin, rutin pratikte ve klinik çalışmalarda en fazla kullanılanları şunlardır (203, 215):

- Genel Sağlık Anketi, GSA-12/28 (*General Health Questionnaire-12 28, GHQ-12/28*)
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, HAM-D (*Hamilton Depression Rating Scale, HDRS*)
- Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, HAM-A (*Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS*)
- Beck Depresyon Envanteri, BDE (*Beck Depression Inventory, BDI*)
- Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, HADÖ (*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*)

4.4. DEPRESYON VE ANKSİYETİYİ DEĞERLENDİRMeye YÖNELİK ÖLÇEKLERİN DERMATOLOJİDE KULLANIM ALANLARI

Dermatologların deri hastalıklarının dermatolojik boyutu yanında, önemli bir psikiyatrik boyutu olduğunu da unutmamaları ve hastalarını bu yönden de değerlendirmeleri gerekmektedir. Deri hastalıklarına eşlik eden en sık psikiyatrik komorbiditeler olmaları bakımından, özellikle anksiyete ve depresyonun klinik belirti ve bulgularının, dermatologlar tarafından iyi bilinmesi gerektiği, günümüzde artık kaçınılmaz bir gerçektir. Depresyon ve anksiyeteyi değerlendirmeye yönelik ölçekler, klinik değerlendirmelerde ve çalışmalarda, duyu durumu bozukluklarına sahip dermatolojik hastaların tanınması ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi amaçlarıyla kullanılmaktadırlar (207, 208, 213, 214). Dermatoloji pratiğinde rutin klinik kullanıma girmeseler bile, bu ölçeklerin en azından riskli hastalarda kullanılması, psikiyatrik tedaviden fayda görecektir olan dermatolojik hastaların erken dönemde tanınabilmesine ve Psikiyatri Birimi ile konsülte edilerek, multidisipliner bir yaklaşımla, en uygun ve kapsamlı şekilde tedavi edilebilmesine olanak sağlayacaktır.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif, tek-merkezli, vaka kontrollü klinik çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniği'nde, Temmuz 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında; 75'i pemfigus hastası, 76'sı sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 151 kişi üzerinde yapıldı.

Çalışmamıza, 1973-2009 yılları arasında polikliniğimizde dosya açılarak, sistematik bir şekilde takip edilen ve çalışmamız devam ettiği süre içinde yeni tanı konulan toplam 402 pemfigus hastası kaynak oluşturdu. Hastaların tümünde pemfigus tanısı, klinik, histopatolojik ve immunolojik veriler ışığında konulmuştu. 2009 Temmuz ayından 2010 Temmuz ayına kadar geçen bir yıllık süre içinde, polikliniğimize rutin kontrol vizitlerine gelen veya ilk defa başvurarak pemfigus tanısı yeni konulan, 18 yaşın üzerindeki erişkin pemfigus hastaları arasından, anket doldurabilecek bilinç ve eğitim düzeyine sahip olanlar, çalışmamıza katılmaya davet edildiler. Her hasta, çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında sorumlu hekim tarafından ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Okuma-yazma bilmeyenler, halen psikiyatrik bir hastalık nedeniyle tedavi görenler ve kooperasyonu, gerçeği değerlendirme yetisini ve bilişsel fonksiyonları bozarak, ölçekleri doldurmayı engelleyebilecek demans gibi herhangi bir nöropsikiyatrik bozukluğu bulunanlar, çalışmaya dahil edilmediler. Uygun kriterleri taşıyan 75 pemfigus hastası çalışmamıza katılmaya gönüllü oldu.

Herhangi bir dermatolojik, sistemik veya psikiyatrik hastalığı olmayan, anket doldurabilecek bilinç ve eğitim düzeyine sahip olan hasta yakınları, hastane personeli ve hastane personelinin yakınlarından rastgele seçilen ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum ve mesleki açıdan pemfigus hastalarına benzer özellikler taşıyan 76 sağlıklı gönüllü, çalışmamızın kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden yazılı "Gönüllü Olur Formu" alınarak, imzalatıldı. Çalışmamız üniversitemizin yerel etik kurulu tarafından da onaylandı.

Her hastanın, anket doldurmadan önce rutin klinik viziti gerçekleştirildi. Bu sırada, hastanın o andaki sistemik ve dermatolojik muayene bulguları, varsa ek şikayetleri ve istenen tetkik sonuçları hasta dosyasına işlendi. Hastalara, bu çalışmaya yönelik olarak hiçbir ek tetkik uygulanmadı. Rutin vizitlerini tamamlayan tüm hastalardan, genel yaşam kalitesini değerlendirmek için Kısa Form-36 (KF-36), dermatolojiye özgü yaşam kalitesini değerlendirmek için Dermatoloji Yaşam ve Kalite İndeksi (DYKİ) ve depresif semptomlar ile

anksiyete semptomlarını değerlendirmek için Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) olmak üzere toplam 3 adet anket formu doldurmaları istendi.

Sağlıklı gönüllülere, dermatolojik hastalıklara özgü bir test olması sebebiyle DYKİ uygulanmadı. Böylece, çalışmamızın kontrol grubunda sadece KF-36 ve HADÖ anketleri kullanıldı.

Çalışmamız sırasında kullanılan her üç ölçek de, kişinin kendi kendisini değerlendirdiği (self-rating) ölçekler olup katılımcılar tarafından, kendilerine en uygun gelen yanıtı, ölçek üzerinde işaretlemeleri şeklinde dolduruldu. Ancak gerekli durumlarda talep edildiği takdirde, soruların daha iyi anlaşılabilmesi adına, katılımcılara yardımcı olundu.

Anketlerin üzerine her katılımcının adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim ve iş durumu, sigara, alkol ve ilaç kullanımına dair bilgileri ile anketin doldurulduğu tarih ve polikliniğimizdeki dosya numarası kaydedildi.

5.1. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

5.1.1. Kısa Form-36 (KF-36) (EK-1)

KF-36, yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan jenerik (genel) ölçütler içerisinde en yaygın kullanılanıdır. Genel sağlık kavramlarını içerir. Özellikle bedensel hastalığı olan bireylerdeki yaşam kalitesini ölçmek üzere geliştirilmiş olsa da, herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Sağlıklı bireylerde ve psikiyatrik hastalarda da kullanılabilmesi, sağlık durumunun sadece olumsuz değil, olumlu yönlerini de değerlendirebilmesi ve özürllükteki küçük değişimleri saptamadaki duyarlılığı en önemli avantajlarıdır. KF-36, yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla *Rand Corporation* tarafından 1992 yılında, klinik uygulama ve araştırmalarda, sağlık politikalarının değerlendirilmesinde ve genel toplum incelemelerinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (216).

KF-36, jenerik ölçüt özelliğine sahip bir “kendini değerlendirme (*self-rating*)” ölçeğidir; hastalar ölçeğin üzerine işaretleyerek yanıt verirler (215). Toplam 36 maddeden oluşan ölçekte, sağlığın 8 farklı boyutu incelenmektedir:

1- Fiziksel İşlevsellik: Sağlık probleminden dolayı fiziksel aktiviteleri yapmakta yaşanan güçlükleri değerlendirir. Bir veya birkaç kat merdiven çıkma ya da bir veya bir kaç sokak öteye yürüme gibi fiziksel kısıtlılıkları ölçer (**3. soruya ait toplam 10 madde**).

- 2- **Sosyal İşlevsellik:** Fiziksel ya da duygusal problemlerden dolayı sosyal aktiviteleri yapmakta yaşanan güçlükleri değerlendirir. Fiziksel ve duygusal sorunların kişilerin aile, arkadaş ve diğer gruplarla olan sosyal aktivitelerini ne kadar etkilediğini sorgular (**6. ve 10. sorulara ait toplam 2 madde**).
- 3- **Fiziksel Rol Güçlüğü:** Fiziksel sağlık problemlerinden dolayı günlük aktiviteleri yapmakta yaşanan güçlüğü temsil eder (**4. soruya ait toplam 4 madde**).
- 4- **Emosyonel Rol Güçlüğü:** Duygusal problemlerden dolayı günlük aktiviteleri yapmakta yaşanan güçlüğü ifade eder (**5. soruya ait toplam 3 madde**).
- 5- **Mental Sağlık:** Genel ruh sağlığı ile anksiyete, depresyon, duygusal bozukluk ve psikolojik iyilik hali gibi konularda mental sağlık durumunu ölçer (**9. sorunun “b”, “c”, “d”, “f” ve “h” maddeleri olmak üzere toplam 5 madde**).
- 6- **Vitalite/Enerji/Canlılık:** Bireyin sahip olduğu yaşam sevincini, canlılığı ve enerjiyi ifade eder (**9. sorunun “a”, “e”, “g” ve “i” maddeleri olmak üzere toplam 4 madde**).
- 7- **Ağrı:** Vücut ağrılarının derecesini ve ağrılarının bireyin günlük hayatını ne kadar etkilediğini değerlendirir (**7. ve 8. sorulara ait toplam 2 madde**).
- 8- **Genel Sağlık Algısı:** Bireyin kendisini nasıl hissettiğini ve genel olarak sağlığının nasıl olacağına dair tahminlerini ölçer (**1. ve 11. sorulara ait toplam 5 madde**).

Yukarıda bahsedilen 35 maddeye ek olarak, **son 12 ayda sağlıktaki değişim algısını içeren bir madde (2. soru)** daha bulunmaktadır; bu madde dışında kalan KF-36’nın standart versiyonu, anket doldurmadan önceki son 4 haftayı göz önüne almaktadır (6).

KF-36’nın, **“Fiziksel Komponent Skalası, FKS (*Physical Component Scale, PCS*)”** ve **“Mental Komponent Skalası, MKS (*Mental Component Scale, MCS*)”** olmak üzere iki özet skalası mevcuttur. FKS, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık algısı alt ölçeklerinin; MKS ise vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık alt ölçeklerinin bir araya gelmesinden oluşur (6, 215). Ölçeğin toplam bir puanı yoktur; her alt ölçek için ayrı ayrı puanlar hesaplanır. Her maddeye verilen yanıtın 0’dan (negatif, kötü sağlık) 100’e (pozitif, iyi sağlık) kadar skorlanmasıyla, alt ölçekler 0 ve 100 arasında puanlanır. Yüksek puanlar daha iyi sağlık durumunu ifade eder. KF-36 alt ölçeklerinden 5’i (fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik ve emosyonel rol güçlüğü) kısıtlılık veya yetersizliğin olup olmadığı sağlık durumlarını tanımlar. Bunlar için 100’lük bir skor, yetersizliğin veya kısıtlılığın olmadığını gösterir. Örneğin, ağrı alt ölçeğinde saptanan yüksek bir puan, ağrı durumundaki azalmaya işaret eder. Geri kalan 3 alt ölçek (genel sağlık

algısı, vitalite ve mental sağlık) ise bipolardır; yani hem negatif (kötü) hem de pozitif (iyi) sağlık durumlarını ölçerek değerlendirir. Bu alt ölçeklerde saptanan 50 ve 100 arasındaki puanlar, yetersizliğin veya kısıtlılığın olmadığı iyi sağlık durumlarını tanımlar (215).

KF-36 bir çok dile çevrilmiş; Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır (217). 2004 yılında ise Demiral ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma sonucunda, KF-36'nın Türk toplumu standartları elde edilmiştir (Tablo 5) (218).

Tablo 5. KF-36'nın Türk Toplumu Standartları (218)

KF-36'nın Alt Boyutları	Ortalama±Standart Sapma Puanları
Fiziksel İşlevsellik	86.6±25.2
Sosyal İşlevsellik	94.8±14.2
Fiziksel Rol Güçlüğü	89.5±29.6
Emosyonel Rol Güçlüğü	94.7±20.9
Mental Sağlık	73.5±11.6
Vitalite/Enerji/Canlılık	67.0±13.8
Ağrı	86.1±20.6
Genel Sağlık Algısı	73.9±17.5

Çalışmamızda KF-36 ölçeğini seçmemizin nedeni, bu ölçeğin kapsamlı olmasına karşın; büyük bir uygulama, değerlendirme ve yorumlanma kolaylığına sahip olmasıdır. Ayrıca, literatürdeki yaşam kalitesi üzerine yapılmış olan bir çok çalışmada, geçerliliği, güvenilirliği ve duyarlılığı kanıtlanmış olup kronik hastalığı olan hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi yönünden kullanılması önerilmektedir. Bu gerçekten yola çıkarak, pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştıran çalışmaların çoğunda da tercih edilmiştir (21-23). KF-36 ölçeğinin bir örneği EK-1'de verilmiştir.

5.1.2. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) (EK-2)

DYKİ, dermatolojiye özgü ölçütler içinde günümüzde en yaygın olarak kullanılanların başında gelmektedir. Bu indeks, dermatolojik herhangi bir hastalığa özgü değildir; tüm deri hastalıklarında uygulanabilir. Bir “kendini değerlendirme (*self-rating*)” ölçeği olup hastalar ölçeğin üzerine işaretleyerek yanıt verirler. *Finlay ve Khan* tarafından 1994 yılında, dermatolojik hastalıkların ve uygulanan tedavilerin, hastaların yaşam kalitesine olan etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir (10). Basit, kısa ve kolay anlaşılabilir olmasından ötürü, hem rutin klinik pratikte, hem de klinik çalışmalarda büyük bir uygulama kolaylığına sahiptir (5, 10).

DYKİ, **semptomlar ve duygular (1. ve 2. sorular), günlük aktiviteler (3. ve 4. sorular), boş vaktini değerlendirme (5. ve 6. sorular), okul ve iş hayatı (7. soru), kişisel ilişkiler (8. ve 9. sorular) ve tedavi (10. soru)** temeline dayanan toplam 10 adet sorudan oluşmaktadır. Her soru için “oldukça fazla”, “çok”, “hafif”, “hiç yok” ve “ilgisi yok” şeklinde 5 muhtemel yanıt mevcuttur. Puanlama “oldukça fazla=3 puan”, “çok=2 puan”, “hafif=1 puan”, “hiç yok=0 puan” ve “ilgisi yok=0 puan” şeklinde olup her sorunun puanının toplanmasıyla ölçeğin 0 ile 30 arasında değişebilen total skoru elde edilir. DYKİ’nde saptanan yüksek skorlar, yaşam kalitesindeki azalmaya dikkat çekmektedir (10).

DYKİ, geliştirildiği 1994 yılından günümüze kadar, dermatolojide oldukça geniş bir yelpazede kullanılarak, dermatologların haklı güvenini kazanmıştır. Psoriasis, akne, atopik dermatit, ürtiker, vitiligo, alopesi, Behçet hastalığı, Darier hastalığı, hidradenitis suppurativa, iktiyoz, epidermolizis bülloza (EB) ve pemfigus hastalarında, deri hastalığının yaşam kalitesini ne ölçüde etkilediğini araştırmak üzere kullanılmıştır. Bir diğer kullanım alanı da, dermatolojik tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesidir. Bu amaçla, dermatoloji kliniklerinde yatan hastalara, oral izotretinoin kullanan akne hastalarına ve biyolojik ajanlarla tedavi edilen psoriasis hastalarına uygulanmıştır. Özellikle psoriasisde, yaşam kalitesini değerlendirme amacıyla en yaygın kullanılan ölçek olup günümüzde artık psoriasis tanı ve tedavi kılavuzlarında, hastalık şiddeti ile biyolojik tedavi endikasyonlarının belirlenmesinde ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde, psoriasisin klinik şiddeti kadar, hastanın DYKİ puanı da göz önüne alınmaktadır. Hastanın tedavi öncesi DYKİ puanının 10 ve üzerinde olması, şiddetli psoriasis kriterleri ve biyolojik tedavi başlama endikasyonları arasında yer almaktadır. Tedavi başladıktan sonra, hastanın DYKİ skorunda en az 5 puan gerileme görülmesi ise tedaviye verilen yeterli yanıtın göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. DYKİ, pemfiguslu ve EB’lı hastalarda da, kronik bülloz hastalığın hastanın

yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amacıyla başarıyla kullanılmış; ancak henüz psoriasiste olduğu gibi, yaygın kullanıma girmemiştir (24, 219).

DYKİ bir çok dile çevrilmiş; Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öztürkcan ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılmıştır (220).

Çalışmamızda DYKİ'ni seçmemizin nedeni, bu ölçeğin uygulama ve yorumlanma kolaylığına sahip olması yanında, pek çok kronik deri hastalığında olduğu gibi pemfigusta da, dermatolojiye özgü yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve güvenilir bulunmuş olmasıdır. DYKİ ölçeğinin bir örneği EK-2'de verilmiştir.

5.1.3. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) (EK-3)

HADÖ, bireylerde anksiyete ve depresyon riskini belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek üzere, 1983 yılında *Zigmond ve ark.* tarafından geliştirilmiş bir “kendini değerlendirme (*self-rating*)” ölçeğidir (221). HADÖ, **yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi; diğer yedisi (çift sayılar) ise depresyonu ölçen** toplam 14 soru içermektedir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her sorunun puanlaması değişik şekildedir; 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13. sorular giderek azalan şiddet gösterirler ve bu sorular için puanlama 3, 2, 1 ve 0 şeklindedir. Diğer yandan, 2., 4., 7., 9., 12. ve 14. sorular giderek artan bir şekilde 0, 1, 2 ve 3 biçiminde puanlanırlar. Alt ölçeklere ait soruların puanları toplanarak, her alt ölçeğin toplam puanı saptanır. Anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için, 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. soruların; depresyon alt ölçeği (HAD-D) için ise 2., 4., 6., 8., 10., 12. ve 14. soruların puanları toplanır (215).

HADÖ Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından 1977 yılında yapılmış olup bu çalışmada anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10, depresyon alt ölçeği için ise 7 olarak bulunmuştur (222). Bu değerlerin üzerinde puan alanların, anksiyete ve depresyon açısından risk altında olduğu düşünülür (215, 222).

Çalışmamızda, depresyon ve anksiyeteyi değerlendirmek için HADÖ'ni seçmemizin nedeni, bu ölçeğin kısa ve kolay anlaşılabilir olmasının yanında, anksiyete ve depresyon riskini birlikte değil, ayrı ayrı değerlendirmesidir. HADÖ ölçeğinin bir örneği EK-3'te verilmiştir.

5.2. HEM HASTA, HEM DE KONTROL GRUBUNDA DEĞERLENDİRİLEN ORTAK VERİLER

Çalışmamızın hem hasta, hem de kontrol grubunda analiz edilerek, değerlendirilen ortak verileri arasında, “ad ve soyad”, “yaş”, “cinsiyet” ve “medeni hal”, “eğitim durumu”, “iş durumu”, “sigara kullanımı” ve “alkol kullanımı” yer almaktaydı.

Çalışma sırasındaki katılımcı yaşı, her iki grupta da anketin doldurulduğu andaki yaşı ifade ediyordu ve karşılaştırma sürecinde kolaylık sağlaması açısından ≤ 50 yaş ve > 50 yaş olmak üzere iki alt grupta incelendi.

Katılımcıların anket anındaki medeni hali, “evli” ve “bekar” olarak 2 grupta değerlendirildi. Çalışmamıza katıldıkları sırada dul kalmış veya evlenip boşanmış olan, 3’ü (2K, 1E) hasta, 2’si (1K, 1E) sağlıklı gönüllü grubundan olmak üzere toplam 5 katılımcı, “bekar” grubunda değerlendirildi.

Eğitim durumu, “ilköğretim”, “ortaöğretim veya lise” ve “üniversite veya yüksek okul” şeklinde 3 alt grupta incelendi.

Katılımcıların iş durumu değerlendirilirken, anket anındaki statüleri göz önüne alınarak, “çalışıyor” ve “çalışmıyor” şeklinde 2 grup oluşturuldu. Ev hanımları ve bir meslek sahibi olmasına rağmen anket anında herhangi bir işte çalışmayan katılımcılar “çalışmıyor” grubunda değerlendirildi. Çalışmamıza katıldıkları sırada halen eğitimlerine devam etmekte olan 3’ü (2K, 1E) hasta, 5’i (1E, 4K) sağlıklı gönüllü grubundan olmak üzere toplam 8 katılımcı, “çalışıyor” grubuna dahil edildi.

Tüm katılımcılarda ortak olarak sorgulanan diğer veriler, alışkanlıkları ile ilgili olup “sigara” ve “alkol” kullanımına yönelikti. Düzenli sigara kullanımı “var” ve “yok” şeklinde değerlendirildi. Alkol kullanımı ise “sosyal içici”, “düzenli içici” ve “yok” şeklinde 3 grupta incelendi.

5.3. SADECE HASTA GRUBUNDA DEĞERLENDİRİLEN VERİLER

Büllü Hastalıklar Polikliniği’imizdeki hasta takip dosyalarında, hastaların ayrıntılı anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, alışkanlıkları, sistemik/dermatolojik muayene ve histopatolojik/immunolojik inceleme bulguları, tüm tedavi ve takip bilgileri ile gerekli durumlarda yapılan serolojik testlerin ve ek incelemelerin sonuçları yer almaktadır.

Çalışmamızın amaçları doğrultusunda, her hastanın dosya verileri retrospektif olarak detaylı bir şekilde değerlendirildi. Analiz edilen veriler içinde, “hastanın memleketi”,

“başlangıç yaşı”, “hastalık süresi”, “polikliniğimizdeki takip süresi”, tanının hangi “pemfigus alt tipi” ile uyumlu olduğu, “çalışma sırasındaki güncel KS dozu”, “pemfigusa eşlik eden komorbiditelerin sayısı ve isimleri”, hastalığın çalışma sırasındaki “klinik şiddeti” ve “klinik tipi (lezyonların tutulum bölgeleri)”, “tam remisyon süresi” ve hastalığın çalışma sırasındaki immunolojik şiddetini ölçmeye yönelik olarak “Dsg1/Dsg3 ve İİF düzeyleri” yer aldı.

Her hastanın memleketi önce il şeklinde kaydedildi. Daha sonra bu veriler, Türkiye’nin coğrafi bölgelerine göre bir araya getirilerek, 7 grup şeklinde düzenlendi.

Hastalığın başlangıç yaşı, pemfigus tanısının ilk konulduğu andaki hasta yaşını temsil ediyordu ve değerlendirme sürecinde kolaylık sağlaması açısından ≤ 50 yaş ve > 50 yaş olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Hastalık süresi, hastalığın ilk başladığı tarihten itibaren, klinik/immunolojik ve terapötik açıdan devam ettiği sürenin ay olarak ifade edilmesi şeklinde tanımlandı. Buna göre, çalışmamıza katıldıkları sırada pemfigus tanısı konulmuş olan yeni hastalar ile halen pemfigus tedavisine devam etmekte olan takipli hastalarda, hastalığın ilk başladığı tarihten itibaren anket uygulanan tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi. Bir yıldır klinik açıdan lezyonu bulunmayan, terapötik olarak fizyolojik dozun altında (≤ 10 mg/gün metilprednizolon ve eşdeğeri) sistemik KS kullanan ve altı ayda bir en az 3 kez yapılan İİF testinde serumda dolaşan antikora rastlanmayan hastalarda, plazma kortizol düzeyi normal bulunduktan sonra tedavi sonlandırılmıştı. Bu hastalarda hastalık süresi, hastalığın ilk başladığı tarihten itibaren, tedavinin kesildiği tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi. Hastalık süresi, değerlendirmede kolaylık sağlaması açısından “ ≤ 2 yıl”; “2-4 yıl” ve “ > 4 yıl” olarak 3 alt gruba ayrıldı.

Takip süresi, hastaların kliniğimize ilk başvurdıkları tarihten, çalışmamıza katıldıkları tarihe kadar geçen sürenin ay olarak kaydedilmesi ile saptandı. Elde edilen veriler, “ ≤ 2 yıl”; “2-4 yıl” ve “ > 4 yıl” olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirildi.

Her hastada pemfigusun hangi alt tipinin bulunduğu kaydedildi. Çalışmamıza katılan hastalarda saptanan alt tipler arasında “PV”, “PF”, “IgAP”, “PVeg” ve “PE” yer almaktaydı.

Çalışmamız başladıktan sonra pemfigus tanısı konulmuş olan 14 yeni hastaya, çalışmamıza katıldıkları sırada, metilprednizolon eşdeğeri olarak 0.5-1.5mg/kg dozunda sistemik KS tedavisi yeni başlanmıştı. Geri kalan takipli 61 hastanın, çalışmamıza katıldıkları sırada halen sistemik KS tedavisi kullanıp kullanmadıkları değerlendirilerek; halen kullanan hastaların güncel KS dozları, metilprednizolon (mg/gün) cinsinden kaydedildi. Pemfigus tedavisi seyrinde ve sonunda hastalarda remisyon kararı verilirken, *Murrell* ve *ark.* tarafından sistemik 10 mg/gün prednizon minimal tedavi olarak belirlenmişti (223). Bu önerinin, genel

yaklaşımımız doğrultusunda modifiye edilmesi sonucunda, çalışmamızda minimal tedavi 10 mg/gün metilprednizolon ve eşdeğeri sistemik KS olarak kabul edildi. Böylece hastaların çalışma sırasında kullandıkları güncel KS dozu, metilprednizolon cinsinden “ ≤ 10 mg/gün” ve “ >10 mg/gün” olmak üzere iki gruba ayrıldı; KS tedavisi kesilmiş olan 4 hasta, “ ≤ 10 mg/gün” grubunda değerlendirildi.

Tüm hastalar, çalışmamıza katıldıkları sırada pemfigusa eşlik eden komorbiditeler açısından sorgulandı ve tüm takipli hastaların dosyaları bu yönden retrospektif olarak incelendi. Hastalar komorbidite yönünden, “komorbidite yok”, “1 komorbidite” ve “ >1 komorbidite” şeklinde 3 gruba ayrıldı. 7 hastada herhangi bir komorbidite saptanmadı; diğer 68 hastanın sahip olduğu komorbiditeler, her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

Hastalığın çalışma sırasındaki klinik şiddeti değerlendirilirken öncelikle hastalar, çalışmamıza katıldıkları sıradaki klinik durumlarına göre, “yeni tanı”, “aktivasyon”, “parsiyel remisyon” ve “tam remisyon” olmak üzere 4 grupta değerlendirildi:

- 1. “Yeni Tanı” Grubu:** Çalışmamız başladıktan sonra, klinik, histopatolojik ve immunolojik olarak yeni pemfigus tanısı konulmuş, daha önce hiçbir pemfigus tedavisi almamış ve çalışmamıza katıldıkları sırada klinik olarak aktif pemfigus lezyonları bulunan başlangıç evresindeki hastalardan oluştu.
- 2. “Aktivasyon” Grubu:** Uygulanan pemfigus tedavileri ile daha önce hastalık kontrolü sağlanmış olan ancak, çalışmamıza katıldıkları sırada pemfigusu aktivasyon gösteren (1 haftadan uzun süredir spontan olarak iyileşmeyen ≥ 3 adet yeni kutanöz/mukozal lezyonu ortaya çıkan) hastalardan meydana geldi.
- 3. “Parsiyel Remisyon” Grubu:** Çalışmamıza katıldıkları sırada yeni lezyon çıkışı durmuş ve iyileşme sürecine girmiş olan ancak lezyonları henüz tam olarak regrese olmamış hastalardan oluştu.
- 4. “Tam Remisyon” Grubu:** Çalışmamıza katıldıkları sırada ≥ 1 aydır hiçbir kutanöz veya mukozal pemfigus lezyonu bulunmayan (lezyonsuz) hastalardan meydana geldi.

Pemfigusu aktif ve inaktif olan hastalar arasında bir karşılaştırma yapabilmek amacıyla, bu 4 grup içinden, “yeni tanı” ve “aktivasyon” grupları birleştirilerek “aktif hastalık” grubu; “parsiyel remisyon” ve “tam remisyon” grupları birleştirilerek de, “inaktif hastalık” grubu oluşturuldu. Pemfigusun çalışma sırasındaki klinik şiddetinin aktivite yönünden değerlendirilmesi Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetinin Hastalık Aktivitesi Yönünden Değerlendirilmesi

Pemfigusun Aktivite Yönünden Klinik Şiddeti		Deri/Mukoza Lezyonu
Aktif Hastalık	1) Yeni Tanı	(+)
	2) Aktivasyon	≥ 3 Lezyon
İnaktif Hastalık	3) Parsiyel Remisyon	İyileşmekte Olan Lezyonlar
	4) Tam Remisyon	(-)

Hastalığın çalışma sırasındaki klinik şiddetinin hekim gözüyle değerlendirilmesi amacıyla, hastayı muayene eden hekim tarafından “Hekimin Global Değerlendirmesi” (*Physician's Global Assessment, PGA*) ölçeği de dolduruldu. Bu ölçek, hastayı muayene eden hekimin, hastalığın o anki şiddetine göre, hastalığa 0-5 arasında (0 = çok hafif; 1 = hafif; 2 = orta; 3 = şiddetli ve 4 = çok şiddetli) bir puan vermesi şeklinde uygulanmaktadır. Çalışmamıza katılan her hastaya PGA uygulandıktan sonra, literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi, hastaların PGA skorları, “ $PGA \leq 1$ ” ve “ $PGA > 1$ ” şeklinde iki gruba ayrıldı. Pemfigusun çalışma sırasındaki klinik şiddetinin PGA ile değerlendirilmesi Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetinin PGA Kullanılarak Değerlendirilmesi

PGA Skoru	Pemfigusun PGA Şiddeti	
0	Çok Hafif	$PGA \leq 1$
1	Hafif	
2	Orta	$PGA > 1$
3	Şiddetli	
4	Çok Şiddetli	

Çalışma sırasındaki pemfigusun klinik tipi (tutulum bölgeleri), “mukozal pemfigus”, “mukokutanöz pemfigus”, “kutanöz pemfigus” ve “lezyon yok” olmak üzere 4 grupta değerlendirildi. Ayrıca, deri hastalıklarına özgü bir ölçek olan DYKİ’nin değerlendirilmesinde, deri tutulumu olup olmamasının etkisinin de araştırılması planlandığı için, “mukokutanöz” ve “kutanöz” pemfigus grupları bir araya gelerek “deri tutulumu olan pemfigus” grubunu; “mukozal pemfigus” grubu ile “lezyonsuz” grup bir araya gelerek de “deri tutulumu olmayan pemfigus” grubunu oluşturdular.

Pemfigusun çalışma sırasındaki immunolojik şiddeti değerlendirilirken, hastaların anti-Dsg1 ve anti-Dsg3 antikor düzeyleri ile İİF inceleme sonuçları göz önüne alındı. Genel yaklaşımımız doğrultusunda, *ELISA* yöntemi ile hasta serumlarında anti-Dsg1 ve anti-Dsg3 otoantikorları, ilaç dozununun düşürülmesi sürecinde, klinik remisyonun desteklenmesi amacıyla çalışılmaktadır. Bu bağlamda, çalışmamıza katılan 75 hastanın dosyaları incelendiğinde, toplam 40 hastada Dsg çalışılmış olduğu görüldü; 1 hastada sadece Dsg1; 12 hastada Dsg1 ve Dsg3; 27 hastada ise sadece Dsg3 çalışılmıştı. Dsg düzeyleri hem kantitatif, hem de “pozitif” ve “negatif” olmak üzere kalitatif bir şekilde kaydedildi. Dsg1 için kesme (cut-off) değeri “ ≥ 7 U/ml” idi. Öte yandan, Dsg3 için farklı zamanlarda 2 farklı kit kullanılmasından ötürü, “ ≥ 1 U/ml” ve “ ≥ 7 U/ml” olmak üzere 2 kesme (cut-off) değeri mevcuttu.

Toplam 75 hastanın 65’inde, çalışmamıza katıldıkları sırada İİF inceleme yapılmıştı. Bu hastaların 51’inde, 1/10 ile 1/300 arasında değişen titrasyonlarda (1/10, 1/40, 1/100, 1/160, 1/200 ve 1/300) pozitiflik görülmüş; geri kalan 14 hastada ise serumda dolaşan antikora rastlanmamıştı. Değerlendirme kolaylığı sağlaması açısından, İİF titrasyonları “ $\leq 1/40$ ” ve “ $> 1/40$ ” olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İİF inceleme sonucunda serumda dolaşan antikor saptanmayan hastalar, “ $\leq 1/40$ ” grubunda değerlendirildi.

5.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen bulgular, istatistiksel analizler için “**NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA)**” programına girilerek değerlendirildi.

Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında “**Oneway Anova testi**” ve farklılığa neden olan grubun tespitinde “**Tukey HSD testi**”; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise “**Kruskal Wallis testi**” ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde “**Mann Whitney U testi**” kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren parametreler “**Student t testi**”; normal dağılım göstermeyen parametreler ise “**Mann Whitney U testi**” kullanılarak kıyaslandı. Öte yandan, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında “**Ki-Kare testi**” kullanıldı.

Çalışmada kullanılan KF-36, DYKİ ve HADÖ (HAD-A ve HAD-D) ölçeklerinin toplam puanları arasındaki ilişkiler “**Pearson korelasyon analizi**” kullanılarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak “ **$p < 0.05$** ” kabul edildi.

Elde edilen bulgular, mevcut literatür verileri ışığında ayrıntılı olarak tartışıldı.

6. BULGULAR

6.1. GİRİŞ

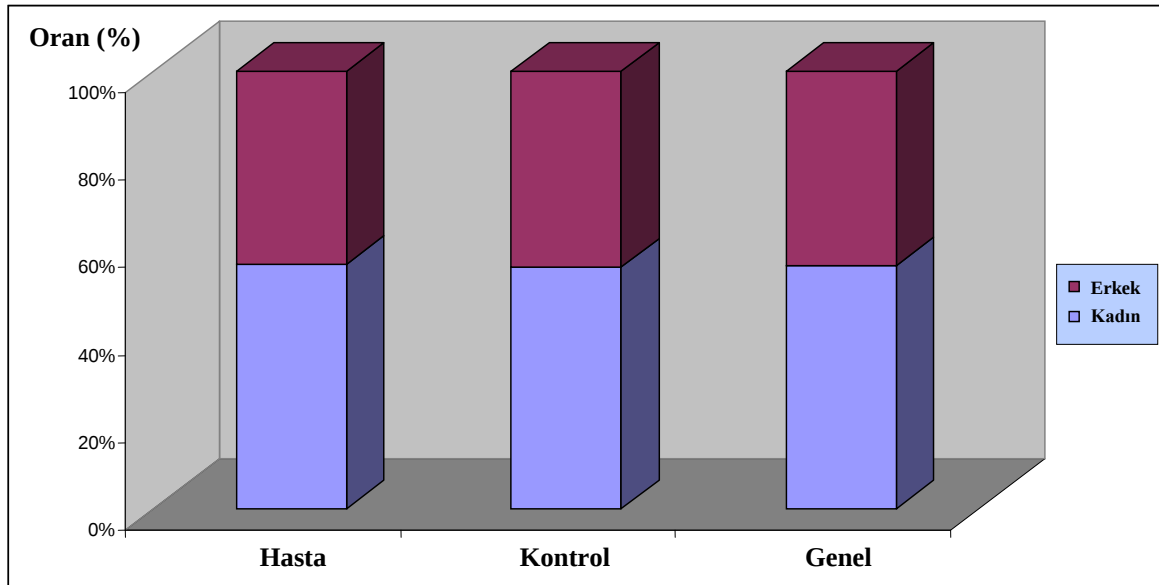
Bu prospektif, vaka-kontrollü, klinik çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniği'nde, Temmuz 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında; 75'i pemfigus hastası, 76'sı sağlıklı gönüllü olmak üzere, toplam 151 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza katılan 75 pemfigus hastasından 61'i (%81.3), polikliniğimizde düzenli takip ve tedavi edilen hastalar iken; geri kalan 14'ü (%18.7), çalışmamız sırasında yeni pemfigus tanısı konulmuş ve tedavi başlanmış olan başlangıç evresindeki hastalardı.

6.2. HER İKİ GRUPTA ORTAK OLARAK DEĞERLENDİRİLEN GENEL DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERE AİT VERİLER

Katılımcıların yaşları 19 ile 80 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 44.49 ± 13.74 olarak belirlendi. Yaş ortalaması, hasta grubunda 46.66 ± 14.2 (19-73yaş); kontrol grubunda 43.34 ± 12.99 (24-80yaş) olarak tespit edildi. Genel olarak katılımcıların %55.6'sının yaşı 50 ve altında iken, %44.4'ünün yaşı 50'nin üzerindeydi. Gruplara göre değerlendirildiğinde, yaşı 50 ve altında olanların oranı hasta grubunda %56, kontrol grubunda %68.4; yaşı 50'nin üzerinde olanların oranı hasta grubunda %44, kontrol grubunda %31.6 olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında, yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında, %55.6 oranında kadın, %44.4 oranında erkek katılımcıya rastlandı; çalışmaya katılan kadın/erkek oranı (K/E) 1.25/1 olarak belirlendi. Hasta grubunda %56 oranında kadın, %44 oranında erkek mevcut olup K/E oranı 1.27 idi. Öte yandan kontrol grubunda %55.3 oranında kadın, % 44.7 oranında erkek mevcut olup K/E oranı 1.24/1 olarak saptandı. Cinsiyet açısından, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Katılımcıların cinsiyetlerine göre, genel ve grup bazındaki dağılımları Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. Çalışma Grubumuzun Cinsiyete Göre Dağılımı



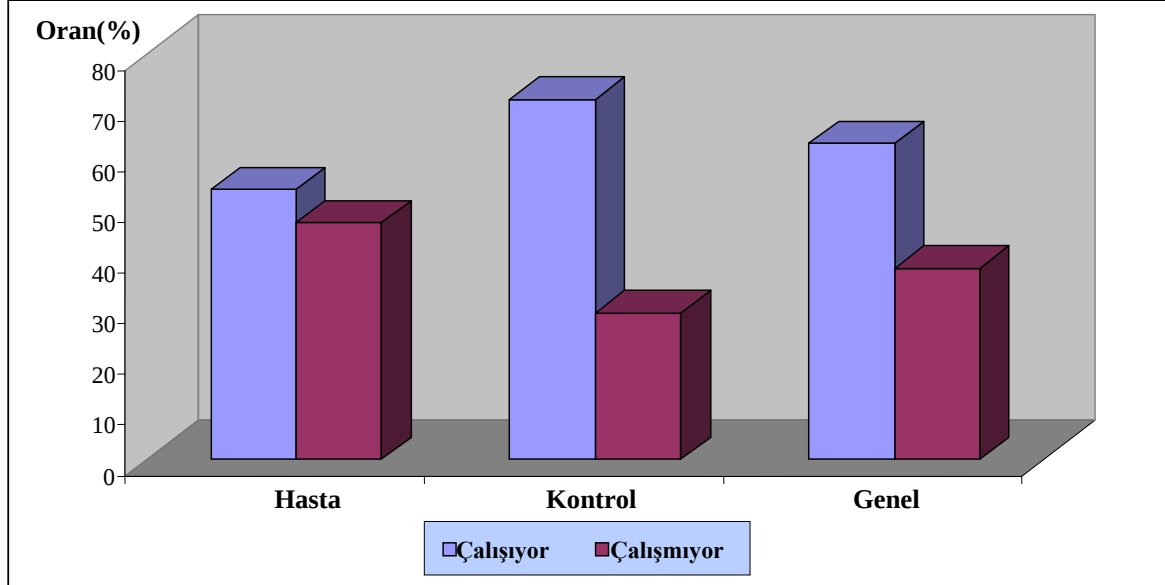
Medeni hal açısından değerlendirildiğinde, katılımcıların %78.8'inin evli, %21.2'sinin bekar olduğu saptandı. Dul kalmış veya evlenip boşanmış olan 3'ü (2K, 1E) hasta, 2'si (1K, 1E) kontrol grubundan olmak üzere toplam 5 katılımcı, “bekar” grubuna dahil edildi. Grup bazında değerlendirildiğinde, hastaların %80'inin evli, %20'sinin bekar; sağlıklı gönüllülerin %77.6'sının evli, %22.4'ünün bekar olduğu saptandı. Medeni hal açısından, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Eğitim düzeyi, ilköğretim, ortaöğretim/lise ve üniversite/yüksekokul olarak 3 grupta incelendiğinde, olguların yarısından fazlasının (%53.6) ilkokul mezunu olduğu saptandı. Ortaokul/lise mezunu olanların oranı %19.9; üniversite/yüksekokul mezunu olanların oranı %26.5 olarak bulundu. İlkokul mezunu olanların oranı hasta grubunda %56, kontrol grubunda %51.3; ortaokul/lise mezunu olanların oranı hasta grubunda %18.7, kontrol grubunda %21.1; üniversite/yüksekokul mezunu olanların oranı ise hasta grubunda %25.3, kontrol grubunda %27.6 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

İş durumu açısından incelendiğinde, katılımcıların %62.3'ünün herhangi bir iş kolunda çalıştığı saptandı; bu gruba, çalışmamıza katıldıkları sırada halen eğitimlerine devam etmekte olan 3'ü (2K, 1E) hasta, 5'i (1E, 4K) sağlıklı gönüllü, toplam 8 katılımcı da dahil edildi. Öte yandan, katılımcıların %37.7'sini çalışmayanlar ile ev hanımları oluşturdu. Çalışanların oranı hasta grubunda %53.3, kontrol grubunda %71.1; çalışmayanların oranı ise hasta grubunda %46.7; kontrol grubunda %28.9 olarak belirlendi. İş durumu açısından hasta ve kontrol

grupları arasında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptandı ($p<0.05$); sağlıklı gönüllülerin çalışma oranı, hastalarinkinden anlamlı düzeyde yüksekti (Şekil 3).

Şekil 3. Çalışma Grubumuzun İş Durumuna Göre Dağılımı



Katılımcıların alkol ve sigara alışkanlıkları da değerlendirilen parametreler arasındaydı. Düzenli alkol kullanımına hiçbir katılımcıda rastlanmazken; sosyal içici olarak alkol kullananların oranı %8.6 olarak bulundu. Öte yandan, sigara alışkanlığına sahip katılımcıların oranı %26.5 olarak tespit edildi. Grup bazında değerlendirildiğinde, alkol kullanımına, hasta grubunda %8, kontrol grubunda %9.2 oranında; sigara alışkanlığına ise hasta grubunda %29.5; kontrol grubunda %23.7 oranında rastlandı. Gruplara göre alkol ve sigara kullanım oranları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hem hasta hem de kontrol grubunda ortak olarak değerlendirilen demografik özelliklere (yaş, cinsiyet, medeni hal, eğitim düzeyi, iş durumu, alkol ve sigara kullanımı) ait verilerin genel ve gruplara göre dağılımları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Çalışma Grubumuzun Genel Demografik Özelliklere Ait Dağılımları

		Hasta	Kontrol	Genel	^a p
		Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş		46.66±14.21	43.34±12.99	44.49±13.74	0.063
Hasta Sayısı (%)					^b p
Cinsiyet	Kadın	42 (%56)	42 (%55.3)	84 (%55.6)	0.927
	Erkek	33 (%44)	34 (%44.7)	67 (%44.4)	
Yaş	≤ 50	42 (%56)	52(%68.4)	84 (%55.6)	0.115
	> 50	33 (%44)	24 (%31.6)	67 (%44.4)	
Medeni Hal	Evli	60 (%80)	59 (%77.6)	119 (%78.8)	0.722
	Bekar	15 (%20)	17 (%22.4)	32 (%21.2)	
Eğitim Düzeyi	İlkokul	42 (%56)	39 (%51.3)	81 (%53.6)	0.845
	Ortaokul/Lise	14 (%18.7)	16 (%21.1)	30 (%19.9)	
	Üniversite/Yüksekokul	19 (%25.3)	21 (%27.6)	40 (%26.5)	
İş Durumu	Çalışıyor	40 (%53.3)	54 (%71.1)	94 (%62.3)	0.025*
	Çalışmıyor	35 (%46.7)	22 (%28.9)	57 (%37.7)	
Alkol	Var	6 (%8)	7 (%9.2)	13 (%8.6)	0.791
	Yok	69 (%92)	69 (%90.8)	138 (%91.4)	
Sigara	Var	22 (%29.3)	18 (%23.7)	40 (%26.5)	0.432
	Yok	53 (%70.7)	58 (%76.3)	111 (%73.5)	

^a Student t Testi

^bKi kare Testi

*p<0.05

6.3. SADECE HASTA GRUBUNDA DEĞERLENDİRİLEN VERİLER

6.3.1. Hastaların Memleketleri İle İlgili Veriler

Hastaların memleketleri (doğduğu yer ve/veya yaşadığı yer) Türkiye'nin yedi coğrafi bölgesine göre değerlendirildiğinde, ilk sırayı %28'erlik oranla Karadeniz ve Doğu Anadolu Bölge'lerinin paylaştığı görüldü; onları sırasıyla, Marmara Bölgesi (%18.7), İç Anadolu Bölgesi (%13.3), Güneydoğu Anadolu Bölgesi (%8), Ege Bölgesi (%2.7) ve Akdeniz Bölgesi (%1.3) izledi. Hastaların memleketlerinin coğrafi bölgelerimize göre dağılımı Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9. Hastaların Memleketlerinin Coğrafi Bölgelerimize Göre Dağılımı

Coğrafi Bölge	n	%
Karadeniz Bölgesi	21	28.0
Doğu Anadolu Bölgesi	21	28.0
Marmara Bölgesi	14	18.7
İç Anadolu Bölgesi	10	13.3
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	6	8.0
Ege Bölgesi	2	2.7
Akdeniz Bölgesi	1	1.3

6.3.2. Hastalık Süresi, Başlangıç Yaşı ve Takip Süresi İle İlgili Veriler

Hastalık süresi, 1 ile 306 ay arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 63.0 ± 64.03 ay olarak bulundu. Hastalık süresi, hastaların 25'inde (%33.3) ≤ 2 yıl, 16'sında (%21.3) 3-4 yıl, 34'ünde (%45.3) >4 yıl olarak saptandı.

Hastalığın başlangıç yaşları, 8 ile 73 yaş arasında değişmekte olup ortalama başlangıç yaşı 41.89 ± 13.96 olarak belirlendi. Başlangıç yaşı 54 hastada (%72) ≤ 50 yaş; 21 hastada (%28) >50 yaş olarak saptandı.

Hastaların polikliniğimizden takip süreleri 0 ile 246 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 45.28 ± 50.55 ay olarak bulundu. Çalışmaya katıldıkları sırada yeni pemfigus tanısı konulmuş olan 14 (%18.7) hasta da dahil edildiğinde, takip süresi ≤ 2 yıl olan

35 hasta (%46.7) saptandı. Takip süresi, 14 (%18.7) hastada 3-4 yıl; 26 (%34.7) hastada >4 yıl olarak bulundu.

Hastalık süresi, pemfigusun başlangıç yaşı ve polikliniğimizden takip süresine göre hastaların dağılımı, Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastalık Süresi, Başlangıç Yaşı ve Takip Süresine Göre Dağılımlar

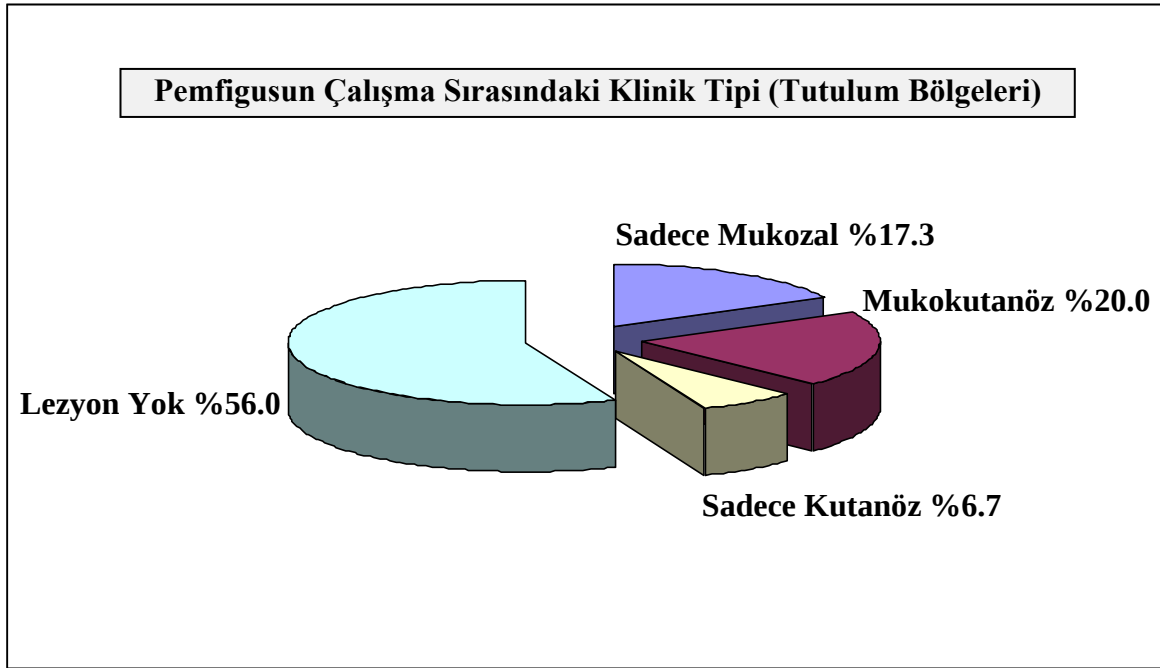
	n	Min-Max	Ort±SD
Hastalık Süresi (Ay)	75	1-306	63±64.03
Başlangıç Yaşı	75	8-73yaş	41.89±13.96
Takip Süresi (Ay)	75	0-246	45.28±50.55
	N	%	
Hastalık Süresi (Yıl)	≤ 2	25	33.3
	3-4	16	21.3
	>4	34	45.3
Başlangıç Yaşı	≤ 50	54	72
	> 50	21	28
Takip Süresi (Yıl)	≤ 2	35	46.7
	3-4	14	18.7
	> 4	26	34.7

6.3.3. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tipi (Tutulum Bölgeleri) İle İlgili Veriler

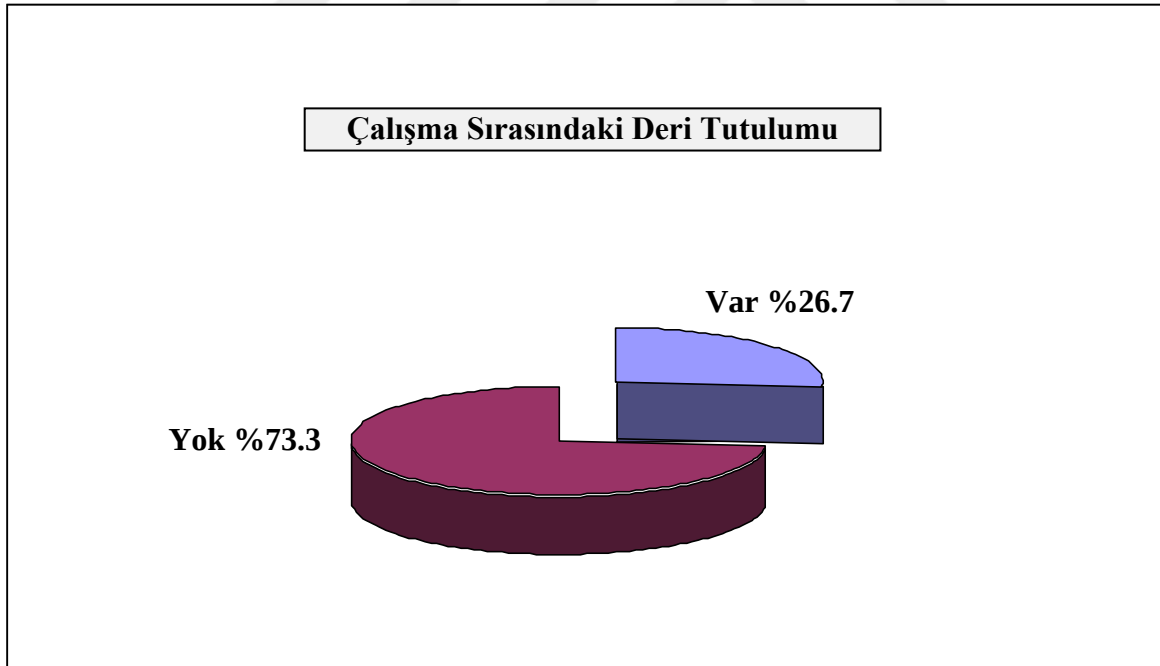
Toplam 75 hastanın 42’sinde (%56), çalışmamıza katıldıkları sırada tam klinik remisyonda olmalarından ötürü, herhangi bir pemfigus lezyonu bulunmamaktaydı. Geri kalan 33 (%44) hastanın 13’ünde (%17.3) sadece mukozal tutulum, 15’inde (%20) mukokutanöz tutulum ve 5’inde (%6.7) ise sadece kutanöz tutulum mevcuttu (Şekil 4).

Hastalar deri tutulumun olup olmasına göre değerlendirildiğinde, sadece deri tutulumu ve mukokutanöz tutulum görülen toplam 20 (%26.7) hasta “deri tutulumu olan”; sadece mukozal tutulum görülen ve çalışma sırasında lezyonu bulunmayan toplam 55 (%73.3) hasta ise “deri tutulumu olmayan” hasta grubunu oluşturdu. (Şekil 5).

Şekil 4. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tiplerinin Görülme Oranları



Şekil 5. Çalışma Sırasındaki Kutanöz Tutulumun Değerlendirilmesi

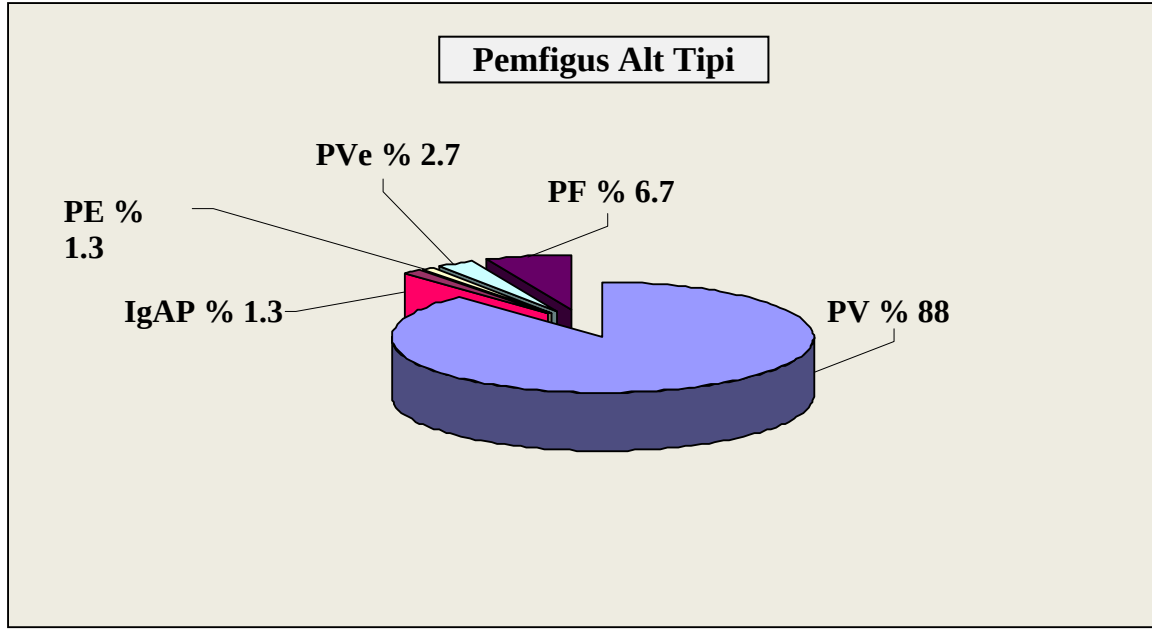


6.3.4. Pemfigusun Alt Tipleri İle İlgili Veriler

6.3.4.1. Pemfigusun Alt Tiplerinin Görülme Oranları

Pemfiguslu 75 hastanın 66'sına (%88) PV, 5'ine (%6.7) PF, 2'sine (%2.7) PVe, 1'ine (%1.3) PE ve 1'ine (%1.3) IgAP tanısı konulmuştu. Pemfigus alt tiplerinin görülme oranları Şekil 6'da gösterilmiştir.

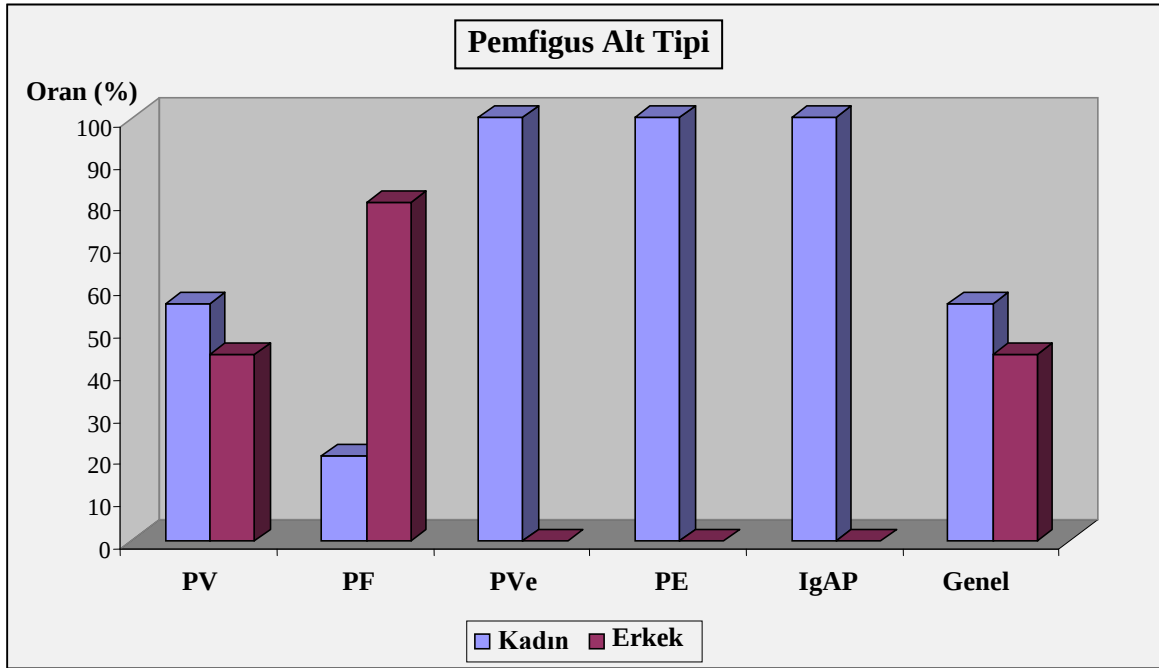
Şekil 6. Pemfigus Alt Tiplerinin Görülme Oranları



6.3.4.2. Pemfigusun Alt Tiplerinin Cinsiyete Göre Dağılımları

Pemfigus alt tiplerinin cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında, PV'li 66 hastanın 37'sinin (%56) kadın, 29'unun (%44) erkek; PF'lu 5 hastanın biri (%20) dışında hepsinin erkek (%80) olduğu saptandı. Öte yandan, diğer pemfigus alt tiplerine (PVe, PE ve IgAP) sahip tüm hastaların kadın olduğu görüldü. Pemfigus alt tiplerinin cinsiyete göre dağılımları Şekil 7'de gösterilmiştir.

Şekil 7. Pemfigus Alt Tiplerinin Cinsiyete Göre Dağılımları



6.3.4.3. Pemfigusun Alt Tiplerinin Yaşa, Başlangıç Yaşına, Hastalık Süresine ve Takip Süresine Göre Dağılımları

- Yaş ortalaması, PV’li hastalarda 47.0 ± 14.01 ; PF’lu hastalarda 46.40 ± 15.77 olarak bulundu.
- Hastalığın ortalama başlangıç yaşı, PV’li hastalarda 42.42 ± 14.06 ; PF’lu hastalarda 40.0 ± 12.34 olarak saptandı.
- Ortalama hastalık süresi, PV’li hastalarda 60.84 ± 65.37 ay iken; PF’lu hastalarda 70.60 ± 60.89 aydı.
- Ortalama takip süresi, PV’li hastalarda 42.24 ± 49.48 ay iken; PF’lu hastalarda, 63.40 ± 64.60 aydı.

Pemfigusun alt tiplerinin yaşa, başlangıç yaşına, hastalık süresine ve takip süresine göre dağılımları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Pemfigus Alt Tiplerinin Yaşı, Başlangıç Yaşına, Hastalık Süresine ve Takip Süresine Göre Dağılımları

	Pemfigus Alt Tipi	n	Min-Max	Ort±SD
Yaş	PV	66	19-73	47±14.01
	PF	5	21-62	46.40±15.77
	PVe	2	35-36	35.50±0.70
	IgAP	1	67-67	67.0±0
	PE	1	28-28	28.0±0
Pemfigusun Başlangıç Yaşı	PV	66	8-73	42.42±14.06
	PF	5	20-54	40±12.34
	PVe	2	24-32	28.0±5.65
	IgAP	1	59-59	59.0±0
	PE	1	27-27	27.0±0
Hastalık Süresi (Ay)	PV	66	1-306	60.84±65.37
	PF	5	18-174	77.60±60.89
	PVe	2	48-149	98.50±71.41
	IgAP	1	92-92	92.0±0
	PE	1	32-32	32.0±0
Takip Süresi (Ay)	PV	66	0-246	42.24±49.48
	PF	5	0-168	63.40±64.60
	PVe	2	42-138	90±67.88
	IgAP	1	89-89	89.0±0
	PE	1	22-22	22.0±0

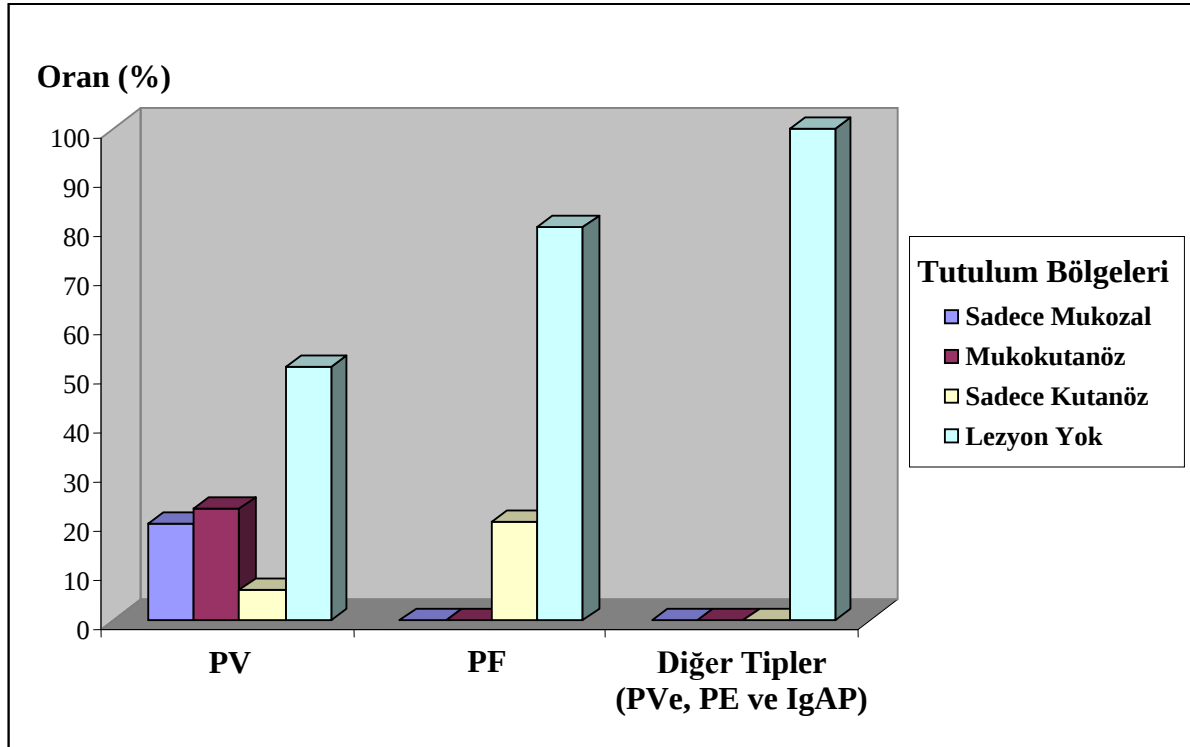
6.3.4.4. Pemfigusun Alt Tiplerinin Çalışma Sırasındaki Tutulum Bölgelerine Göre Dağılımları

- PV’li 66 hastanın 34’ünde (%51.5) çalışmamıza katıldıkları sırada herhangi bir pemfigus lezyonu bulunmamaktaydı. Geri kalan 32 PV hastasının 13’ünde (%19.7) sadece mukozal, 15’inde (%22.7) mukokutanöz ve 4’ünde (%6.1) sadece kutanöz tutulum mevcuttu.
- PF’lu 5 hastanın sadece 1’inde kutanöz tutulum şeklinde pemfigus lezyonu mevcuttu; geri kalan 4 PF hastası ise lezyonsuzdu.

- PVe (n=2), PE (n=1) ve IgAP (n=1) hastalarında çalışma sırasında herhangi bir pemfigus lezyonuna rastlanmadı.

Pemfigus alt tiplerinin çalışma sırasındaki tutulum bölgelerinin dağılımı Şekil 8’de gösterilmiştir. Hasta sayılarının çok az olması nedeniyle, PVe, PE ve IgAP “diğer tipler” başlığı altında toplanmıştır (Şekil 8).

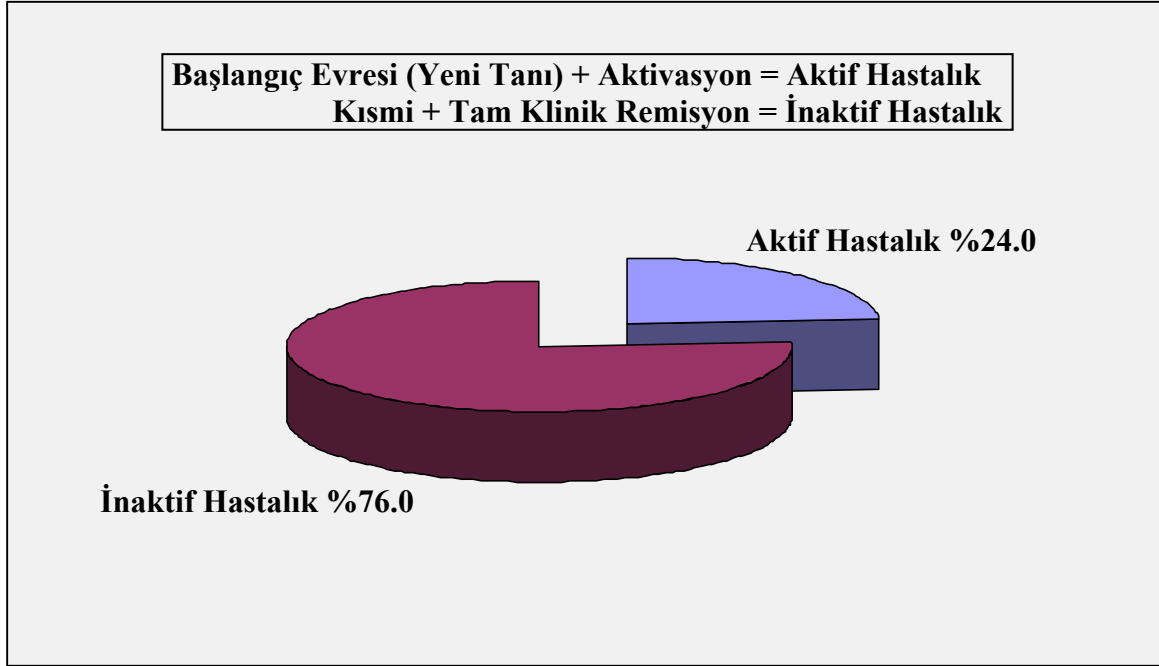
Şekil 8. Pemfigus Alt Tiplerinin Çalışma Sırasındaki Tutulum Bölgelerinin Dağılımı



6.3.5. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddeti İle İlgili Veriler

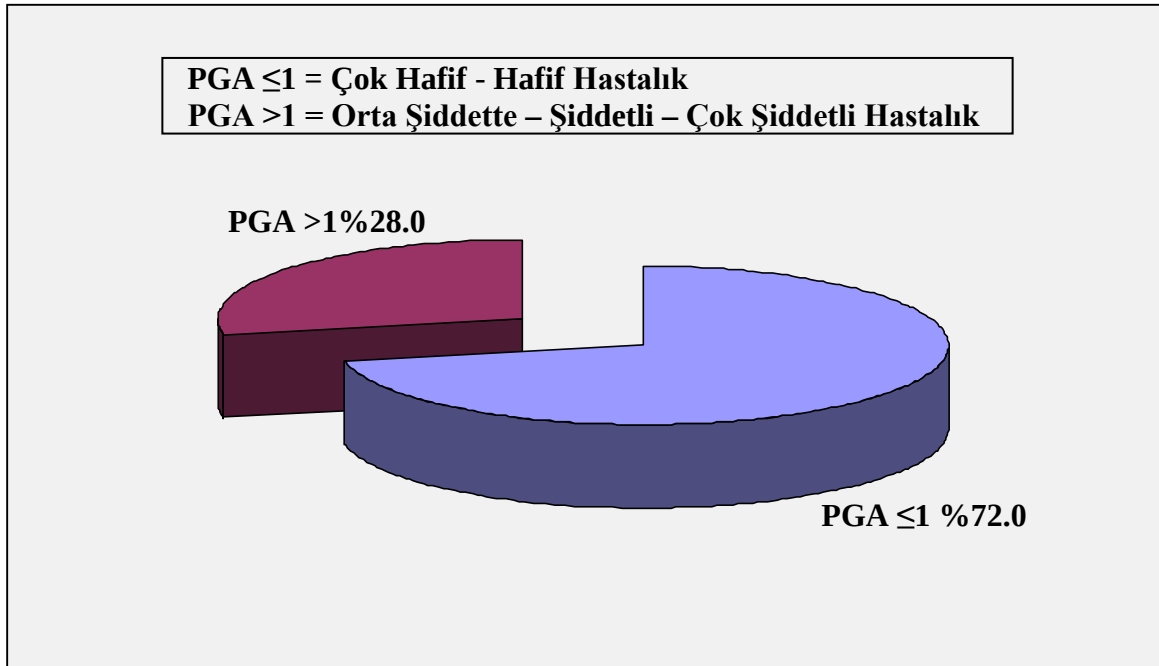
Çalışmamıza katılan 75 hastanın 61’i, polikliniğimizde düzenli olarak takip ve tedavi edilen hastalardı; bu hastalar, çalışma sırasındaki klinik durumlarına göre değerlendirildiklerinde, 4’ünün (%5.3) aktivasyonda, 15’inin (%20) kısmi klinik remisyonda ve 42’sinin (%56) tam klinik remisyonda olduğu saptandı. Geri kalan 14 hasta, (%18.7) çalışmamız sırasında yeni tanı almış ve klinik açıdan başlangıç evresinde olan hastalardı. Pemfigusun klinik şiddeti, hastalık aktivitesine göre gruplandırıldığında, başlangıç evresinde ve aktivasyonda olan toplam 18 hastanın (%24) “aktif hastalık”; kısmi veya tam klinik remisyonda olan toplam 57 hastanın (%76) ise “inaktif hastalık” grubunda yer aldığı belirlendi (Şekil 9).

Şekil 9. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetinin Hastalık Aktivitesine Göre Değerlendirilmesi



Pemfigusun çalışma sırasındaki klinik şiddeti PGA (Hekimin Global Değerlendirmesi, 0-4) yoluyla değerlendirildiğinde, PGA 54 hastada (%72) “ ≤ 1 ”; 21 hastada (%28) “ >1 ” olarak saptandı (Şekil 10).

Şekil 10. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetinin PGA Kullanılarak Değerlendirilmesi



6.3.6. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki İmmunolojik Şiddeti İle İlgili Veriler

Çalışmamıza katılan toplam 75 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendiğinde, toplam 40 hastada çalışmamıza katıldıkları sırada, Dsg çalışılmış olduğu görüldü. Dsg düzeyleri hem kantitatif, hem de “pozitif” ve “negatif” olmak üzere kalitatif bir şekilde kaydedilmişti. Dsg1 için kesme (cut-off) değeri ≥ 7 U/ml idi. Öte yandan, Dsg3 için farklı zamanlarda 2 farklı kit kullanılmasından ötürü, ≥ 1 U/ml ve ≥ 7 U/ml olmak üzere 2 kesme (cut-off) değeri mevcuttu.

Bir hastada (1 PE) sadece Dsg1, 27 hastada (24 PV, 1 PF, 1 PVe ile 1 IgAP) ise sadece Dsg3 çalışılmıştı. Sadece Dsg1 ve sadece Dsg3 çalışılan hastaların sonuçları, “pozitif” ve “negatif” olmak üzere kalitatif bir şekilde, pemfigus alt tipleri de belirtilerek Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Sadece Dsg1 ve Sadece Dsg3 Çalışılan Hastalarda, Pemfigus Alt Tiplerine Göre Tetkik Sonuçlarının Dağılımı

Pemfigus Alt tipi	Sadece Dsg1 Bakılan Hastalar n=1		Sadece Dsg3 Bakılan Hastalar n=27	
	(+)	(-)	(+)	(-)
PV	0	0	17	7
PF	0	0	1	0
PVe	0	0	1	0
IgAP	0	0	1	0
PE	0	1	0	0
Total	0	1	20	7

Hem Dsg1 hem de Dsg3 bakılan 12 hasta mevcut olup bunların 9’unun tanısı PV; 3’ünün ise PF’du. Bu hastaların tetkik sonuçları, “pozitif” ve “negatif” olmak üzere kalitatif bir şekilde, pemfigus alt tipleri ve tutulum bölgeleri de belirtilerek Tablo 13’te verilmiştir.

Tablo 13. Dsg1 + Dsg3 Çalışılan Hastalarda Pemfigusun Tutulum Bölgelerine (Klinik Tiplerine) ve Alt Tiplerine Göre Dağılımı

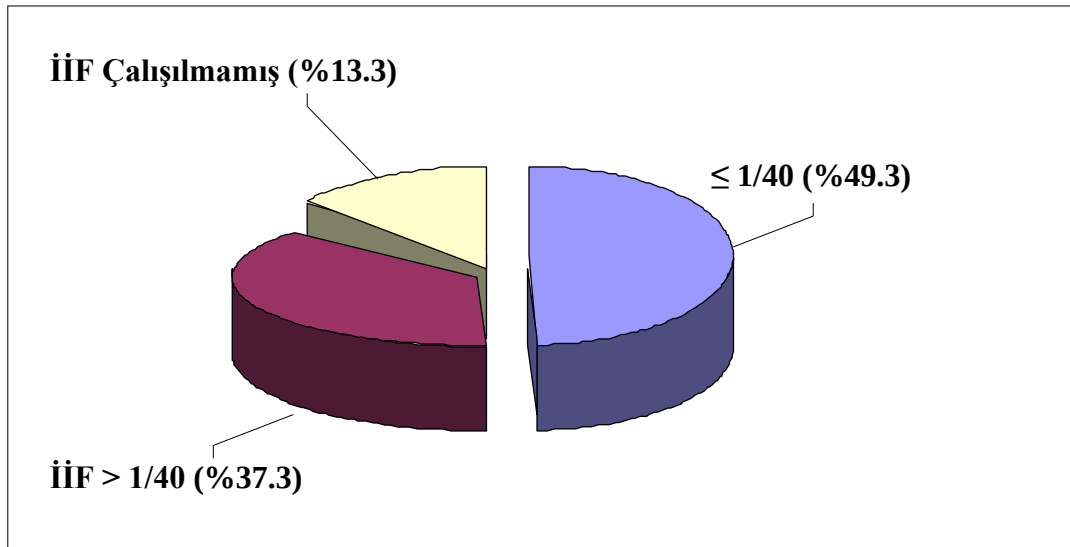
Pemfigusun Klinik Tipi	Sadece Dsg1 (+)	Sadece Dsg3(+)	Dsg1 (+) ve Dsg3(+)	Dsg1 (-) ve Dsg3(-)	Total
Mukozal	0	2	0	0	2
Mukokutanöz	0	1	1	0	2
Kutanöz	2*	0	0	0	2
Lezyonsuz	1*	0	0	5	6
Total	3	3	1	5	12

*PF'lu 3 Hasta

Hastaların Dsg düzeyleri kantitatif olarak değerlendirildiğinde, Dsg1 düzeyleri 0.6-203 U/ml arasında tespit edildi (cut-off değeri ≥ 7 U/ml). Öte yandan Dsg3 değerleri, 2 farklı kit kullanılmasından ötürü, 0.1-5.9 U/ml (cut-off değeri ≥ 1 U/ml) ve 1.1-202 U/ml (cut-off değeri ≥ 7 U/ml) arasında saptandı.

Toplam 75 hastanın 65'inde (%86.7), çalışmamıza katıldıkları sırada İİF inceleme yapılmıştı. Bu hastaların 51'inde, 1/10 ile 1/300 arasında değişen titrasyonlarda (1/10, 1/40, 1/100, 1/160, 1/200 ve 1/300) pozitiflik görüldü; 14 hastada ise kanda dolaşan antikora rastlanmadı. İİF titrasyonları $\leq 1/40$ ve $> 1/40$ olmak üzere 2 alt gruba ayrıldığında; 37 hastanın (%49.3) " $\leq 1/40$ ", 28 hastanın (%37.3) " $> 1/40$ " grubunda yer aldığı belirlendi; geri kalan 10 hastada (%13.3) çalışmamıza katıldıkları sırada İİF çalışılmamıştı (Şekil 11).

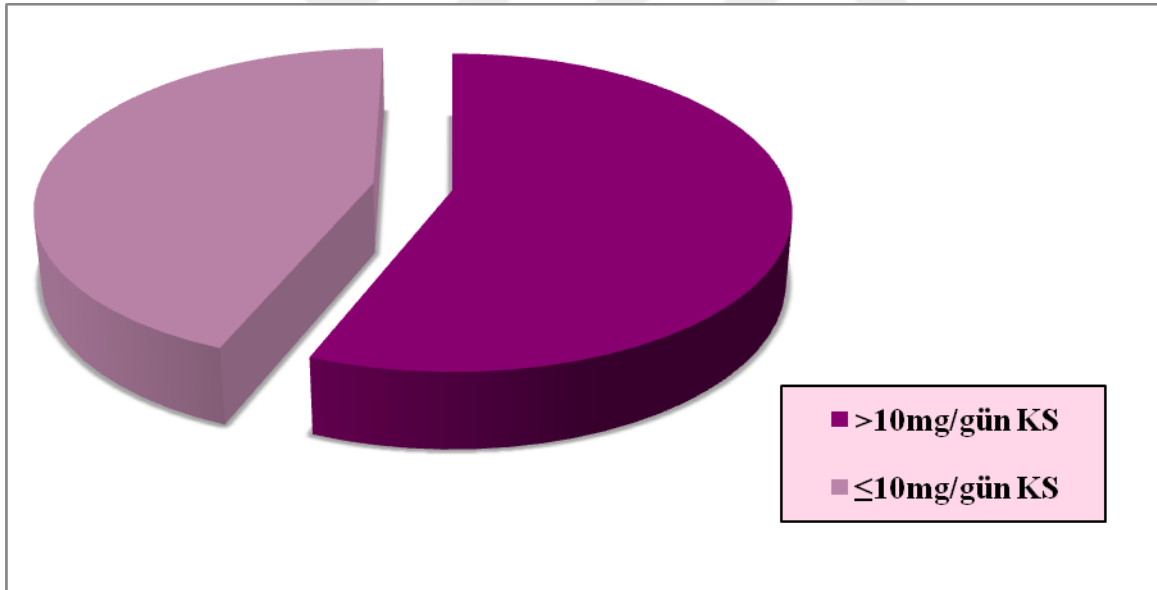
Şekil 11. Çalışma Sırasında Bakılmış Olan İİF Titrasyonları İle İlgili Dağılımlar



6.3.7. Hastaların Çalışma Sırasındaki Pemfigus Tedavileri İle İlgili Veriler

Çalışmamıza katılan 75 hastanın 61'i, pemfigus tanısı ile polikliniğimizden düzenli olarak takip ve tedavi edilen hastalar olup hepsi daha önce KS ve/veya ek bir immunsupresif ajan ile pemfigus tedavisi almışlardı. Bu hastaların çalışmamıza katıldıkları sırada kullandıkları pemfigus tedavisi değerlendirildiğinde, KS dozu metilprednizolon eşdeğeri olarak 42 hastada (%56) $\leq 10\text{mg/gün}$; 19 hastada (%25.3) ise $>10\text{mg/gün}$ olarak saptandı. Bu hastaların 30'unda (%40) ek immunsupresif tedavi kesilmemiş olup bu amaçla en sık kullanılan ajan AZT idi. Çalışmamız sırasında pemfigus tanısı yeni konulmuş ve metilprednizolon eşdeğeri olarak 0,5-1,5 mg/kg dozunda KS tedavisi henüz başlanmış olan 14 hasta da dahil edildiğinde, $>10\text{ mg/gün}$ dozunda KS kullanan toplam hasta sayısı 33 (%44.0) olarak belirlendi (Şekil 12).

Şekil 12. Çalışma Sırasındaki Kortikosteroid (KS) Dozları İle İlgili Dağılımlar



6.3.8. Pemfigusa Eşlik Eden Komorbiditeler İle İlgili Veriler

Çalışmaya katılan 75 hastanın 36'sında (%48) herhangi bir komorbiditeye rastlanmadı; geri kalan 39 hastanın 14'ünde (%18.7) 1 adet, 25'inde (%33.3) ise 1'den fazla sayıda komorbidite mevcuttu. Bu komorbiditeler arasında ilk sırayı %21.8 görülme oranıyla hiperlipideminin aldığı görüldü. Onu sırasıyla, arteriyel hipertansiyon (%20.3), diabetes mellitus (%14.0), tiroid hastalıkları (%14.0), karaciğer hastalıkları (%10.9), gastrit (%7.8),

böbrek hastalıkları (%6.2), hemoroid/anal fissür (%4.7) ve benign prostat hipertrofisi (%1.56) izlemektedir (Tablo 14).

Ayrıca, çalışmamıza katıldıkları sırada, 8 hastamızda uzun süreli KS tedavisine bağlı olarak gelişmiş olan iyatrojenik komplikasyonlar da mevcuttu; bunlar 5 hastada osteoporoz, 2 hastada avasküler femoral nekroz ve 1 hastada posterior subkapsüler katarakt olarak tespit edildi.

Tablo 14. Pemfigusa Eşlik Eden Komorbiditeler

Komorbidite	Hasta Sayısı
Hiperlipidemi	14
Arteriyel Hipertansiyon	13
Diabetes Mellitus	9
Tiroid Hastalıkları	
• Hipertiroidi	3
• Subklinik Hipertiroidi	2
• Multinodüler Guatr	4
Karaciğer Hastalıkları	
• Hepatosteatoz	3
• Kronik Hepatit B Taşıyıcılığı	1
• Karaciğer Kisti	1
• Kolelithiasis	1
• Gilbert Sendromu	1
Gastrit	5
Hemoroid/Anal Fissür	3
Böbrek Hastalıkları	
• Nefrolithiasis	1
• Hiperürisemi/Kronik Böbrek yetmezliği	1
• Böbrek Kisti	1
Benign Prostat Hipertrofisi	1

6.4. DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTE İNDEKSİ (DYKİ) (EK 2) İLE İLGİLİ DEĞERLENDİRMELER

6.4.1. DYKİ Sorularına Verilen Yanıtların Dağılımı İle İlgili Veriler

DYKİ, toplam 10 sorudan oluşan ve her sorunun puanının toplanmasıyla total puanı (0-30) elde edilen dermatolojik hastalıklara özgü bir ölçek olduğu için çalışmamız sırasında sadece hastalara uygulanmıştır. DYKİ’nde saptanan yüksek puanlar, yaşam kalitesindeki azalmayı göstermektedir. Çalışmamıza katılan 75 hastanın DYKİ puanları 0 ile 19 arasında değişmekte olup ortalaması 4.15 ± 5.24 olarak bulunmuştur.

Dermatolojik yaşam kalitesinin hangi boyutlarının ne şekilde etkilendiğinin anlaşılabilmesi için, DYKİ’nin her sorusuna hastalar tarafından verilen yanıtlar (“a= oldukça fazla (evet)”; “b=çok”; c= “hafif (biraz)”; d=“hiç yok (hiç olmaz)”; e= “ilgisi yok”) ayrı ayrı kaydedilerek, her sorunun ortalama puanı hesaplandı.

DYKİ’nin 10 sorusu içinde en yüksek puanı, (1.44 ± 1.55) ilk soru olan, “son bir haftadır cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?” sorusunun almış olduğu görüldü. Hastaların %40’ı bu soruya, “oldukça fazla” yanıtını vermişti. İkinci en yüksek puanı (0.69 ± 1.03), yedinci soru olan “geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi?” sorusu almıştı; hastaların %60’ı bu soruyu “evet” şeklinde yanıtlamıştı.

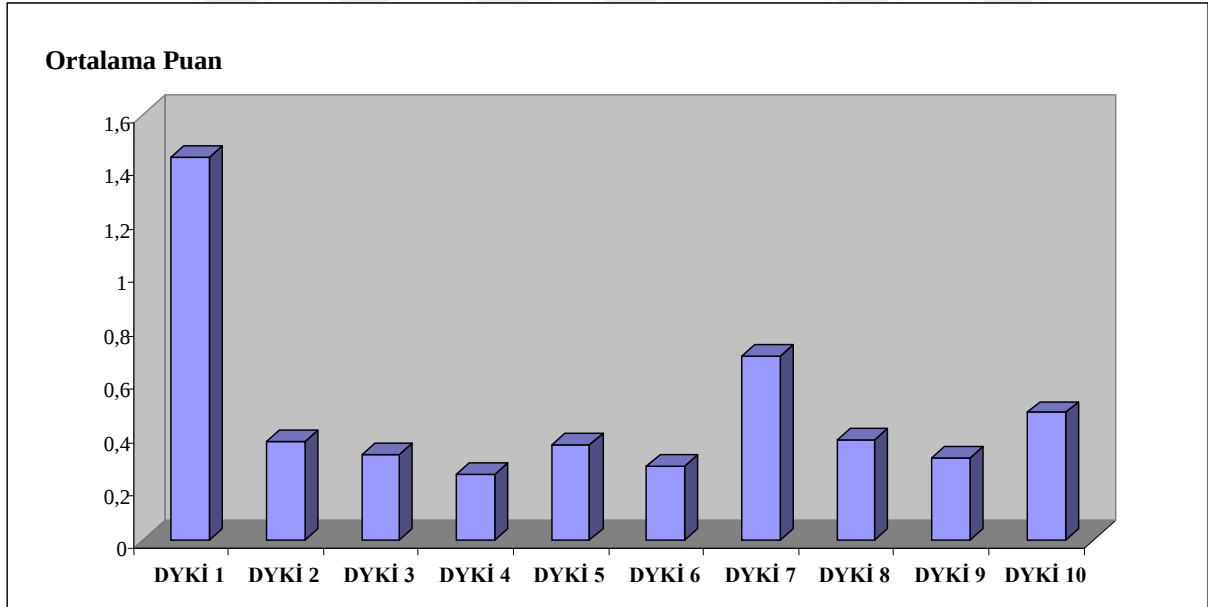
DYKİ’nin 10 sorusu içinde en düşük puanı (0.25 ± 0.64), dördüncü soru olan “geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi?” sorusunun aldığı saptandı. İkinci en düşük puanı, (0.28 ± 0.76) altıncı soru olan, “geçen hafta boyunca cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı etkiledi mi?” sorusu almıştı. Öte yandan, dokuzuncu soru olan “son bir haftada cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu?” sorusunun da puanı (0.31 ± 0.72), altıncı soruya yakın oranda düşük bulundu. Sorulara yanıt veren toplam 75 hastanın 40’ı (%53.3), bu üç soruyu da “ilgisi yok” şeklinde yanıtlamıştı.

DYKİ’nin her sorusu için, hastaların verdiği yanıtlar ve hesaplanan ortalama puanlar Tablo 15’te verilmiştir. Her sorunun ortalama puanı ayrıca Şekil 13’te grafik şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 15. DYKİ Sorularının Yanıtlarının Dağılımı ile Soruların Ortalama Puanları

DYKİ	Puan	A	B	C	D	E
Soru No	Ort±SD	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
DYKİ 1	1.44±1.55	30 (%40)	18 (%24)	5 (%6.7)	8 (%10.7)	14 (%18.7)
DYKİ 2	0.37±0.80	23 (%30.7)	7 (%9.3)	6 (%8)	3 (%4)	36 (%48)
DYKİ 3	0.32±0.84	30 (%40)	3 (%4)	3 (%4)	5 (%6.7)	34 (%45.3)
DYKİ 4	0.25±0.64	22 (%29.3)	9 (%12)	2 (%2.7)	2 (%2.7)	40 (%53.3)
DYKİ 5	0.36±0.84	22 (%29.3)	6 (%8)	3 (%4)	5 (%6.7)	39 (%52)
DYKİ 6	0.28±0.76	24 (%32)	5 (%6.7)	2 (%2.7)	4 (%5.3)	40 (%53.3)
DYKİ 7	0.69±1.03	45 (%60)	18 (%24)	2 (%2.7)	10 (%13.3)	-
DYKİ 8	0.38±0.78	29 (%38.7)	10 (%13.3)	5 (%6.7)	3 (%4)	28 (%37.3)
DYKİ 9	0.31±0.72	21 (%28)	7 (%9.3)	5 (%6.7)	2 (%2.7)	40 (%53.3)
DYKİ 10	0.48±0.86	19 (%25.3)	12 (%16)	6 (%8)	4 (%5.3)	34 (%45.3)

A= Oldukça Fazla (Evet); B=Çok; C= Hafif (Biraz); D=Hiç Yok (Hiç Olmaz); E= İlgisi Yok

Şekil 13. DYKİ Sorularının Aldığı Ortalama Puanlar

6.4.2. DYKİ Total Puanlarının Demografik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi

Yaş gruplarına, cinsiyete, medeni hale, eğitim düzeyine ve sigara alışkanlığına göre, hastaların DYKİ total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

İş durumuna göre değerlendirildiğinde ise DYKİ toplam puanlarının, çalışmayan hastalarda, çalışan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu ($p<0.05$) saptandı.

DYKİ toplam puanlarının, hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. DYKİ Puanlarının Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı

		DYKİ Total Puanı			p
		n	Min-Max	Ort±SD (Medyan)	
Yaş Grubu	≤ 50yaş	42	0-17	4.38±5.31 (2)	0.713
	> 50yaş	33	0-19	3.84±5.21 (2)	
Cinsiyet	Kadın	42	0-19	4.83±5.63 (2.50)	0.151
	Erkek	33	0-19	3,27±4,63 (2)	
Medeni Hal	Evli	60	0-19	4.25±5.33 (2)	0.888
	Bekar	15	0-16	3.73±5.03 (2)	
Eğitim Düzeyi	İlkokul	42	0-19	3.78±4.76 (2)	0.547
	Ortaokul / Lise	14	0-19	6.21±6.88 (3.50)	
	Ü./ Yüksekokul	19	0-16	3.42±4.79 (2)	
İş Durumu	Çalışıyor	40	0-16	3.10±4.40 (1)	0.029*
	Çalışmıyor	35	0-19	5.34±5.90 (3)	
Sigara Alışkanlığı	Var	22	0-17	4.81±5.20 (2.50)	0.430
	Yok	53	0-19	3.86±5.28 (2)	

Ki-Kare Testi

* $p<0.05$

Ü. = Üniversite

Hastaların memleketlerine göre, DYKİ total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. DYKİ Puanlarının Hastaların Memleketlerine Göre Dağılımı

Coğrafi Bölgeler	n	DYKİ Total Puanı		p
		Min-Max	Ort±SD (Medyan)	
Karadeniz Bölgesi	21	0-17	3.95±4.73 (2)	0.780
Doğu Anadolu Bölgesi	21	0-19	3.95±5.40 (2)	
İç Anadolu Bölgesi	10	0-14	2.90±4.50 (1)	
Marmara Bölgesi	14	0-19	5.92±6.82 (3)	
Ege Bölgesi	2	0-4	2.00±2.82 (2)	
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	6	0-14	4.00±5.17 (2)	
Akdeniz Bölgesi	1	5-5	5.00±0 (5)	

Mann Whitney U Testi

6.4.3. DYKİ Total Puanlarının Pemfigusun Alt Tipi, Hastalık Süresi, Hastalığın Klinik ve İmmunolojik Şiddeti, Güncel Kortikosteroid Tedavisi ve Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Değerlendirilmesi

Pemfigus alt tiplerine göre, DYKİ total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalık süresine göre, DYKİ total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı ($p<0.05$). Hastalık süresi ≤ 2 yıl olan grubun DYKİ toplam puanlarının, hastalık süresi 3-4 yıl ve >4 yıl olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p=0.030$; $p=0.018$).

Pemfigusa eşlik eden komorbiditeler açısından, DYKİ total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

DYKİ total puanlarının, pemfigusun alt tipi, hastalık süresi ve eşlik eden komorbiditelere göre dağılımı Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. DYKİ Puanlarının Pemfigusun Alt Tipi, Hastalık Süresi ve Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Dağılımı

		DYKİ Total Puanı			p
		n	Min-Max	Ort±SD (Medyan)	
Pemfigusun Alt tipi	PV	66	0-19	4.33±5.35 (2)	0.112
	PF	5	1-14	4.60±5.31 (3)	
	Diğer	4	0-1	0.50±0.58 (0.5)	
⁺ Hastalık Süresi (Yıl)	≤ 2	25	0-19	6.84±6.42 (5)	0.030*
	3-4	16	0-8	2.31±2.54 (2)	
	> 4	34	0-17	3.02±4.50 (1.50)	
Eşlik Eden Komorbidite	Yok	36	0-19	4.72±5.76 (2)	0.357
	1 Adet	14	0-17	4.50±5.08 (3)	
	>1 Adet	25	1-19	3.12±4.55 (1)	

Kruskal Wallis Testi

+Mann Whitney U Testi

**p<0.05*

***p<0.01*

Pemfigusun çalışma sırasındaki klinik şiddeti ile, DYKİ total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki görüldü ($p<0.05$):

- Hastalığın klinik şiddeti, hastalık aktivitesine göre gruplandırıldığında; aktif hastalık grubunun DYKİ total puanlarının, inaktif hastalık grubunun puanlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0.01$).
- Hastalığın klinik şiddeti PGA (Hekimin Global Değerlendirmesi, 0-4) puanına göre gruplandırıldığında ise, PGA şiddeti >1 olan grubun total DYKİ puanları, PGA şiddeti ≤1 olan grubun puanlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.01$).

Pemfigusun çalışma sırasındaki immunolojik şiddeti ile de DYKİ total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki görüldü ($p<0.05$). İİF titrasyonu “>1/40” olan grubun total DYKİ puanları, İİF titrasyonu “≤1/40” olan grubunkilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.049$).

DYKİ total puanları, hastaların çalışma sırasındaki güncel KS tedavilerine göre değerlendirildiğinde; çalışma sırasında halen >10 mg/gün dozunda KS kullanmakta olan grubun total DYKİ puanları, ≤10 mg/gün dozunda KS kullanan grubunkilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$; $p=0.019$).

DYKİ toplam puanlarının, hastalığın klinik ve immunolojik şiddeti ile güncel KS tedavisine göre dağılımı Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. DYKİ Total Puanlarının Hastalığın Çalışma Sırasındaki Klinik ve İmmunolojik Şiddeti ile Güncel Kortikosteroid Tedavisine Göre Dağılımı

		DYKİ Total Puanı			p
		n	Min-Max	Ort±SD (Medyan)	
⁺ Klinik Şiddet (Aktivite)	Aktif	18	0-19	9.22±6.45 (9)	0.001**
	İnaktif	57	0-17	2.54±3.57 (1)	
⁺ Klinik Şiddet (PGA)	≤ 1	54	0-17	2.64±3.64 (1.50)	0.002**
	> 1	21	0-19	8.00±6.70 (7)	
İİF Titrasyonu	≤1/40	37	0-17	3.00±4.20 (1)	0.049*
	≤1/40	28	0-19	6.35±6.49 (3)	
Güncel KS Dozu	≤ 10 mg/gün	42	0-17	2.78±4.01 (1)	0.019*
	> 10 mg/gün	19	0-19	5.87±3.11 (3)	

Kruskal Wallis Testi

+Mann Whitney U Testi

*p<0.05

**p<0.01

6.4.4. DYKİ Total Puanlarının Pemfigusun Klinik Tipine (Tutulum Bölgelerine) Göre Değerlendirilmesi

DYKİ total puanlarının, pemfigusun çalışma sırasındaki klinik tipine, bir başka deyişle tutulum bölgelerine göre farklılıklar gösterdiği görüldü; lezyonu bulunan hastalarda en yüksek DYKİ total puanları mukokutanöz tutulumu olanlarda saptandı; onları sırasıyla sadece kutanöz, sadece mukozal tutulumu olan ve lezyonsuz hastalar izledi. Ancak sadece mukokutanöz grup ile lezyonsuz grubun puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (p=0.007; p<0.01); mukokutanöz, sadece kutanöz ve sadece mukozal tutulum görülen hastaların puanları arasında saptanan farklılıklar anlamlı değildi (p>0.05). Ayrıca hastalar, çalışma sırasında deri tutulumunun/semptomunun olup olmasına göre iki gruba ayrıldığında; deri tutulumu olan 20 (%26.6) hastanın DYKİ total puanları, deri tutulumu olmayan hastaların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (p=0.009).

DYKİ total puanlarının, pemfigusun klinik tipi ve deri tutulumunun/semptomunun varlığı gibi klinik belirti ve bulgularına göre dağılımı Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. DYKİ Total Puanlarının Pemfigusun Klinik Tipine ve Deri Tutulumunun ve Semptomunun Varlığına Göre Dağılımı

		DYKİ Total Puanı			p
		n	Min-Max	Ort±SD (Medyan)	
Pemfigusun Klinik Tipi (Tutulum Bölgeleri)	Sadece Mukozal	13	0-19	4.00±5.61 (2)	0.049*
	Mukokutanöz	15	0-19	7.80±6.50 (7)	
	Sadece Kutanöz	5	0-14	5.60±5.68 (5)	
	Lezyon Yok	42	0-17	2.71±3.94 (1)	
+Deri Tutulumu ve Semptomu	Deri Tutulumu Var	20	0-19	7.25±6.23 (6.5)	0.009**
	Deri Tutulumu Yok	55	0-19	3.01±4.37 (2)	

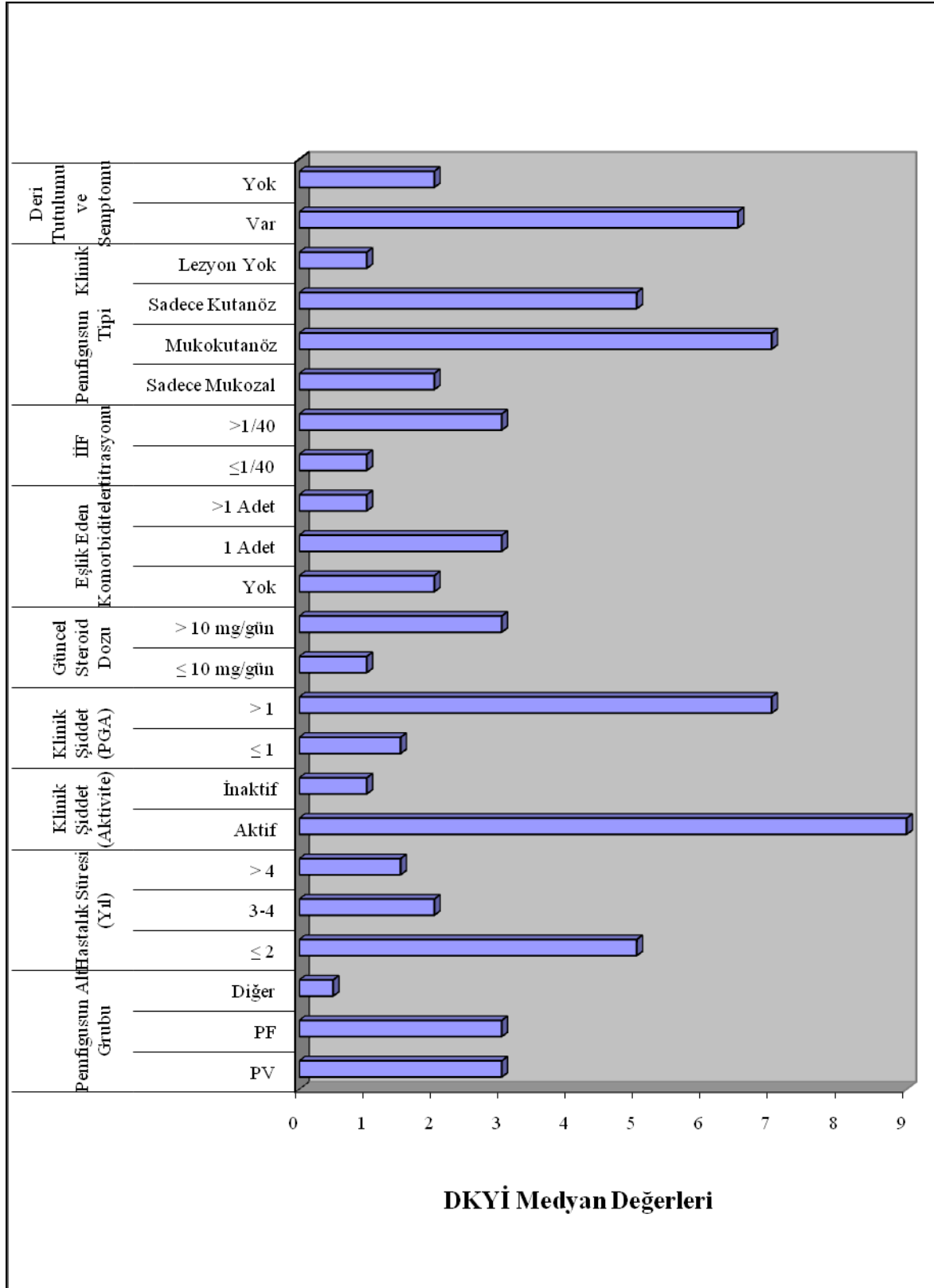
Kruskal Wallis Testi

+Mann Whitney U Testi

**p<0.05*

DYKİ total puanlarının, pemfigusun alt tipi, hastalık süresi, çalışma sırasındaki klinik tipi, deri tutulumunun olup olmaması, klinik şiddeti (hastalık aktivitesi ve PGA), immunolojik şiddeti (İİF titrasyonu), güncel KS dozu ve eşlik eden komorbiditeler gibi hastalığa ait parametrelere göre dağılımı şekil 14'te gösterilmiştir.

Şekil 14. DYKİ Total Puanlarının Medyan Değerlerinin Hastalığa Ait Parametrelere Göre Dağılımı



6.5. KISA FORM-36 (KF-36) (Ek 1) İLE İLGİLİ DEĞERLENDİRMELER

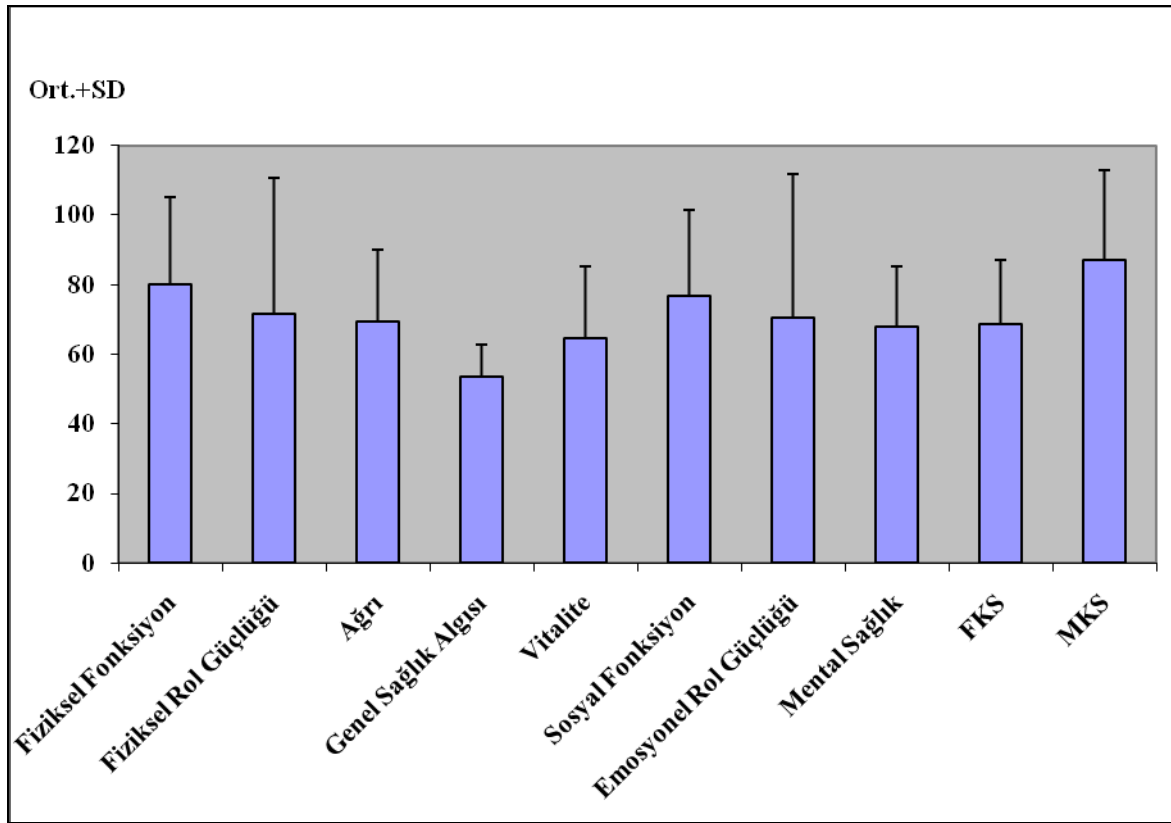
6.5.1. KF-36 Puanlarının Genel Dağılımı

KF-36, 8 alt başlıktan oluşan, genel sağlığa özgü bir ölçüttür. Bu nedenle, çalışmamızın hem hasta hem de kontrol grubu olmak üzere, toplam 151 katılımcısına uygulanmıştır. KF-36, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık olmak üzere, sağlığın toplam 8 alt boyutunu içermektedir. Fiziksel komponent skalası (*Physical Component Scale, PCS*) ve mental komponent skalası (*Mental Component Scale, MCS*) olmak üzere iki özet skalası vardır. Fiziksel komponent skalası (FKS) puanı fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık algısı puanlarının toplamından; mental komponent skalası (MKS) puanı ise vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık puanlarının toplamından elde edilir. KF-36 ölçeğinde saptanan düşük değerler, yaşam kalitesinde azalmayı simgeler. Çalışmamızda yer alan 151 katılımcının KF-36 puanlarının genel dağılımı Tablo 21 ve Şekil 15’te gösterilmiştir.

Tablo 21. KF-36 Puanlarının Genel Dağılımı

	n	Min-Max	Ort±SD
Fiziksel İşlevsellik	151	0-100	79.96±25.20
Fiziksel Rol Güçlüğü	151	0-100	71.52±38.94
Ağrı	151	10-90	69.33±20.64
Genel Sağlık Algısı	151	25-95	53.57±8.96
Vitalite	151	10-100	64.76±20.45
Sosyal İşlevsellik	151	0-100	76.98±24.28
Emosyonel Rol Güçlüğü	151	0-100	70.64±41.26
Mental Sağlık	151	8-100	67.81±17.52
FKS	151	20-96.25	68.60±18.45
MKS	151	22.44-121.56	87.20±25.50

Şekil 15. KF-36 Puanlarının Genel Dağılımı



6.5.2. KF-36 Puanlarının Gruplara Göre Dağılımı

Hasta ve kontrol grupları arasında bir karşılaştırılma yapıldığında; 8 alt boyutu ve 2 özet skalası dahil olmak üzere tüm KF-36 puanlarının, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük seyrettiği görüldü.

Hastaların fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarında saptanan bu düşüklükler istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.01$); genel sağlık algısı puanlarındaki düşüklük istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmadı ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutuna ve 2 özet skalasına ait puanların, hasta ve kontrol gruplarında gösterdiği dağılımlar ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 22'de gösterilmiş; KF-36 puanlarının her iki gruba ait dağılım eğrileri Şekil 16'da verilmiştir.

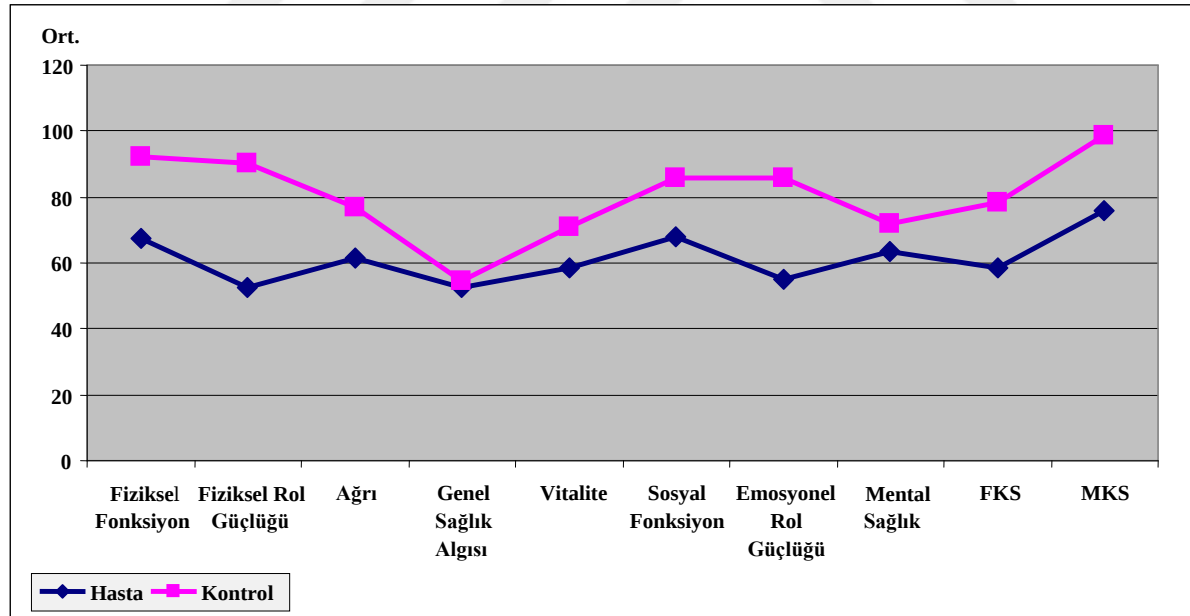
Tablo 22. KF-36 Puanlarının Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

	Hasta (n=75) Ort±SD	Kontrol (n=76) Ort±SD	p
Fiziksel İşlevsellik	67.66±29.22	92.10±11.29	0.001**
Fiziksel Rol Güçlüğü	52.33±43.13	90.46±21.58	0.001**
Ağrı	61.46±22.40	77.10±15.30	0.001**
Genel Sağlık Algısı	52.53±9.80	54.60±7.99	0.157
Vitalite	58.33±20.76	71.11±18.14	0.001**
Sosyal işlevsellik	67.83±27.04	86.01±17.07	0.001**
Emosyonel Rol Güçlüğü	55.11±45.68	85.96±29.44	0.001**
Mental Sağlık	63.46±19.33	72.10±14.41	0.002**
FKS	58.50±20.12	78.56±8.90	0.001**
MKS	75.81±27.28	98.44±17.56	0.001**

Student t Testi

**p<0.01

Şekil 16. KF-36 Puanlarının Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Dağılım Eğrileri



6.5.3 KF-36 Puanlarının Yaş Göre Dağılımı

6.5.3.1.Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Yaş Göre Dağılımı

Yaşı ≤ 50 ve >50 olan hastalar arasında bir karşılaştırılma yapıldığında; 8 alt boyutu ve 2 özet skalası dahil olmak üzere tüm KF-36 puanlarının, yaşı 50'nin üzerinde olan hastalarda, 50 ve altında olanlara göre daha düşük seyrettiği görüldü. Saptanan bu düşüklükler fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü ve FKS puanları için istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$); ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık ve MKS puanları için istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının hastaların yaş gruplarına göre dağılımı ile yaş grupları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Yaş Göre Dağılımı

	Yaş		<i>p</i>
	≤ 50 (n=42)	> 50 (n=33)	
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
Fiziksel İşlevsellik	73.69 $\pm$ 25.78	60.00 $\pm$ 31.86	0.043*
Fiziksel Rol Güçlüğü	62.50 $\pm$ 42.14	39.39 $\pm$ 41.47	0.020*
Ağrı	64.76 $\pm$ 19.78	57.27 $\pm$ 25.03	0.164
Genel Sağlık Algısı	54.04 $\pm$ 9.95	50.60 $\pm$ 9.41	0.132
Vitalite	59.52 $\pm$ 18.60	56.81 $\pm$ 23.44	0.579
Sosyal İşlevsellik	71.42 $\pm$ 23.95	63.25 $\pm$ 30.28	0.196
Emosyonel Rol Güçlüğü	58.73 $\pm$ 44.66	50.50 $\pm$ 47.22	0.443
Mental Sağlık	64.19 $\pm$ 19.37	62.54 $\pm$ 19.54	0.717
FKS	63.75 $\pm$ 18.82	51.81 $\pm$ 20.02	0.010*
MKS	79.40 $\pm$ 24.35	71.23 $\pm$ 30.39	0.213

Student t Testi

*** $p<0.05$**

**** $p<0.01$**

6.5.3.2.Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Yaşa Göre Dağılımı

Hasta grubunun verilerinden farklı olarak kontrol grubunda, yaşı 50'nin üzerinde olanların fiziksel ve emosyonel rol güçlüğü puanları " $p<0.05$ " düzeyinde; vitalite, sosyal işlevsellik ve MKS puanları ise, " $p<0.01$ " düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde, yaşı 50 ve altındakilerin puanlarından yüksek olarak saptandı. Ağrı, mental sağlık ve FKS puanları da, yaşı 50'nin üzerinde olan sağlıklı gönüllülerde daha yüksek bulundu; ancak saptanan bu yükseklikler istatistiksel yönden anlamlı değildi ($p>0.05$).

Öte yandan, kontrol grubunun fiziksel işlevsellik ve genel sağlık algısı puanları, hasta grubuna benzer şekilde, yaşı 50'nin üzerinde olan sağlıklı gönüllülerde daha düşük saptandı; ancak bu düşüklükler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının sağlıklı gönüllülerin yaş gruplarına göre dağılımı ile yaş grupları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Yaşa Göre Dağılımı

	Yaş		p
	≤ 50 (n=52)	> 50 (n=24)	
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
Fiziksel İşlevsellik	93.55 $\pm$ 10.99	88.95 $\pm$ 11.51	0.099
Fiziksel Rol Güçlüğü	87.50 $\pm$ 24.50	96.87 $\pm$ 11.21	0.025*
Ağrı	75.96 $\pm$ 16.24	79.58 $\pm$ 13.01	0.303
Genel Sağlık Algısı	55.48 $\pm$ 8.75	52.70 $\pm$ 5.70	0.161
Vitalite	67.59 $\pm$ 19.61	78.75 $\pm$ 11.44	0.003**
Sosyal İşlevsellik	82.45 $\pm$ 18.56	93.75 $\pm$ 9.75	0.001**
Emosyonel Rol Güçlüğü	81.41 $\pm$ 33.27	95.83 $\pm$ 14.94	0.011*
Mental Sağlık	70.07 $\pm$ 15.59	76.50 $\pm$ 10.43	0.071
FKS	78.12 $\pm$ 9.41	79.53 $\pm$ 7.77	0.526
MKS	94.91 $\pm$ 19.29	106.09 $\pm$ 9.53	0.001**

Student t Testi

*** $p<0.05$**

**** $p<0.01$**

6.5.4. KF-36 Puanlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

6.5.4.1.Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

KF-36 puanları cinsiyete göre değerlendirildiğinde, sosyal işlevsellik dışındaki tüm boyutlarda, kadın hastaların puanları erkek hastaların puanlarından daha düşük bulundu. Saptanan bu düşüklükler, genel sağlık algısı ve FKS puanları için “ $p<0.05$ ” düzeyinde; vitalite puanları için ise, “ $p<0,01$ ” düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken; fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık ve MKS puanları için istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sosyal işlevsellik puanları ise, kadın ve erkek hastalarda birbirine çok yakın saptanmakla birlikte; erkek hastalarda istatistiksel olarak anlam taşımayan bir şekilde daha düşük bulundu ($p>0.05$).

KF-36’nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının hastalarda cinsiyete göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 25’te gösterilmiştir.

Tablo 25. Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

	Cinsiyet		p
	Kadın (n=42)	Erkek (n=33)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	65.00±29.50	71.06±28.96	0.376
Fiziksel Rol Güçlüğü	44.04±43.41	62.87±41.04	0.060
Ağrı	57.38±22.95	66.66±20.86	0.075
Genel Sağlık Algısı	50.35±9.83	55.30±9.18	0.029*
Vitalite	52.02±21.32	66.36±17.19	0.002**
Sosyal İşlevsellik	68.45±27.08	67.04±27.38	0.825
Emosyonel Rol Güçlüğü	53.96±47.11	56.56±44.47	0.809
Mental Sağlık	59.71±19.30	68.24±18.57	0.057
FKS	54.19±20.03	63.97±19.14	0.036*
MKS	72.08±27.41	80.54±26.78	0.184

Student t Testi

* $p<0.05$

** $p<0.01$

6.5.4.2.Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Kontrol grubunda, kadınların ağrı ve FKS puanları erkeklerden daha düşük; fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık ve MKS puanları ise, erkeklerden daha yüksek saptanmakla birlikte; bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının kontrol grubunda cinsiyete göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

	Cinsiyet		<i>p</i>
	Kadın (n=42)	Erkek (n=34)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	92.50±10.66	91.61±12.16	0.737
Fiziksel Rol Güçlüğü	91.66±21.14	88.97±22.35	0.592
Ağrı	74.28±16.10	80.58±13.69	0.074
Genel Sağlık Algısı	55.35±9.06	53.67±6.43	0.365
Vitalite	71.54±16.69	70.58±20.02	0.820
Sosyal İşlevsellik	87.20±15.73	84.55±18.73	0.506
Emosyonel Rol Güçlüğü	88.09±26.36	83.33±33.07	0.487
Mental Sağlık	72.38±13.73	71.76±15.41	0.854
FKS	78.45±9.36	78.71±8.42	0.900
MKS	99.41±16.18	97.23±19.31	0.594

Student t Testi

6.5.5. KF-36 Puanlarının Medeni Hale Göre Dağılımı

6.5.5.1.Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Medeni Hale Göre Dağılımı

Evli ve bekar hastalar arasında bir karşılaştırılma yapıldığında; 8 alt boyutu ve 2 özet skalası dahil olmak üzere tüm KF-36 puanlarının, bekar hastalarda evli hastalara göre daha düşük seyrettiği görüldü. Bu düşüklükler fiziksel işlevsellik ve FKS puanları için “ $p<0.05$ ” düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık ve MKS puanları için ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

KF-36’nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının hasta grubunda medeni hale göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Medeni Hale Göre Dağılımı

	Medeni Hal		<i>p</i>
	Evli (n=60)	Bekar (n=15)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	64.41±29.94	80.66±22.58	0.028*
Fiziksel Rol Güçlüğü	48.75±42.54	66.66±43.98	0.152
Ağrı	59.16±22.57	70.66±19.80	0.075
Genel Sağlık Algısı	51.91±10.08	55.00±8.45	0.279
Vitalite	56.91±20.40	64.00±21.97	0.240
Sosyal İşlevsellik	65.83±27.60	75.83±23.84	0.202
Emosyonel Rol Güçlüğü	53.88±45.96	60.00±45.77	0.646
Mental Sağlık	62.40±19.44	67.73±18.91	0.343
FKS	56.06±19.58	68.25±19.90	0.035*
MKS	73.77±27.42	83.95±26.02	0.198

Student t Testi

*** $p<0.05$**

6.5.5.2.Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Medeni Hale Göre Dağılımı

Kontrol grubunda evlilerin fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık algısı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanları bekarların puanlarından düşük olarak saptanırken; bu düşüklükler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan sadece fiziksel işlevsellik ile ilgili olamıydı ($p<0.05$).

Öte yandan, ağrı ve vitalite puanları her iki grupta birbirine çok yakın değerlerde saptansalar da; istatistiksel olarak anlam taşımayan bir düzeyde bekar hastalarda daha düşük bulundular ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının kontrol grubunda medeni hale göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Medeni Hale Göre Dağılımı

	Medeni Hal		<i>p</i>
	Evli (n=59)	Bekar (n=17)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	90.67±10.72	97.05±12.12	0.039*
Fiziksel Rol Güçlüğü	89.83±21.83	92.64±21.22	0.639
Ağrı	77.11±14.50	77.05±18.29	0.989
Genel Sağlık Algısı	54.49±5.84	55.00±13.22	0.879
Vitalite	71.69±17.87	69.11±19.46	0.609
Sosyal İşlevsellik	85.59±16.38	87.50±19.76	0.688
Emosyonel Rol Güçlüğü	84.18±30.54	92.15±25.08	0.328
Mental Sağlık	71.79±13.54	73.17±17.53	0.731
FKS	78.02±9.03	80.44±8.41	0.328
MKS	97.82±17.53	100.59±18.00	0.570

Student t Testi

*** $p<0.05$**

6.5.6. KF-36 Puanlarının İş Durumuna Göre Dağılımı

6.5.6.1.Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının İş Durumuna Göre Dağılımı

Çalışan ve çalışmayan hastalar arasında bir karşılaştırılma yapıldığında; 8 alt boyutu ve 2 özet skalası dahil olmak üzere tüm KF-36 puanlarının, çalışmayan hastalarda çalışan hastalara göre daha düşük seyrettiği görüldü. Bu düşüklükler fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite, mental sağlık, MKS ve FKS puanları için “ $p<0.01$ ” düzeyinde; genel sağlık algısı puanları için “ $p<0.05$ ” düzeyinde istatistiksel yönden anlamlı bulunurken; sosyal işlevsellik ve emosyonel rol güçlüğü puanları için istatistiksel açıdan anlam saptanmadı ($p>0.05$).

KF-36’nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının hasta grubunda iş durumuna göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 29’da gösterilmiştir.

Tablo 29. Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının İş Durumuna Göre Dağılımı

	İş Durumu		<i>p</i>
	Çalışıyor (n=40)	Çalışmıyor (n=35)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel işlevsellik	76.25±23.90	57.85±31.90	0.007**
Fiziksel Rol Güçlüğü	66.87±40.18	35.71±40.80	0.001**
Ağrı	69.75±18.46	52.00±22.98	0.001**
Genel Sağlık Algısı	54.87±8.20	49.85±10.87	0.026*
Vitalite	67.50±16.56	47.85±20.30	0.001**
Sosyal işlevsellik	70.62±26.18	64.64±28.03	0.343
Emosyonel Rol Güçlüğü	64.16±43.61	44.76±46.40	0.066
Mental Sağlık	70.60±16.31	55.31±19.48	0.001**
FKS	66.93±16.66	48.85±19.57	0.001**
MKS	84.95±24.61	65.35±26.73	0.001**

Student t Testi

*** $p<0.05$**

**** $p<0.01$**

6.5.6.2.Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının İş Durumuna Göre Dağılımı

Kontrol grubunda fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık algısı, vitalite, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık puanları ve MKS puanlarının çalışanlarda çalışmayanlara göre daha düşük olduğu görüldü. Ağrı, sosyal işlevsellik ve FKS puanları ise, çalışmayan hastalarda daha düşük olarak bulundu. Öte yandan, kontrol grubunda iş durumuna göre saptanan bu farklılıklardan hiç biri istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının kontrol grubunda iş durumuna göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının İş Durumuna Göre Dağılımı

	İş Durumu		<i>p</i>
	Çalışıyor (n=54)	Çalışmıyor (n=22)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	91.94±12.26	92.50±8.69	0.847
Fiziksel Rol Güçlüğü	89.35±24.08	93.18±13.76	0.487
Ağrı	79.25±15.02	71.81±15.00	0.054
Genel Sağlık Algısı	54.53±8.48	54.77±6.80	0.908
Vitalite	70.92±19.23	71.59±15.53	0.886
Sosyal İşlevsellik	86.11±17.62	85.79±16.04	0.942
Emosyonel Rol Güçlüğü	85.18±30.14	87.87±28.25	0.720
Mental Sağlık	71.77±15.56	72.90±11.37	0.759
FKS	78.77±9.31	78.06±7.97	0.757
MKS	98.19±18.38	99.06±15.75	0.847

Student t Testi

6.5.7. KF-36 Puanlarının Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı

6.5.7.1.Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı

KF-36 puanları hastaların eğitim düzeylerine göre karşılaştırıldığında; fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve FKS açısından en düşük puanlara “ilkokul” mezunu olan hastalarda rastlandı. Emosyonel rol güçlüğü açısından en düşük puanlar “ilkokul” ve “ortaokul/lise” mezunlarında görüldü. Öte yandan, vitalite, sosyal işlevsellik, mental sağlık ve MKS açısından en düşük puanlara “ortaokul/lise” mezunlarında rastlandı. Genel sağlık algısı puanları da en düşük olarak “ortaokul/lise” mezunu hastalarda görülse de; aslında “üniversite/yüksekokul” mezunu olanların puanlarıyla hemen hemen aynı değerlere sahipti. Bu farklılıklar *Post-Hoc Tukey HSD* testi kullanılarak analiz edildiğinde, ilkokul mezunu olanların ağrı ($p=0.012$) ve FKS ($p=0.033$) puanlarındaki düşüklüklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

KF-36’nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının hasta grubunda eğitim düzeyine göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 31’de gösterilmiştir.

Tablo 31. Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı

	Eğitim Düzeyi			<i>p</i>
	İlkokul (n=42)	Ortaokul/Lise (n=14)	Ü./Yüksekokul (n=19)	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	63.21±33.10	76.07±19.92	73.31±24.76	0.301
Fiziksel Rol Güçlüğü	44.64±42.96	48.21±43.26	72.36±38.99	0.060
Ağrı	56.19±21.85	60.71±25.55	73.68±16.73	0.016*
Genel Sağlık Algısı	51.66±10.28	53.57±9.88	53.68±8.95	0.694
Vitalite	57.85±18.74	55.71±27.51	61.31±20.26	0.733
Sosyal İşlevsellik	67.26±26.76	64.28±29.76	71.71±26.62	0.728
Emosyonel Rol Güçlüğü	50.00±44.93	50.00±46.68	70.17±45.67	0.254
Mental Sağlık	63.23±16.72	54.57±21.99	70.52±20.87	0.062
FKS	53.92±20.29	59.64±19.47	67.76±17.64	0.042*
MKS	73.07±25.50	71.05±32.26	85.37±26.39	0.206

Oneway ANOVA Testi

**p<0.05*

6.5.7.2.Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları, sağlıklı gönüllülerin eğitim düzeylerine göre karşılaştırıldığında; fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, vitalite, mental sağlık, FKS ve MKS açısından en düşük puanlara “ortaokul veya lise” mezunlarında rastlandı. En düşük genel sağlık algısı puanları “ilkokul” ve “ortaokul veya lise” mezunlarında hemen hemen aynı değerlerde bulundu. Sosyal işlevsellik puanları da en düşük olarak “üniversite veya yüksekokul” ve “ortaokul veya lise” mezunlarında benzer değerlerde saptandı..Öte yandan, ağrı açısından en düşük puanlara “ilkokul” mezunlarının sahip olduğu görüldü. Saptanan bu farklılıkların hiç biri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının kontrol grubunda eğitim düzeyine göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 31’de gösterilmiştir.

Tablo 31. Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı

	Eğitim Düzeyi			<i>p</i>
	İlkokul (n=42)	Ortaokul/Lise (n=14)	Ü./Yüksekokul (n=19)	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	91.66±10.21	90.93±13.19	93.80±12.03	0.707
Fiziksel Rol Güçlüğü	92.30±17.35	84.37±23.93	91.66±26.61	0.450
Ağrı	75.89±14.99	77.50±15.70	79.04±16.09	0.749
Genel Sağlık Algısı	54.10±5.83	54.06±7.57	55.95±11.35	0.668
Vitalite	73.33±15.57	68.43±22.33	69.04±19.46	0.554
Sosyal İşlevsellik	86.53±16.31	85.93±14.34	85.11±20.77	0.955
Emosyonel Rol Güçlüğü	88.03±28.08	83.33±29.81	84.12±32.69	0.822
Mental Sağlık	72,51±12,75	70,00±18,76	72.95±14.19	0.805
FKS	78.49±8.03	76.71±10.23	80.11±9.51	0.520
MKS	99.72±16.37	96.10±17.70	97.84±20.09	0.777

6.5.8. KF-36 Puanlarının Sigara Alışkanlığına Göre Dağılımı

6.5.8.1.Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Sigara Alışkanlığına Göre Dağılımı

Sigara alışkanlığı olan ve olmayan hastaların KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları karşılaştırıldığında, sigara kullanmayanların fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarının sigara kullananların puanlarından daha düşük olduğu görüldü. Öte yandan farklı olarak, emosyonel rol güçlüğü puanlarının sigara kullanan hastalarda daha düşük olduğu belirlendi. Saptanan bu farklılıkların hiç biri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$)

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının hasta grubunda sigara alışkanlığına göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. Hasta Grubunun KF-36 Puanlarının Sigara Alışkanlığına Göre Dağılımı

	Sigara Alışkanlığı		<i>p</i>
	Var (n=22)	Yok (n=53)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	77.04±26.53	63.77±29.64	0.073
Fiziksel Rol Güçlüğü	59.09±45.34	49.52±42.31	0.386
Ağrı	65.45±23.64	59.81±21.88	0.324
Genel Sağlık Algısı	54.54±8.29	51.69±10.32	0.255
Vitalite	61.81±19.67	56.88±21.21	0.353
Sosyal İşlevsellik	69.31±30.30	67.21±25.85	0.762
Emosyonel Rol Güçlüğü	53.03±44.43	55.97±46.58	0.801
Mental Sağlık	67.27±16.95	61.88±20.17	0.275
FKS	64.03±21.11	56.20±19.43	0.126
MKS	78.86±27.72	74.54±27.27	0.536

Student t Testi

6.5.8.2.Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Sigara Alışkanlığına Göre Dağılımı

Sigara alışkanlığı olan ve olmayan sağlıklı gönüllülerin KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları karşılaştırıldığında, sigara kullanmayanların ağrı, genel sağlık algısı, sosyal işlevsellik ve FKS puanlarının sigara kullananların puanlarından daha düşük olduğu saptandı. Öte yandan, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, vitalite, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık ve MKS puanlarının sigara kullananlarda daha düşük olduğu belirlendi. Saptanan bu farklılıkların hiç biri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının kontrol grubunda sigara alışkanlığına göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 33'te gösterilmiştir.

Tablo 33. Kontrol Grubunun KF-36 Puanlarının Sigara Alışkanlığına Göre Dağılımı

	Sigara Alışkanlığı		<i>p</i>
	Var (n=18)	Yok (n=58)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	90.83±12.51	92.50±10.97	0.588
Fiziksel Rol Güçlüğü	88.88±21.38	90.94±21.81	0.726
Ağrı	80.55±12.58	76.03±15.99	0.276
Genel Sağlık Algısı	55.83±7.71	54.22±8.10	0.459
Vitalite	65.00±23.51	73.01±15.89	0.190
Sosyal İşlevsellik	87.50±14.85	85.56±17.80	0.677
Emosyonel Rol Güçlüğü	79.62±36.40	87.93±26.99	0.299
Mental Sağlık	68.66±17.52	73.17±13.29	0.249
FKS	79.02±7.93	78.42±9.24	0.804
MKS	94.95±21.11	99.52±16.36	0.338

Student t Testi

6.5.9. KF-36 Puanlarının Pemfigus Alt Tiplerine Göre Dağılımı

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları, hastaların pemfigus alt tiplerine göre karşılaştırıldığında, en düşük puanları genellikle PV'li hastaların aldığı gözlemlendi; en düşük fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarına PV'li hastalarda rastlandı. Öte yandan, en düşük fiziksel işlevsellik ve vitalite puanları PF'lu hastalarda saptanmakla birlikte; PV'li hastaların vitalite puanları da, PF'lu hastaların puanlarına oldukça yakın değerlere sahipti.

Genel sağlık algısı puanları en düşük olarak diğer pemfigus alt tiplerine (PVeg, PE, IgAP) sahip hastalarda saptansa da; aslında PV'li ve PF'lu hastaların puanları da oldukça benzer değerlerdeydi. Saptanan bu farklılıkların hiç biri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının hastaların pemfigus alt tiplerine göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 34'te gösterilmiştir.

Tablo 34. KF-36 Puanlarının Pemfigus Alt Tiplerine Göre Dağılımı

	Pemfigus Alt Tipi			p
	PV (n=66)	PF (n=5)	Diğer (n=4)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Fiziksel İşlevsellik	68.10±27.66(75)	61.00±40.98(75)	68.75±42.50(82.50)	0.888
Fiziksel Rol Güçlüğü	49.62±43.29(50)	75.00±43.30(100)	68.75±37.50(75)	0.316
Ağrı	60.15±22.22(60)	74.00±19.49(80)	67.50±28.72(75)	0.381
Genel Sağlık Algısı	52.80±10.23(55)	51.00±2.23(50)	50.00±9.12(50)	0.621
Vitalite	57.50±20.11(55)	56.00±27.70(60)	75.00±21.21(77.50)	0.354
Sosyal İşlevsellik	66.47±26.95(62.50)	70.00±32.59(75)	87.50±17.67(93.75)	0.302
Emosyonel Rol Güçlüğü	51.01±45.74(33.33)	93.33±14.90(100)	75.00±50.00(100)	0.109
Mental Sağlık	61.87±18.99(64)	68.00±21.35(72)	84.00±11.77(82)	0.057
FKS	57.67±19.70(58.12)	65.25±21.07(71.25)	63.75±29.17(70.62)	0.524
MKS	73.63±26.91(74.93)	88.14±24.86(100.81)	96.31±30.59(106.12)	0.114

Kruskal Wallis Testi

6.5.10. KF-36 Puanlarının Hastalık Süresine Göre Dağılımı

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları, hastalık süresine göre karşılaştırıldığında, en düşük puanları genellikle hastalık süresi ≤ 2 yıl olan hastaların aldığı gözlemlendi; en düşük fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarına bu hastalarda rastlandı. Ayrıca, fiziksel işlevsellik puanları hastalık süresi ≤ 2 yıl olan hastalarla >4 yıl olan hastalarda aynı düşük değerlerdeydi. Öte yandan, en düşük genel sağlık algısı puanlarına hastalık süresi >4 yıl olan hastalarda rastlandı. Yapılan analizler sonucunda, hastalık süresine göre, fiziksel işlevsellik ve fiziksel rol güçlüğü puanlarındaki düşüklükler " $p<0.05$ " düzeyinde; ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık, FKS ve MKS puanlarındaki düşüklükler ise, " $p<0.01$ " düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Genel sağlık algısı ve vitalite puanları arasında ise hastalık süresine göre rastlanan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının hastalık süresine göre dağılımı ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 35'te gösterilmiştir.

Tablo 35. KF-36 Puanlarının Hastalık Süresine Göre Dağılımı

	Hastalık Süresi (Yıl)			P
	≤ 2 (n=25)	3-4 (n=16)	> 4 (n=34)	
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
Fiziksel İşlevsellik	63.40 $\pm$ 25.84	83.43 $\pm$ 17.76	63.38 $\pm$ 33.65	0.050*
Fiziksel Rol Güçlüğü	37.00 $\pm$ 42.15	71.87 $\pm$ 38.59	54.41 $\pm$ 42.84	0.036*
Ağrı	51.20 $\pm$ 17.39	73.12 $\pm$ 21.82	63.52 $\pm$ 23.20	0.006**
Genel Sağlık Algısı	53.20 $\pm$ 8.64	56.56 $\pm$ 10.75	50.14 $\pm$ 9.73	0.088
Vitalite	52.80 $\pm$ 18.26	65.62 $\pm$ 18.51	58.97 $\pm$ 22.78	0.152
Sosyal İşlevsellik	47.50 $\pm$ 22.24	77.34 $\pm$ 23.37	78.30 $\pm$ 23.69	0.001**
Emosyonel Rol Güçlüğü	30.66 $\pm$ 42.94	70.83 $\pm$ 40.13	65.68 $\pm$ 43.79	0.003**
Mental Sağlık	53.60 $\pm$ 17.77	70.00 $\pm$ 16.71	67.64 $\pm$ 19.20	0.006**
FKS	51.20 $\pm$ 16.86	71.25 $\pm$ 16.99	57.86 $\pm$ 21.21	0.006**
MKS	58.94 $\pm$ 20.99	88.76 $\pm$ 24.61	82.12 $\pm$ 27.12	0.001**

Oneway ANOVA Testi

* $p<0.05$

** $p<0.01$

6.5.11. KF-36 Puanlarının Pemfigusun Başlangıç Yaşına Göre Dağılımı

Pemfigusun başlangıç yaşı ≤ 50 ve >50 olan hastalar arasında bir karşılaştırılma yapıldığında; 8 alt boyutu ve 2 özet skalası dahil olmak üzere tüm KF-36 puanlarının, başlangıç yaşı 50'nin üzerinde olan hasta grubunda daha düşük seyrettiği görüldü.

Hastalık süresine göre, fiziksel işlevsellik puanlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0.041$); fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarında saptanan bu düşüklükler istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutuna ve 2 özet skalasına ait puanların, hastalık süresine göre gösterdiği dağılımlar ile gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları Tablo 36'da gösterilmiştir.

Tablo 36. KF-36 Puanlarının Pemfigusun Başlangıç Yaşına Göre Dağılımı

	Pemfigusun Başlangıç Yaşı		<i>p</i>
	≤ 50 (n=54)	>50 (n=21)	
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
Fiziksel İşlevsellik	71.94 $\pm$ 26.66	56.66 $\pm$ 33.17	0.041*
Fiziksel Rol Güçlüğü	56.48 $\pm$ 42.94	41.66 $\pm$ 42.81	0.184
Ağrı	63.70 $\pm$ 21.48	55.71 $\pm$ 24.20	0.167
Genel Sağlık Algısı	52.68 $\pm$ 10.08	52.14 $\pm$ 9.29	0.831
Vitalite	59.16 $\pm$ 19.87	56.19 $\pm$ 23.28	0.581
Sosyal İşlevsellik	70.37 $\pm$ 25.50	61.30 $\pm$ 30.33	0.195
Emosyonel Rol Güçlüğü	58.02 $\pm$ 44.47	47.61 $\pm$ 48.95	0.379
Mental Sağlık	64.29 $\pm$ 18.93	61.33 $\pm$ 20.64	0.555
FKS	61.20 $\pm$ 19.17	51.54 $\pm$ 21.29	0.062
MKS	78.26 $\pm$ 25.37	69.50 $\pm$ 31.49	0.214

Student t Testi

*** $p<0.05$**

6.5.12. KF-36 Puanlarının Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tipine (Tutulum Bölgelerine) Göre Dağılımı

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları, pemfigusun çalışma sırasındaki klinik tipine (tutulum bölgelerine) göre karşılaştırıldığında, en düşük puanları genellikle mukokutanöz tutulumu olan hastaların aldığı gözlemlendi.

En düşük fiziksel işlevsellik, ağrı, vitalite, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarına, çalışmamız sırasında mukokutanöz tutulumu olan hastalarda rastlandı. Ayrıca, genel sağlık algısı puanları sadece mukozal tutulumu olan hastalar ile mukokutanöz tutulumu olan hastalarda aynı düşük değerlerdeydi. Öte yandan, en düşük sosyal işlevsellik ve fiziksel rol güçlüğü puanlarına sadece kutanöz tutulumu olan hastaların sahip olduğu belirlendi.

Ağrı ($p=0.001$), sosyal işlevsellik ($p=0.0001$), emosyonel rol güçlüğü ($p=0.009$), mental sağlık ($p=0.001$) ve MKS ($p=0.001$) puanlarında saptanan farklılıklar " $p<0.01$ " düzeyinde; FKS ($p=0.034$) puanlarında saptanan farklılıklar ise, " $p<0.05$ " düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Öte yandan, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık algısı ve vitalite puanlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

KF-36 puanlarının pemfigusun çalışma sırasındaki klinik tipine (tutulum bölgelerine) göre dağılımı Tablo 37'de gösterilmiştir.

KF-36 puanlarının pemfigusun çalışma sırasındaki klinik tipine (tutulum bölgelerine) göre dağılım grafiği de Şekil 17'de verilmiştir.

Tablo 37. KF-36 Puanlarının Pemfigusun Klinik Tipine Göre Dağılımı

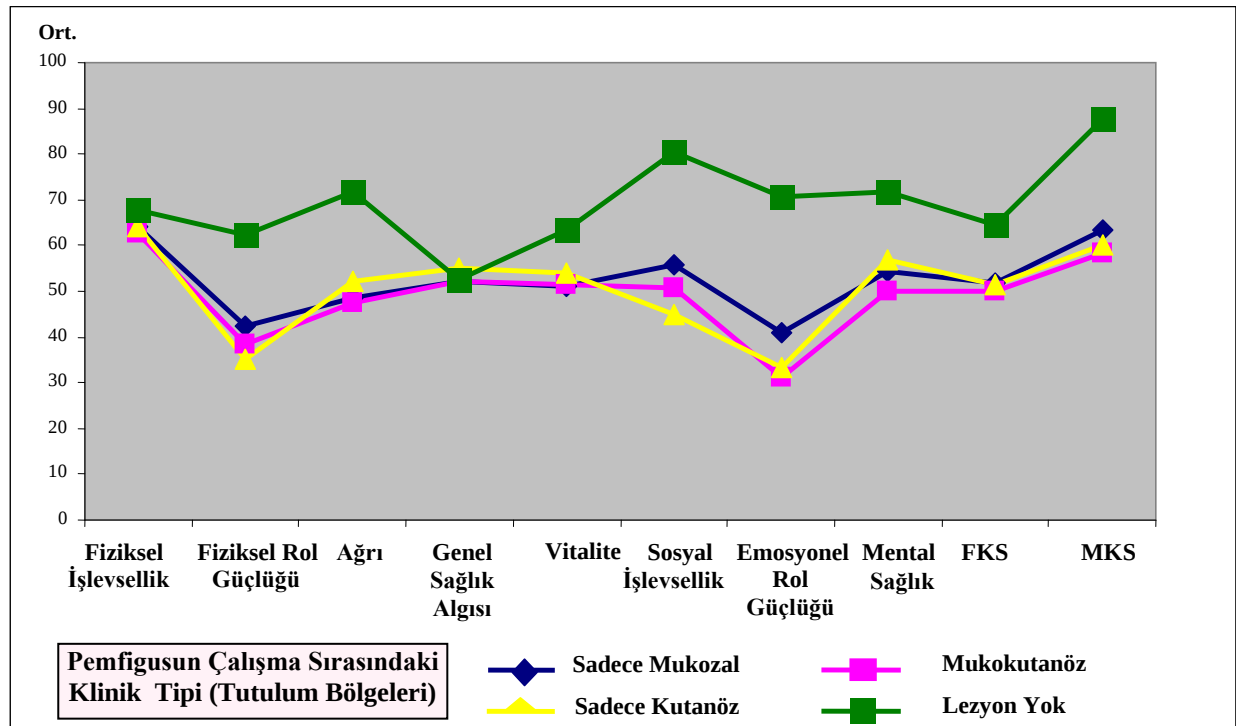
	Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tipi (Tutulum Bölgeleri)				p
	Sadece Mukozal (n=13)	Sadece Mukokutanöz (n=15)	Sadece Kutanöz (n=5)	Lezyon Yok (n=42)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Fiziksel İşlevsellik	64.23±34.20 (75)	62.66±27.37 (70)	64.00±27.24 (75)	67.66±29.22 (77.5)	0.498
Fiziksel Rol güçlüğü	42.30±48.28 (0)	38.33±39.94 (25)	35.0±41.83 (25)	62.50±41.41 (75)	0.140
Ağrı	48.46±21.15 (50)	47.33±15.79 (40)	52.0±10.95 (60)	71.66±20.82 (80)	0.001**
Genel Sağlık Algısı	52.31±5.25 (55)	52.33±11.47 (55)	55.0±5.00 (55)	52.38±10.83 (52.5)	0.915
Vitalite	51.15±24.84 (45)	51.33±17.26 (50)	54.0±15.96 (55)	63.57±20.16 (65)	0.077
Sosyal İşlevsellik	55.76±26.32 (50)	50.83±21.88 (50)	45.0±20.91 (50)	80.35±23.12 (87.5)	0.0001**
Emosyonel Rol Güçlüğü	41.05±49.35 (0)	31.11±44.48 (0)	33.33±33.33 (33.33)	70.63±41.12 (100)	0.009**
Mental Sağlık	54.46±18.36 (60)	50.13±20.44 (52)	56.80±22.87 (60)	71.80±14.64 (72)	0.001**
FKS	51.82±21.43 (46,25)	50.16±17.96 (46,25)	51.50±6.45 (52,50)	64.37±20.03 (68,12)	0.034*
MKS	63.55±29.37 (57,31)	58.39±19.72 (55,43)	60.15±18.89 (54,37)	87.68±24.30 (96,37)	0.001**

Kruskall Wallis Testi

*p<0.05

**p<0.01

Şekil 17. KF-36 Puanlarının Pemfigusun Klinik Tipine Göre Dağılımı



6.5.13. KF-36 Puanlarının Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetine (Hastalık Aktivitesi ve PGA Şiddetine) Göre Dağılımı

6.5.13.1. KF-36 Puanlarının Çalışma Sırasındaki Pemfigus Aktivitesine Göre Dağılımı

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları, pemfigusun çalışma sırasındaki aktivitesine göre karşılaştırıldığında, genel sağlık algısı dışındaki tüm boyutlarda, en düşük puanları hastalığı aktif durumda olanların almış oldukları belirlendi. Genel sağlık algısı puanları ise, hastalığı aktif ve inaktif olanlarda aynı değerlere sahip olarak bulundu.

Ağrı ($p=0.001$), vitalite ($p=0.001$), sosyal işlevsellik ($p=0.001$), emosyonel rol güçlüğü ($p=0.006$), mental sağlık ($p=0.001$) ve MKS ($p=0.001$) puanlarındaki düşüklükler " $p<0,01$ " düzeyinde; fiziksel işlevsellik ($p=0.039$) ve FKS ($p=0.013$) puanlarındaki düşüklükler ise " $p<0.05$ " düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Öte yandan, fiziksel rol güçlüğü ve genel sağlık algısı puanları, pemfigus aktivitesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının pemfigusun çalışma sırasındaki aktivitesine göre dağılımı Tablo 38'de; dağılım grafiği ise Şekil 18'de gösterilmiştir.

Tablo 38. KF-36 Puanlarının Çalışma Sırasındaki Pemfigus Aktivitesine Göre Dağılımı

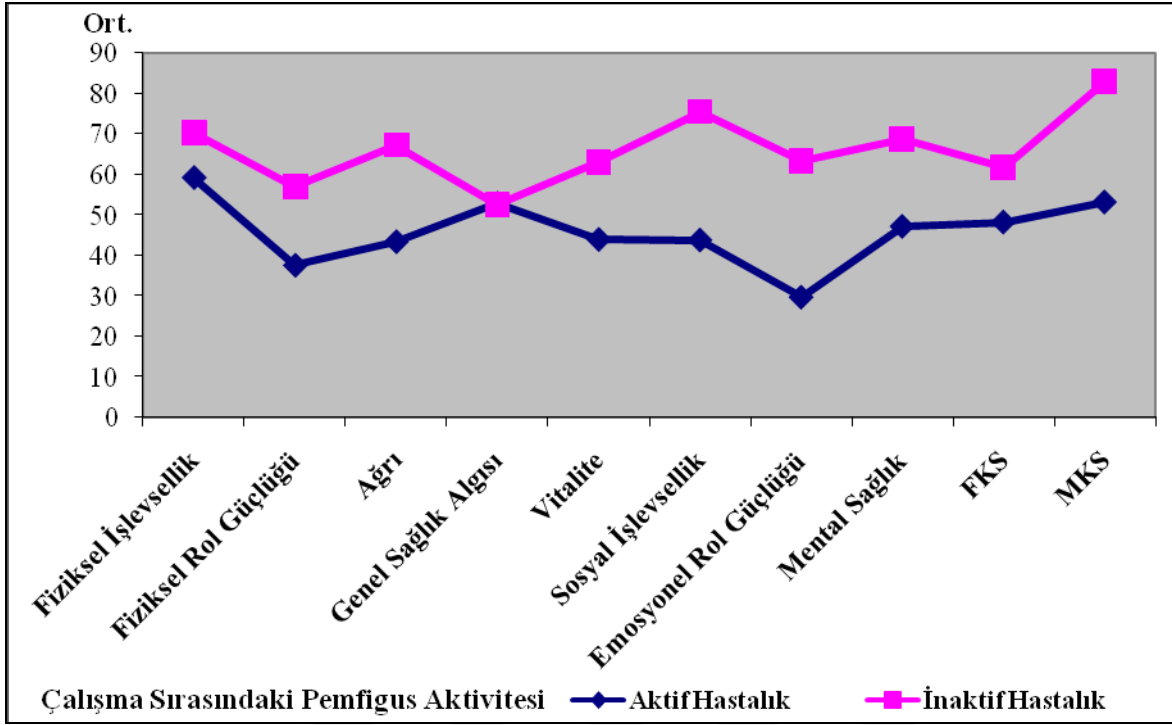
	Çalışma Sırasındaki Pemfigus Aktivitesi		<i>P</i>
	Aktif (n=18)	İnaktif (n=57)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Fiziksel İşlevsellik	59.16±25.96 (65)	70.35±29.89 (75)	0.039*
Fiziksel Rol Güçlüğü	37.50±41.34 (25)	57.01±42.97 (75)	0.100
Ağrı	43.33±15.33 (40)	67.19±21.27 (70)	0.001**
Genel Sağlık Algısı	52.77±10.60 (55)	52.45±9.64 (55)	0.641
Vitalite	43.88±17.70 (45)	62.89±19.66 (65)	0.001**
Sosyal İşlevsellik	43.75±21.96 (50)	75.43±23.97 (75)	0.001**
Emosyonel Rol Güçlüğü	29.62±42.60 (0)	63.15±43.95 (100)	0.006**
Mental Sağlık	47.11±18.12 (50)	68.63±16.76 (72)	0.001**
FKS	48.19±18.01 (45.62)	61.75±19.78 (66.25)	0.013*
MKS	53.14±18.73 (51.46)	82.96±25.69 (91.56)	0.001**

Mann Whitney U Testi

*** $p<0.05$**

**** $p<0.01$**

Şekil 18. KF-36 Puanlarının Çalışma Sırasındaki Pemfigus Aktivitesine Göre Dağılımı



6.5.13.2. KF-36 Puanlarının Pemfigusun Çalışma Sırasındaki PGA (Hekimin Global Değerlendirmesi) Şiddetine Göre Dağılımı

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları, pemfigusun çalışma sırasındaki PGA şiddetine göre karşılaştırıldığında, genel sağlık algısı dışındaki tüm boyutlarda, en düşük puanları PGA şiddeti >1 olan hastaların almış oldukları belirlendi. Genel sağlık algısı puanları ise, PGA şiddeti ≤ 1 olan hastalarda daha düşük bulunmakla birlikte; aradaki fark çok azdı ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmadı ($p=0.759$; $p>0.05$).

PGA şiddeti >1 olan hastaların ağrı ($p=0.001$), vitalite ($p=0.002$), sosyal işlevsellik ($p=0.001$), mental sağlık ($p=0.001$) ve MKS ($p=0.001$) puanları " $p<0.01$ " düzeyinde; emosyonel rol güçlüğü ($p=0.016$) ve FKS ($p=0.014$) puanları ise " $p<0.05$ " düzeyinde, PGA şiddeti ≤ 1 olan hastaların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Öte yandan, fiziksel işlevsellik ve fiziksel rol güçlüğü puanlarında saptanan düşüklükler istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$).

KF-36'nın puanlarının pemfigusun çalışma sırasındaki PGA şiddetine göre dağılımı Tablo 39'da; dağılım grafiği ise Şekil 19'da gösterilmiştir.

Tablo 39. KF-36 Puanlarının Pemfigusun PGA Şiddetine Göre Dağılımı

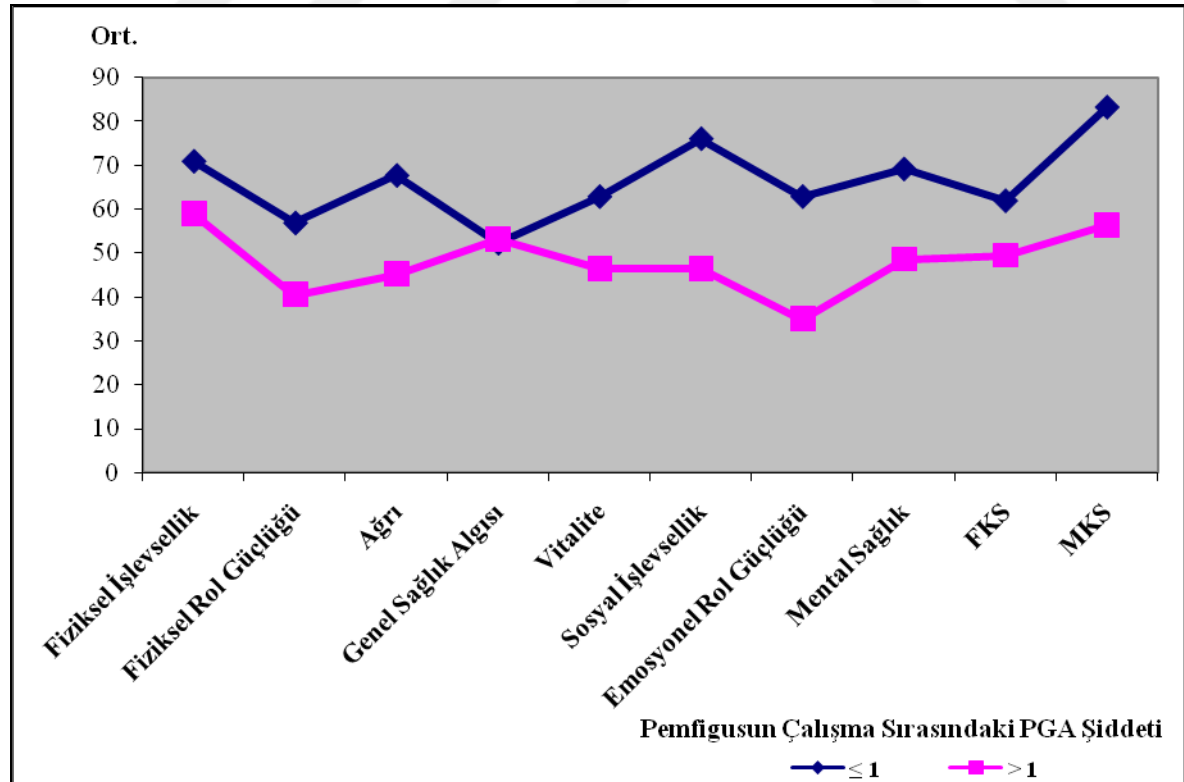
	Pemfigusun Çalışma Sırasındaki PGA Şiddeti		<i>p</i>
	≤ 1 (n=54)	> 1 (n=21)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	71.01±28.93	59.04±28.87	0.112
Fiziksel Rol Güçlüğü	56.94±43.00	40.47±42.18	0.139
Ağrı	67.77±21.33	45.23±16.31	0.001**
Genel Sağlık Algısı	52.31±9.84	53.09±9.93	0.759
Vitalite	62.96±19.98	46.42±18.17	0.002**
Sosyal İşlevsellik	76.15±24.43	46.42±21.33	0.001**
Emosyonel Rol Güçlüğü	62.96±43.75	34.92±45.30	0.016*
Mental Sağlık	69.25±16.38	48.57±18.64	0.001**
FKS	62.01±19.57	49.46±19.05	0.014*
MKS	83.33±25.73	56.45±21.29	0.001**

Student t Testi

**p*<0.05

***p*<0.01

Şekil 19. KF-36 Puanlarının Pemfigusun PGA Şiddetine Göre Dağılımı



6.5.14. KF-36 Puanlarının Çalışma Sırasındaki Kortikosteroid Dozuna Göre Dağılımı

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları, hastaların çalışma sırasında kullanmakta oldukları güncel KS dozlarına göre karşılaştırıldığında, genel sağlık algısı dışındaki tüm boyutlarda, en düşük puanları $>10\text{mg/gün}$ KS kullanan hastaların almış oldukları belirlendi. Genel sağlık algısı puanları ise, $\leq 10\text{mg/gün}$ KS kullanan hastalarda daha düşük bulunmakla birlikte; aradaki fark çok azdı ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmadı ($p=0.460$; $p>0.05$).

Çalışmamıza katıldıkları sırada $>10\text{mg/gün}$ KS kullanan hastaların ağrı ($p=0.001$), emosyonel rol güçlüğü ($p=0.001$), sosyal işlevsellik ($p=0.001$), mental sağlık ($p=0.001$), FKS ($p=0.003$) ve MKS ($p=0.001$) puanları " $p<0.01$ " düzeyinde; fiziksel rol güçlüğü ($p=0.020$) ve vitalite ($p=0.037$) puanları ise " $p<0.05$ " düzeyinde, $\leq 10\text{mg/gün}$ KS kullanan hastaların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı.

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının hastaların çalışma sırasındaki güncel KS dozuna göre dağılımı Tablo 40'ta; dağılım grafiği ise Şekil 20'de gösterilmiştir.

Tablo 40. KF-36 Puanlarının Güncel Kortikosteroid (KS) Dozuna Göre Dağılımı

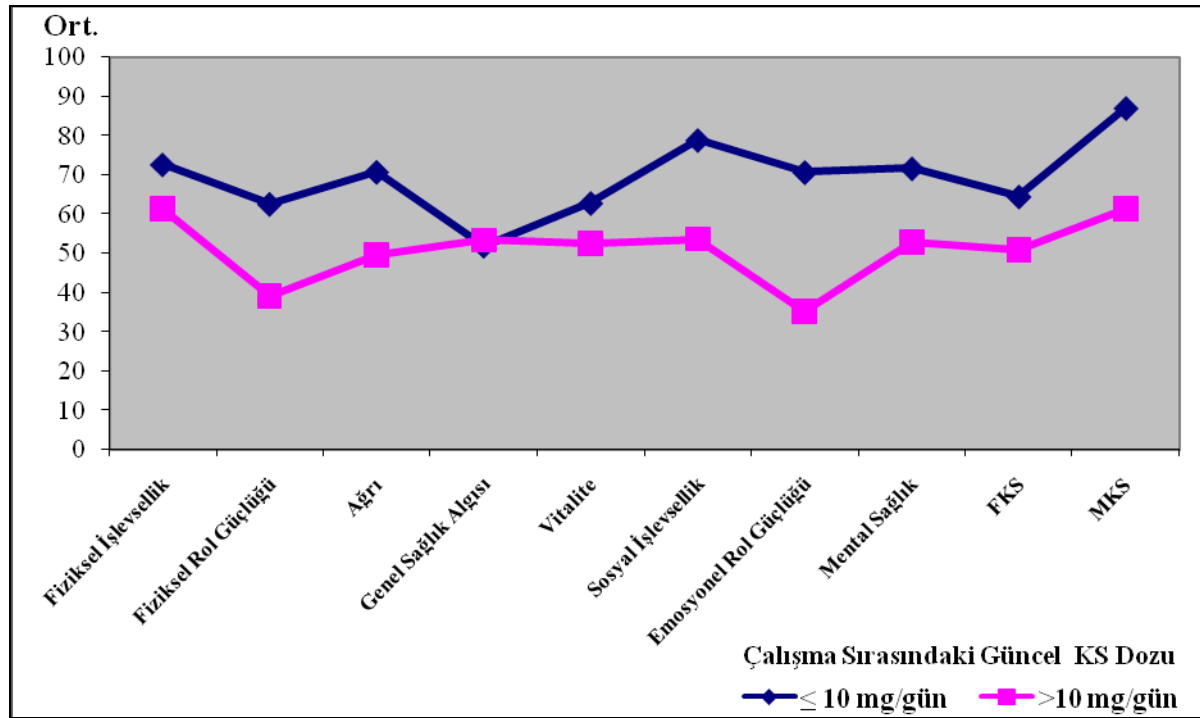
	Güncel Kortikosteroid Dozu		<i>P</i>
	$\leq 10\text{mg/gün}$ (n=42)	$>10\text{mg/gün}$ (n=33)	
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
Fiziksel İşlevsellik	72.61 $\pm$ 29.47	61.36 $\pm$ 28.09	0.098
Fiziksel Rol Güçlüğü	62.50 $\pm$ 41.41	39.39 $\pm$ 42.40	0.020*
Ağrı	70.71 $\pm$ 20.64	49.69 $\pm$ 18.95	0.001**
Genel Sağlık Algısı	51.78 $\pm$ 10.58	53.48 $\pm$ 8.79	0.460
Vitalite	62.73 $\pm$ 20.36	52.72 $\pm$ 20.19	0.037*
Sosyal İşlevsellik	78.86 $\pm$ 23.34	53.78 $\pm$ 25.09	0.001**
Emosyonel Rol Güçlüğü	70.63 $\pm$ 41.12	35.35 $\pm$ 34.04	0.001**
Mental Sağlık	71.61 $\pm$ 14.59	53.09 $\pm$ 19.83	0.001**
FKS	64.40 $\pm$ 19.81	50.98 $\pm$ 18.14	0.003**
MKS	87.06 $\pm$ 23.89	61.48 $\pm$ 24.75	0.001**

Student t Test

*** $p<0.05$**

**** $p<0.01$**

Şekil 20. KF-36 Puanlarının Güncel Kortikosteroid (KS) Dozuna Göre Dağılımı



6.5.15. KF-36 Puanlarının Çalışma Sırasındaki İİF Titrasyonlarına Göre Dağılımı

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları, hastaların çalışma sırasındaki İİF titrasyonlarına göre karşılaştırıldığında, genel sağlık algısı dışındaki tüm boyutlarda, en düşük puanları İİF titrasyonları $>1/40$ olan hastaların almış oldukları belirlendi. Genel sağlık algısı puanları ise, İİF titrasyonları $\leq 1/40$ olan hastalar ile $>1/40$ olan hastalarda hemen hemen aynı değerlerde saptandı ($p=0.973$).

Çalışmamız sırasındaki İİF titrasyonları $>1/40$ olan hastaların ağrı ($p=0.001$), vitalite ($p=0.006$) sosyal işlevsellik ($p=0.001$), mental sağlık ($p=0.001$) ve MKS ($p=0.003$) puanları " $p<0.01$ " düzeyinde; FKS puanları ($p=0.019$) ise " $p<0.05$ " düzeyinde, İİF titrasyonları $\leq 1/40$ olan hastaların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Öte yandan, fiziksel işlevsellik ($p=0.105$), fiziksel rol güçlüğü ($p=0.135$) ve emosyonel rol güçlüğü ($p=0.214$) puanları hastaların İİF titrasyonlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$).

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarının hastaların çalışma sırasındaki İİF titrasyonlarına göre dağılımı Tablo 41'de; dağılım grafiği ise Şekil 21'de gösterilmiştir.

Tablo 41. KF-36 Puanlarının İİF Titrasyonlarına Göre Dağılımı

	İİF Titrasyonu		p
	≤ 1/40 (n=37)	> 40 (n=28)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Fiziksel İşlevsellik	72.83±25.88 (75)	61.07±31.25 (67.5)	0.105
Fiziksel Rol Güçlüğü	58.11±42.10 (75)	41.96±43.59 (25)	0.135
Ağrı	69.45±21.20 (80)	51.07±19.50 (50)	0.001**
Genel Sağlık Algısı	52.43±11.46 (55)	52.50±8.97 (52.5)	0.973
Vitalite	64.05±17.98 (65)	49.82±22.58 (50)	0.006**
Sosyal İşlevsellik	76.68±26.21 (87.5)	53.57±25.19 (50)	0.001**
Emosyonel Rol Güçlüğü	59.45±45.22 (100)	45.23±47.32 (33.3)	0.214
Mental Sağlık	70.81±14.16 (72)	52.42±21.28 (52)	0.001**
⁺ FKS	63.20±18.94	51.65±19.62	0.019*
⁺ MKS	83.55±26.22	63.17±25.97	0.003**

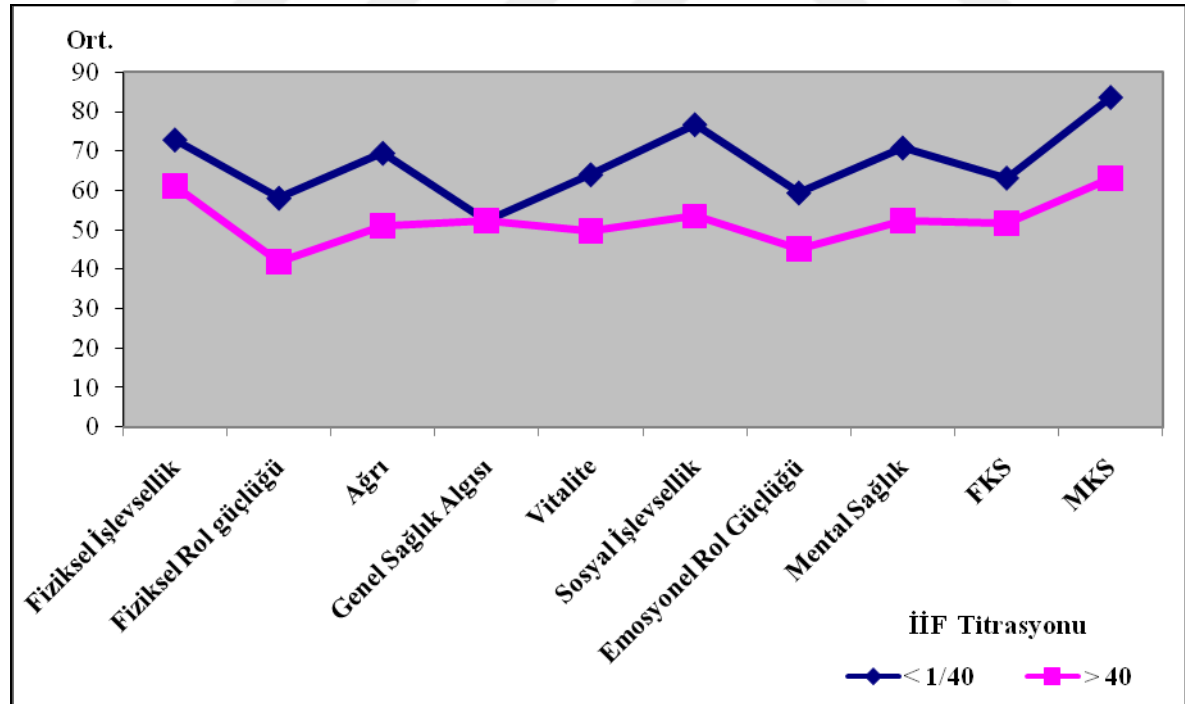
Mann Whitney U test

⁺Student t Testi

*p<0.05

**p<0.01

Şekil 21. KF-36 Puanlarının İİF Titrasyonlarına Göre Dağılımı



6.5.15. KF-36 Puanlarının Pemfigusa Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Dağılımı

KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları, pemfigusa eşlik eden komorbiditelere göre karşılaştırıldığında, genel olarak ≥ 1 komorbiditesi olan hastaların puanları, hiçbir komorbiditeye sahip olmayan hastaların puanlarından düşük olarak bulundu.

En düşük fiziksel işlevsellik, genel sağlık algısı, vitalite, mental sağlık ve FKS puanlarına 1 adet komorbiditeye sahip olan hastalarda; en düşük fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve MKS puanlarına ise 1'den fazla sayıda komorbiditesi olan hastalarda rastlandı.

İstatistiksel açıdan analiz edildiğinde, ≥ 1 komorbiditesi olan hastaların, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, vitalite, sosyal işlevsellik, FKS ve MKS puanlarının komorbiditesi olmayan hastaların puanlarından anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. Ağrı ve emosyonel rol güçlüğü puanları için ise, 1'den fazla sayıda komorbiditesi olan hastaların puanları ile komorbiditesi olmayanların puanları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Sadece 1 adet komorbiditeye sahip olan hastalar ile 1'den fazla komorbiditeye sahip olan hastaların KF-36 puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Öte yandan, genel sağlık algısı ve mental sağlık puanlarında saptanan düşüklükler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

KF-36 puanlarının pemfigusa eşlik eden komorbiditelere göre dağılımı Tablo 42'de gösterilmiştir.

KF-36 puanlarının pemfigusa eşlik eden komorbiditelere göre dağılım grafiği de Şekil 22'de verilmiştir.

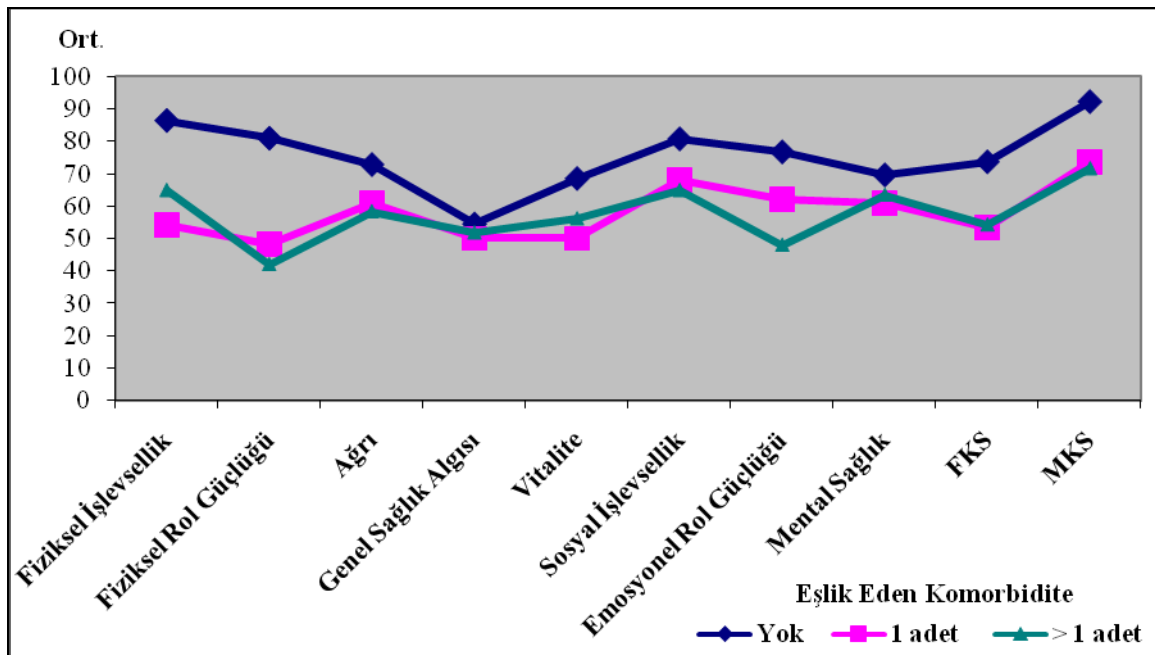
Tablo 42. KF-36 Puanlarının Pemfigusa Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Dağılımı

	Eşlik Eden Komorbiditeler			p
	Yok (n=112)	1 Adet (n=14)	>1Adet (n=25)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Fiziksel İşlevsellik	86.51±19.02 (95)	54.28±39.11 (60)	65.00±25.49 (75)	0.001**
Fiziksel Rol Güçlüğü	81.02±32.75 (100)	48.21±46.47 (50)	42.00±41.28 (25)	0.001**
Ağrı	72.85±18.13 (80)	60.71±27.02 (70)	58.40±22.85 (60)	0.006**
Genel Sağlık Algısı	54.41±7.76 (55)	50.00±14.93 (50)	51.80±9.45 (55)	0.335
Vitalite	68.52±19.23 (70)	50.00±21.03 (50)	56.20±19.85 (55)	0.001**
Sosyal İşlevsellik	80.80±23.30 (87.5)	67.85±21.20 (62.5)	65.00±25.77 (62.5)	0.003**
Emosyonel Rol Güçlüğü	76.78±37.92 (100)	61.90±46.88 (100)	48.00±45.21 (33.3)	0.005**
Mental Sağlık	69.64±16.58 (72)	60.86±20.53 (70)	63.52±18.87 (64)	0.128
FKS	73.70±14.88 (77.5)	53.30±24.45 (46.87)	54.30±17.60 (52.50)	0.001**
MKS	92.36±22.96 (100)	73.48±26.45 (71.22)	71.75±27.68 (67.64)	0.001**

Kruskall Wallis Testi

****p<0.01**

Şekil 22. KF-36 Puanlarının Pemfigusa Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Dağılımı



6.6. HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ (EK 3) İLE İLGİLİ DEĞERLENDİRMELER

6.6.1. HADÖ Puanlarının Genel Dağılımı İle İlgili Veriler

HADÖ Türkçe formunun anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için kesme puanı 10, depresyon alt ölçeği için (HAD-D) ise 7 olarak bulunmuştur (222). Bu değerlerin üzerinde puan alanların, anksiyete ve depresyon açısından risk altında olduğu düşünülür. Çalışmamıza katılan toplam 151 olgunun, anksiyete puanları 2 ile 20 arasında değişmekte olup ortalaması 7.47 ± 3.27 ; depresyon puanları 6 ile 187 arasında değişmekte olup ortalaması 9.85 ± 2.0 olarak tespit edildi (Tablo 43).

Tablo 43. HADÖ Puanlarının Genel Dağılımı

HADÖ	n	Min-Max	Ort $\pm$ SD
HAD-A (Anksiyete)	151	2-20	7.47 ± 3.27
HAD-D (Depresyon)	151	6-18	9.85 ± 2.00

6.6.2. HADÖ Puanlarının Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin HADÖ puanları karşılaştırıldığında; hasta grubunun hem anksiyete hem de depresyon puanlarının kontrol grubunun puanlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.01$):

- Yetmişbeş hastamızın 19'unda anksiyete+depresyon (%25.3), 19'unda (%25.3) sadece depresyon saptandı. Böylece, hasta grubunda psikiyatrik komorbidite görülme oranı %50.7 (n=38) olarak belirlendi.
- Yetmişaltı sağlıklı gönüllümüzün 3'ünde (%3.9) anksiyete+depresyon, 1'inde (%1.3) sadece anksiyete ve 14'ünde (%18.4) sadece depresyon saptandı. Böylece, kontrol grubunda psikiyatrik komorbidite görülme oranı %23,7 (n=18) olarak saptandı.

HADÖ puanlarının, hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımları Tablo 44'te ve Şekil 23'te; hasta ve kontrol gruplarına göre anksiyete, depresyon ve psikiyatrik komorbidite görülme oranları ise Şekil 24'te gösterilmiştir.

Tablo 44. HADÖ Puanlarının Gruplara Göre Dağılımı

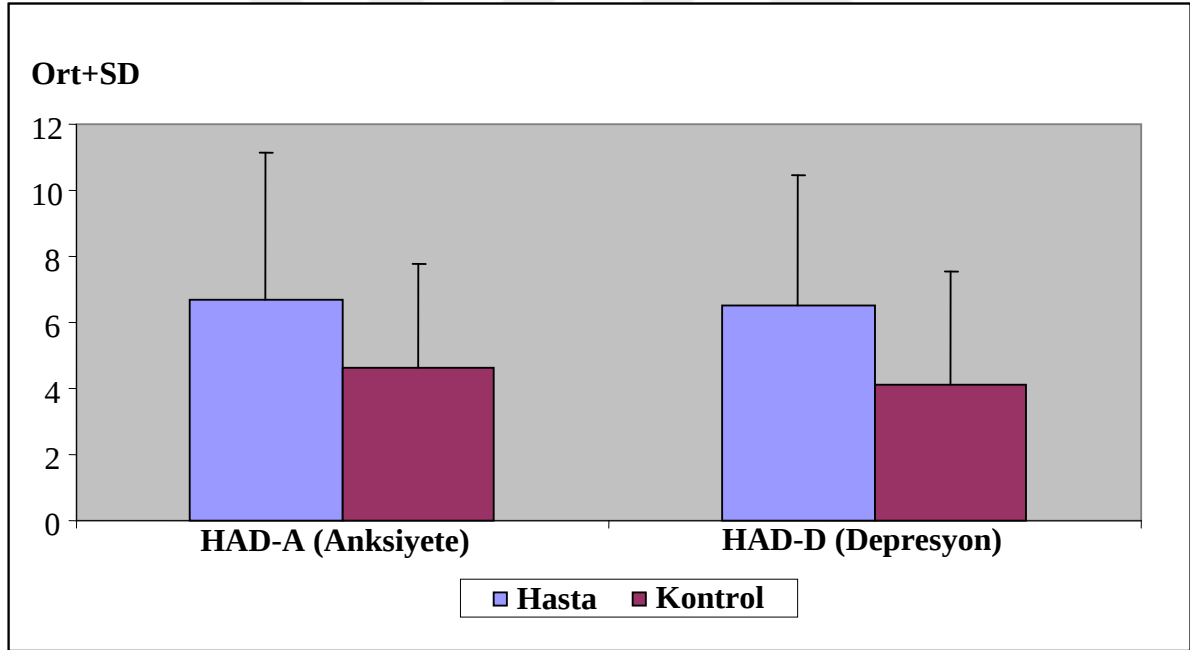
HADÖ Alt Ölçekleri	Hasta (n=75)	Kontrol (n=76)	⁺ <i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
HAD-A (Anksiyete)	6.70±4.42	4.64±3.16	0.001**
HAD-D (Depresyon)	6.53±3.94	4.11±3.45	0.001**
Hasta Sayısı (%)			⁺⁺ <i>p</i>
Anksiyete	19 (%25.3)	4 (%5.3)	0.001**
Depresyon	38 (%50.7)	17 (%22.4)	0.001**
Anksiyete ve/veya Depresyon	38 (%50.7)	18 (%23.7)	0.001**

⁺ Student t Testi

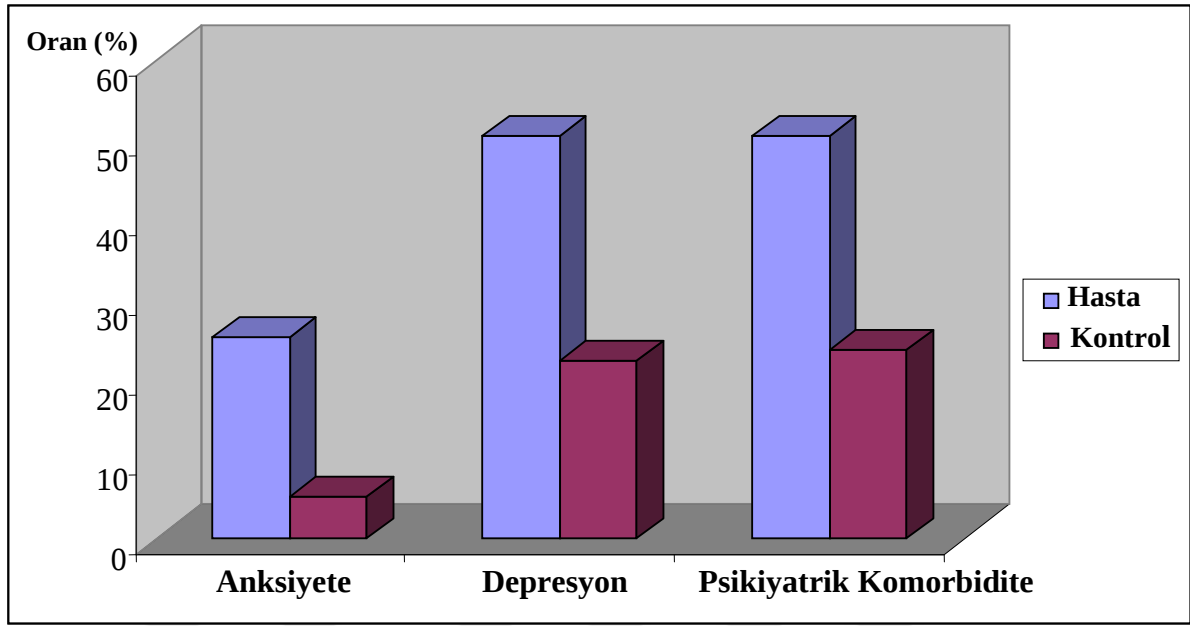
⁺⁺ Ki kare Testi

****p<0.01**

Şekil 23. Anksiyete ve Depresyon Puanlarının Gruplara Göre Dağılımı



Şekil 24. Gruplara Göre Anksiyete, Depresyon ve Psikiyatrik Komorbidite Oranları



6.6.3. HADÖ Puanlarının Genel Demografik Özelliklere Göre Dağılımı

6.6.3.1. Hasta Grubunun HADÖ Puanlarının Demografik Özelliklere Göre Dağılımı

HADÖ puanları, hastaların genel demografik özelliklerine göre değerlendirildiğinde aşağıdaki bulgulara ulaşıldı:

- Yaşı >50 olan hastaların anksiyete ve depresyon puanları yaşı ≤50 olan hastaların puanlarından yüksek saptanmakla birlikte; aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
- Kadın hastaların anksiyete ve depresyon puanları erkek hastaların puanlarından yüksek saptanmakla birlikte; aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
- Evli hastaların anksiyete ve depresyon puanları bekar hastaların puanlarından yüksek saptanmakla birlikte; aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
- Çalışmayan hastaların anksiyete puanları “ $p<0.05$ ” düzeyinde; depresyon puanları ise “ $p<0.01$ ” düzeyinde, çalışan hastaların anksiyete ve depresyon puanlarından anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı.
- Eğitim düzeyine göre HADÖ puanları değerlendirildiğinde, en yüksek anksiyete ve depresyon puanlarına ortaokul/lise mezunlarında; en düşük anksiyete ve depresyon puanlarına ise üniversite/yüksekokul mezunlarında rastlandı. Ancak saptanan bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

- Sigara kullanan hastaların anksiyete puanları sigara kullanmayan hastalarda yüksek bulunurken; depresyon puanları her iki grupta hemen hemen aynı değerlere sahipti. Hastaların sigara alışkanlığına göre HADÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların HADÖ puanları ile anksiyete, depresyon ve psikiyatrik komorbidite görülme oranlarının genel demografik özelliklere göre dağılımı Tablo 45’te gösterilmiştir.

Tablo 45.Hastaların HADÖ Puanlarının Genel Demografik Özelliklere Göre Dağılımı

Genel Demografik Özellikler (n=Hasta Sayısı)		HADÖ Alt Ölçekleri				
		HAD-A Anksiyete	HAD-D Depresyon	Anksiyete	Depresyon	Psikiyatrik Komorbidite
		Ort±SD	Ort±SD	Hasta Sayısı (%)		
Yaş	≤ 50 (n=42)	6.66±4.43	6.14±3.61	12 (28.6)	20 (%47.6)	20 (%47.6)
	> 50 (n=33)	6.75±4.49	7.03±4.33	7 (%21.2)	18 (%54.5)	19 (%54.5)
	<i>p</i>	0.930	0.337	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)
Cinsiyet	Kadın (n=42)	7.11±4.42	7.02±3.97	13 (%31)	23 (%54.8)	23 (%54.8)
	Erkek (n=33)	6.18±4.44	5.90±3.88	6 (%18.2)	15 (%45.5)	15 (%45.5)
	<i>p</i>	0.367	0.227	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)
Medeni Hal	Evli (n=60)	7.00±4.23	6.90±3.98	15 (%25)	32 (%53.3)	32 (%53.3)
	Bekar (n=15)	5.53±5.11	5.06±3.53	4 (%26.7)	6 (%40)	6 (%40)
	<i>p</i>	0.254	0.108	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)
İş Durumu	Çalışıyor (n=40)	5.62±4.07	5.35±3.32	8 (%20)	16 (%40)	16 (%40)
	Çalışmıyor (n=35)	7.94±4.55	7.88±4.20	11 (%31.4)	22 (%62.9)	22 (%62.9)
	<i>p</i>	0.023*	0.005**	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)
Eğitim Düzeyi	İlkokul (n=42)	6,88±4.10	7,00±3.40	10 (%23.8)	23 (%54.8)	23 (%54.8)
	Ortaokul / Lise (n=14)	7.92±5.29	7.35±5.52	4 (%28.6)	8 (%57.1)	8 (%57.1)
	Ü. / Yüksekokul (n=19)	5.42±4.36	4.89±3.43	5 (%26.3)	7 (%36.8)	7 (%36.8)
	<i>p</i>	0.258	0.106	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)
Sigara	Var (n=22)	7.68±4.86	6.45±4.10	8 (%36.4)	11 (%50.0)	11 (%50.0)
	Yok (n=53)	6.30±4.21	6.56±3.91	11 (%20.8)	27 (%50.9)	27 (%50.9)
	<i>p</i>	0.222	0.912	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)

Mann Whitney U Testi

+Kruskal Wallis Testi

**p<0.05*

***p<0.01*

6.6.3.2.Kontrol Grubunun HADÖ Puanlarının Demografik Özelliklere Göre Dağılımı

HADÖ puanları, sağlıklı gönüllülerin genel demografik özelliklerine göre değerlendirildiğinde aşağıdaki bulgulara ulaşıldı:

- Yaşı ≤ 50 olan sağlıklı gönüllülerin anksiyete ve depresyon puanları, yaşı >50 üzerinde olan sağlıklı gönüllülerin puanlarından istatistiksel olarak “ $p<0.01$ ” düzeyinde anlamlı bir şekilde yüksek bulundu.
- Kadın sağlıklı gönüllülerin anksiyete ve depresyon puanları erkek sağlıklı gönüllülerin puanlarından yüksek saptanmakla birlikte; aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
- Evli sağlıklı gönüllülerin anksiyete ve depresyon puanları bekar sağlıklı gönüllülerin puanlarından yüksek saptanmakla birlikte; aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
- Çalışan sağlıklı gönüllülerin anksiyete ve depresyon puanları çalışmayan sağlıklı gönüllülerin puanlarından yüksek saptanmakla birlikte; aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
- Eğitim düzeyine göre HADÖ puanları değerlendirildiğinde, en yüksek anksiyete puanlarına üniversite/yüksekokul mezunu ve ortaokul/lise mezunu sağlıklı gönüllülerde rastlandığı görüldü; en yüksek depresyon puanları ise ortaokul/lise mezunlarında saptandı. Ancak saptanan bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
- Sigara kullanan sağlıklı gönüllülerin anksiyete ve depresyon puanları sigara kullanmayanların puanlarından daha yüksek bulundu; ancak saptanan bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Sağlıklı gönüllülerin HADÖ puanları ile anksiyete, depresyon ve psikiyatrik komorbidite görülme oranlarının genel demografik özelliklere göre dağılımı Tablo 46’da gösterilmiştir.

Tablo 46. Kontrol Grubunun HADÖ Puanlarının Genel Demografik Özelliklere Göre Dağılımı

Genel Demografik Özellikler (n=Hasta Sayısı)		HADÖ Alt Ölçekleri				
		HAD-A Anksiyete	HAD-D Depresyon	Anksiyete	Depresyon	Psikiyatrik Komorbidite
		Ort±SD	Ort±SD	Hasta Sayısı (%)		
Yaş	≤ 50 (n=52)	5.30±3.37	4.94±3.69	4 (%7.7)	17 (%32.7)	18 (%34.6)
	> 50 (n=24)	3,20±2,04	2,33±1,92	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	<i>p</i>	0.001**	0.001**	4 (%5.3)	17 (%22.4)	18 (%23.7)
Cinsiyet	Kadın (n=42)	4.73±2.72	3.85±3.53	0 (%0)	8 (%19)	8 (%19)
	Erkek (n=34)	4.52±3,66	4.44±3.37	4 (%11.8)	9 (%26.5)	10 (%29.4)
	<i>p</i>	0.777	0.467	4 (%5.3)	17 (%22.4)	18 (%23.7)
Medeni Hal	Evli (n=59)	4.67±3.03	4,13±3.33	3 (%5.1)	14 (%23.7)	14 (%23.7)
	Bekar (n=17)	4.52±3.67	4.05±3.92	1 (%5.9)	3 (%17.6)	4 (%23.5)
	<i>p</i>	0.866	0.936	4 (%5.3)	17 (%22.4)	18 (%23.7)
İş Durumu	Çalışıyor (n=40)	4.74±3.39	4.40±3.53	4 (%7.4)	14 (%25.9)	15 (%27.8)
	Çalışmıyor (n=35)	4.40±2.55	3.40±3.21	0 (%0)	3 (%13.6)	3 (%13.6)
	<i>p</i>	0.681	0.256	4 (%5.3)	17 (%22.4)	18 (%23.7)
Eğitim Düzeyi	İlkokul (n=39)	4.43±2.99	3.38±2.79	2 (%5.1)	6 (%15.4)	6 (%15.4)
	Ortaokul / Lise (n=16)	4.81±3.01	5.43±4.48	0 (%0)	6 (%37.5)	6 (%37.5)
	Ü./ Yüksekokul (n=21)	4.90±3.65	4.47±3.48	2 (%9.5)	5 (%23.8)	6 (%28.6)
	<i>p</i>	0.840	0.115	4 (%5.3)	17 (%22.4)	18 (%23.7)
Sigara	Var (n=18)	5.33±3.94	4.33±3.48	2 (%11.1)	4 (%22.2)	5 (%27.8)
	Yok (n=58)	4.43±2.88	4.05±3.47	2 (%3.4)	13 (%22.4)	13 (%22.4)
	<i>p</i>	0.293	0.765	4 (%5.3)	17 (%22.4)	18 (%23.7)

Mann Whitney U Testi

+Kruskal Wallis Testi

**p<0.05*

***p<0.01*

6.6.4. HADÖ Puanlarının Pemfigusun Alt Tipi, Hastalık Süresi, Hastalığın Klinik Şiddeti ve Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Değerlendirilmesi

Hastalarda HADÖ puanları, pemfigusun alt tipi, hastalık süresi, pemfigusun klinik şiddeti ve eşlik eden komorbiditelere göre değerlendirilmiştir:

- HADÖ puanları pemfigusun alt tipine göre değerlendirildiğinde; en yüksek anksiyete ve depresyon puanlarının PV'li hastalarda görüldüğü; onları sırasıyla PF'lu ve diğer (PVeg, PE ve IgAP) pemfigus tiplerine sahip hastaların izlediği görüldü. PV'li hastaların anksiyete ve depresyon puanlarındaki bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0.05$). Öte yandan, pemfigusun diğer klinik tiplerinin anksiyete ve depresyon puanları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).
- Hastalık süresine göre en yüksek anksiyete ve depresyon puanlarına, hastalık süresi 2 yıl ve daha az olan hastalarda rastlansa da; HADÖ puanları arasında saptanan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
- Anksiyete ve depresyon puanları pemfigusun başlangıç yaşı ≤ 50 yaş olan hastalarla >50 yaş olan hastalarda hemen hemen aynı değerlerde saptandığı için, HADÖ puanlarında hastalığın başlangıç yaşına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- HADÖ puanları pemfigusa eşlik eden komorbiditelere göre değerlendirildiğinde; en yüksek anksiyete ve depresyon puanlarına komorbidite sayısı >1 olan hastalarda rastlandığı; onları sırasıyla 1 adet komorbiditeye sahip hastalar ile hiçbir komorbidite bulunmayan hastaların izlediği görüldü. Komorbidite sayısı >1 olan hastaların anksiyete ($p=0.024$) ve depresyon ($p=0.001$) puanlarında saptanan yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; diğer grupların puanları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Pemfigusun alt tipi, hastalık süresi, başlangıç yaşı ve pemfigusa eşlik eden komorbiditelere göre hastaların anksiyete ve depresyon puanları ile anksiyete, depresyon ve psikiyatrik komorbidite görülme oranları Tablo 47'de verilmiştir.

Tablo 47. Pemfigusun Alt tipi, Hastalık Süresi, Başlangıç Yaşı ve Eşlik Eden Komorbiditelere Göre Yapılan HADÖ Değerlendirmeleri

		HADÖ Alt Ölçekleri				
		HAD-A Anksiyete	HAD-D Depresyon	Anksiyete	Depresyon	Psikiyatrik Komorbidite
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Hasta Sayısı (%)		
++Pemfigus Alt Tipi	PV (n=66)	7.18±4.44 (7)	6.83±3.98 (7)	19 (%28.8)	35 (%53)	35 (%53)
	PF (n=5)	3.80±2.77 (3)	6.50±1.92 (7)	0 (%0)	3 (%60)	3 (%60)
	Diğer (n=4)	2.50±1.73 (3)	2.00±2.44 (1,50)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	p	0.022*	0.043*	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)
+Hastalık Süresi (Yıl)	≤ 2 (n=25)	6.92±3.71	7.96±3.65	6 (%24)	16 (%64)	16 (%64)
	3-4 (n=16)	6.68±4.46	5.12±3.94	4 (%25)	7 (%43.8)	7 (%43.8)
	≥ 4 (n=34)	6.55±4.97	6.14±3.93	9 (%26.5)	15 (%44.1)	15 (%44.1)
	p	0.954	0.058	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)
Başlangıç Yaşı	≤ 50 (n=54)	6.87±4.73	6.59±3.85	16 (%29.6)	28 (%51.9)	28 (%51.9)
	> 50 (n=21)	6.28±3.57	6.38±4.27	3 (%14.3)	10 (%47.6)	10 (%47.6)
	p	0.611	0.836	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)
+Eşlik eden Komorbidite	Yok	5,19±3,57	4,75±3,68	14 (%12,5)	35 (%31,3)	36 (%32,1)
	1 adet	6,21±5,35	5,35±3,41	3 (%21,4)	6 (%42,9)	6 (%42,9)
	>1 adet	7,48±4,36	7,80±4,19	6 (%24,0)	14 (%56,0)	14 (%56,0)
	p	0,028*	0,002**	23(%15,2)	55 (%36,4)	56 (%37,1)

Student t Testi

+Oneway Anova test

++Kruskal Wallis Testi

- HADÖ puanları pemfigusun çalışma sırasındaki klinik aktivitesine göre değerlendirildiğinde; hastalığı aktif halde olan hastaların hem anksiyete hem de depresyon puanları, hastalığı inaktif olanlardan yüksek olarak bulundu. Saptanan bu farklılıklar anksiyete puanları için istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.05$); depresyon puanları için anlamlı saptandı ($p<0,05$).
- HADÖ puanları pemfigusun çalışma sırasındaki PGA şiddetine göre değerlendirildiğinde, $PGA>1$ olan hastaların hem anksiyete hem de depresyon puanları, $PGA\leq 1$ olanlardan yüksek olarak bulundu. Saptanan bu farklılıklar anksiyete puanları için istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.05$); depresyon puanları için anlamlı saptandı ($p<0,01$).
- HADÖ puanları çalışma sırasındaki İİF titrasyonlarına göre değerlendirildiğinde miktarına göre, İİF titrasyonları $>1/40$ olan hastaların hem anksiyete hem de depresyon puanları, İİF titrasyonları $\leq 1/40$ olan hastaların puanlarından yüksek olarak bulundu. Saptanan bu

yükseklikler, anksiyete puanları için istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,05$); depresyon puanları için istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,05$).

Pemfigusun çalışma sırasındaki klinik şiddeti (aktivitesi ve PGA şiddeti) ve çalışma sırasındaki İİF titrasyonlarına göre hastaların anksiyete ve depresyon puanları ile anksiyete, depresyon ve psikiyatrik komorbidite görülme oranları Tablo 48’de verilmiştir.

Tablo 48. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Şiddetine ve İİF Titrasyonlarına Göre Yapılan HADÖ Değerlendirmeleri

		HADÖ Alt Ölçekleri				
		HAD-A Anksiyete	HAD-D Depresyon	Anksiyete	Depresyon	Psikiyatrik Komorbidite
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Hasta Sayısı (%)		
Klinik Şiddet (Aktivite)	Aktif (n=18)	7.94±4.13	8.55±4.31	5 (%27.8)	12 (%66.7)	12 (%66.7)
	İnaktif (n=57)	6.31±4.48	5.89±3.63	14 (%24.6)	26 (%45.6)	26 (%45.6)
	p	0.175	0.012*	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)
Klinik Şiddet (PGA)	≤ 1 (n=54)	6.22±4.55	5.72±3.65	13 (%24.1)	23 (%42.6)	12 (%66.7)
	> 1 (n=21)	7.95±3.93	8.61±3.98	6 (%28.6)	15 (%71.4)	26 (%45.6)
	p	0.130	0.004**	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)
İİF Titrasyonu	≤1/40	6,35±4,81	5,83±3,81	10 (%27,0)	16 (%43,2)	16 (%43,2)
	>1/40	7,71±4,00	8,18±3,90	8 (%28,6)	20 (%71,4)	20 (%71,4)
	p	0,229	0,018*	18 (%27,7)	36 (%55,4)	36 (%55,4)

6.6.5. HADÖ Puanlarının Güncel Kortikosteroid Dozlarına Göre Değerlendirilmesi

Hastaların HADÖ puanları çalışma sırasında kullanmakta oldukları güncel KS tedavilerine göre değerlendirildiğinde; >10mg/gün KS kullanan hastaların hem anksiyete hem de depresyon puanları ≤10 mg/gün KS kullanan hastaların puanlarından yüksek olarak bulundu. Saptanan bu yükseklikler anksiyete puanları için istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0.096$); depresyon puanları için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.036$; $p>0.05$).

Çalışma sırasındaki güncel KS dozlarına göre, hastaların anksiyete ve depresyon puanları ile anksiyete, depresyon ve psikiyatrik komorbidite görülme oranları Tablo 49’da verilmiştir.

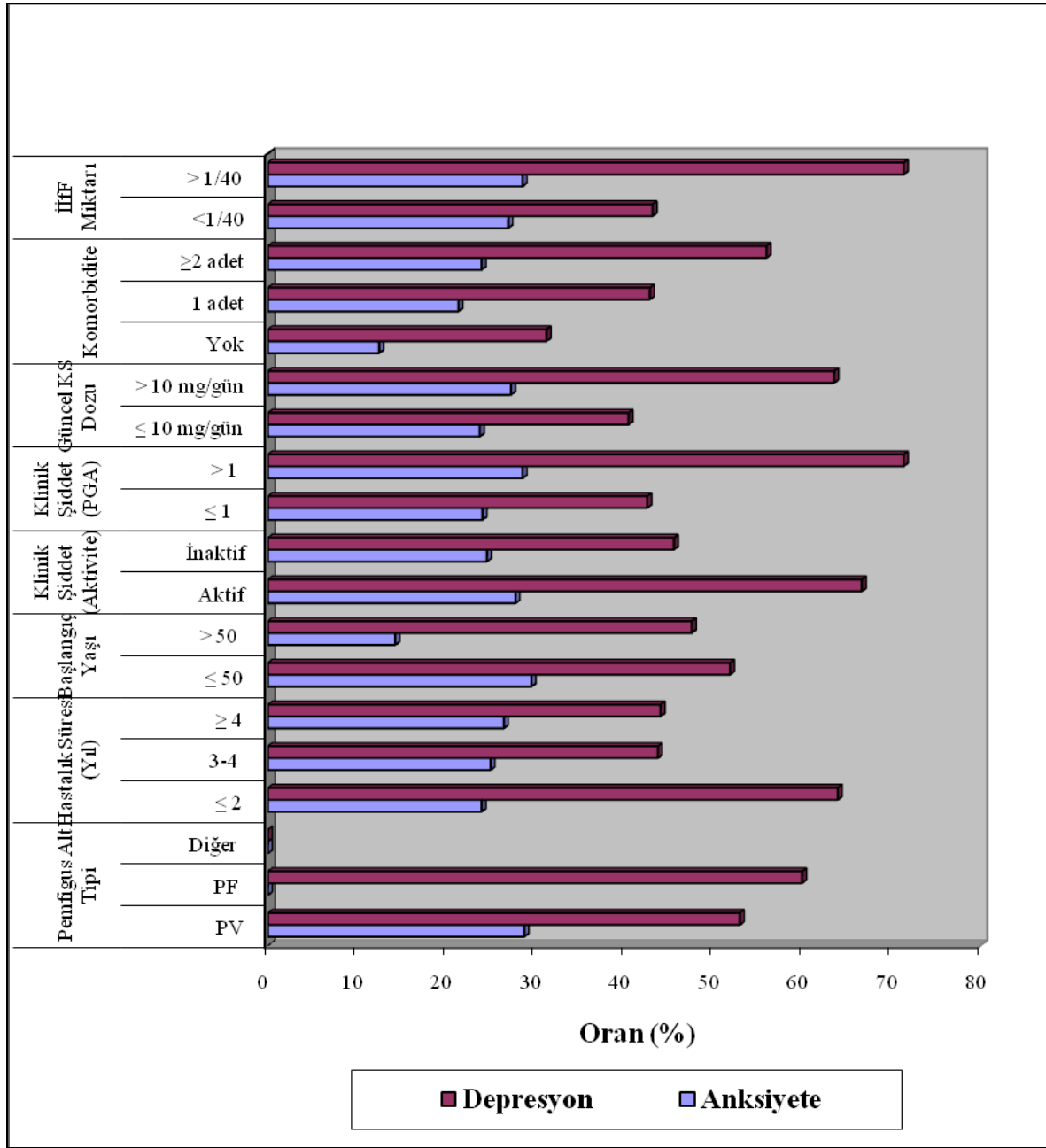
Tablo 49. Çalışma Sırasındaki Güncel Kortikosteroid Dozlarına Göre Yapılan HADÖ Değerlendirmeleri

		HADÖ Alt Ölçekleri				
		Anksiyete	Depresyon	Anksiyete	Depresyon	Psikiyatrik Komorbidite
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Hasta Sayısı (%)		
Güncel KS Dozu	≤10 mg/gün (n=42)	5.95±4.41	5.69±3.69	10 (%23.8)	17 (%40.5)	17 (%40.5)
	>10 mg/gün (n=33)	7.66±4.32	7.61±4.05	9 (%27.3)	21 (%63.6)	21 (%63.6)
	<i>p</i>	0.096	0.036*	19 (%25.3)	38 (%50.7)	38 (%50.7)

Student t Testi

HADÖ puanlarının, pemfigusun alt tipi, hastalık süresi, başlangıç yaşı, çalışma sırasındaki klinik klinik şiddeti (hastalık aktivitesi ve PGA), immunolojik şiddeti (İİF titrasyonu), güncel KS dozu ve eşlik eden komorbiditeler gibi hastalığa ait parametrelere göre dağılımı şekil 25'te gösterilmiştir.

Şekil 25. HADÖ Puanlarının Hastalığa Ait Parametrelere Göre Dağılımı



6.6.6. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tipine (Tutulum Bölgelerine) Göre Yapılan HADÖ Değerlendirmeleri

HADÖ puanları, pemfigusun çalışma sırasındaki klinik şiddetine; diğer bir deyişle tutulum bölgelerine göre değerlendirildiğinde, hem anksiyete hem de depresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p>0.05$) en yüksek puanlara “sadece kutanöz” tutulumu olan hastalarda rastlandı; bu hastaları sırasıyla mukokutanöz tutulumu olanlar, sadece mukozal tutulumu olanlar ve lezyonsuz hastaların izlediği belirlendi.

Pemfigusun çalışma sırasındaki klinik tipine (tutulum bölgelerine) göre, anksiyete ve depresyon görülme oranları da değerlendirildi:

- Sadece mukozal tutulumu olan hastalarda anksiyete görülme oranı %38.5; depresyon görülme oranı ise %61.5 olarak bulundu. Anksiyete görülen tüm hastalarda eşlik eden depresyon da mevcut olduğu için; sadece mukozal tutulumu olan hastalarda genel olarak psikiyatrik komorbidite görülme oranı %61.5 olarak belirlendi.
- Mukokutanöz tutulumu olan hastalarda anksiyete görülme oranı %26.5; depresyon görülme oranı ise %66.7 olarak bulundu. Anksiyete görülen tüm hastalarda eşlik eden depresyon da mevcut olduğu için; mukokutanöz tutulumu olan hastalarda genel olarak psikiyatrik komorbidite görülme oranı %66.7 olarak belirlendi.
- Sadece kutanöz tutulumu olan hastalarda anksiyete görülme oranı %26.5; depresyon görülme oranı ise %100 olarak bulundu. Anksiyete görülen tüm hastalarda eşlik eden depresyon da mevcut olduğu için; sadece kutanöz tutulumu olan hastalarda genel olarak psikiyatrik komorbidite görülme oranı %100 olarak belirlendi.
- Çalışmamıza katıldıkları sırada herhangi bir lezyonu bulunmayan hastalarda anksiyete görülme oranı %19; depresyon görülme oranı ise %35.7 olarak bulundu. Anksiyete görülen tüm hastalarda eşlik eden depresyon da mevcut olduğu için; lezyonsuz hastalarda genel olarak psikiyatrik komorbidite görülme oranı %35.7 olarak belirlendi.

HADÖ puanlarının pemfigusun çalışma sırasındaki klinik tipine (tutulum bölgelerine) göre dağılımı ile pemfigusun çeşitli klinik tiplerine göre anksiyete ve depresyon görülme oranları Tablo 50 ve Şekil 26’da gösterilmiştir.

Tablo 50. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tipine (Tutulum Bölgelerine) Göre Yapılan HADÖ Değerlendirmeleri

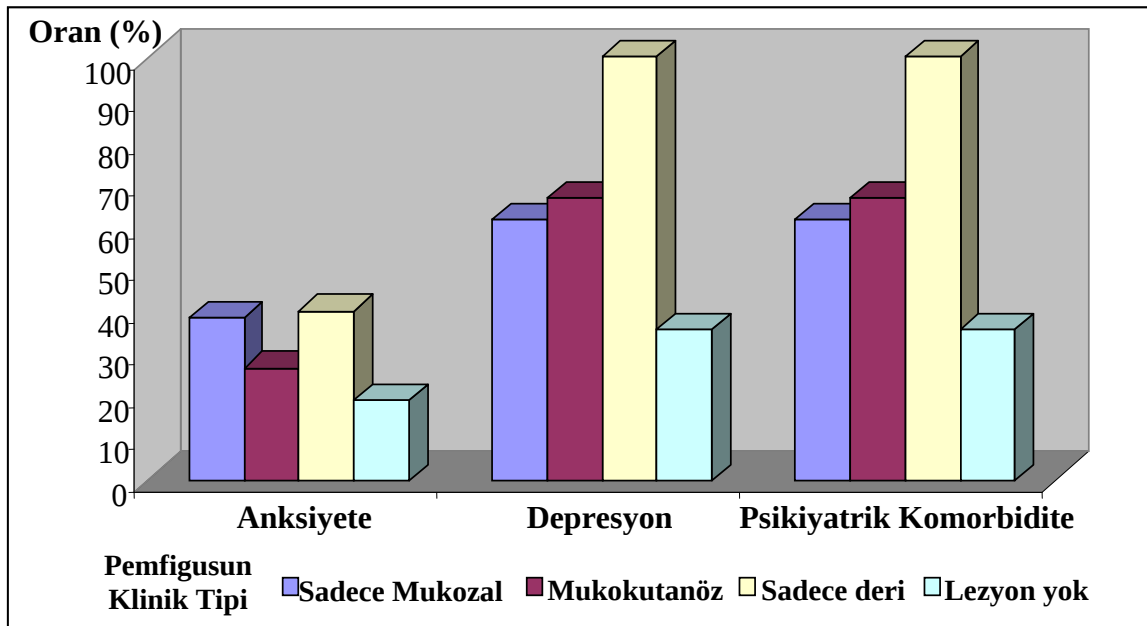
	Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tipi				⁺ <i>p</i>
	Sadece Mukozal (n=13)	Mukokutanöz (n=15)	Sadece Kutanöz (n=5)	Lezyon Yok (n=42)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
HAD-A (Anksiyete)	7.31±4.71 (7)	7.93±4.30 (8)	9.80±4.08 (8)	5.71±4.25 (5)	0.041*
HAD-D (Depresyon)	7.61±4.35 (7)	8.00±3.76 (7)	9.60±1.51 (9)	5.31±3.69 (5)	
Hasta Sayısı (%)					
Anksiyete	5 (%38.5)	4 (%26.7)	2 (%40.0)	8(%19.0)	
Depresyon	8 (%61.5)	10 (%66.7)	5 (%100)	15(%35.7)	
Psikiyatrik Komorbidite	8 (%61.5)	10 (%66.7)	5 (%100)	15(%35.7)	

⁺Kruskal Wallis Testi

*p<0.05

**p<0.01

Şekil 26. Pemfigusun Çalışma Sırasındaki Klinik Tipine (Tutulum Bölgelerine) Göre Anksiyete, Depresyon ve Psikiyatrik Komorbidite Görülme Oranları



6.7. PEMFİGUS HASTALARININ DYKİ, KF-36 ve HADÖ PUANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİLERE YÖNELİK DEĞERLENDİRMELER

6.7.1. DYKİ Puanlarının Diğer Ölçek Puanları İle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

6.7.1.1.DYKİ Puanlarının HADÖ Puanları İle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

DYKİ total puanları ile HADÖ puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişkiler saptandı ($p<0.05$). “Pozitif yönde anlamlı ilişki”, her iki ölçeğin puanlarında birbirleriyle istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bir artış olduğunu ifade etmekteydi.

- DYKİ total puanları ile HAD-A puanları arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı ($r=0.282$; $p=0.014$) bir ilişki saptandı.
- DYKİ total puanları ile HAD-D puanları arasında saptanan ilişki ise, istatistiksel olarak iyi düzeyde anlamlı ($r=0.403$; $p=0.001$) olarak bulundu.

6.7.1.2.DYKİ Puanlarının KF-36 Puanları İle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

DYKİ total puanları ile KF-36 ölçeğinin 8 alt boyutunun ve 2 özet ölçeğinin puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişkiler saptandı ($p<0.05$). “Negatif yönde anlamlı ilişki”, DYKİ puanlarındaki artışa istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bir şekilde, KF-36 ölçeğinin alt boyutlarının puanlarında azalış görüldüğünü ifade etmekteydi. Bu her iki ölçeğin puanlama sisteminin ters olmasından kaynaklanıyordu; DYKİ’nde yüksek puanlar, KF-36’da ise düşük puanlar, yaşam kalitesindeki azalmayı göstermekteydi.

DYKİ total puanları ile KF-36 ölçeğinin 8 alt boyutunun ve 2 özet ölçeğinin puanları arasındaki ilişki aşağıda özetlenmiştir:

- DYKİ total puanları ile fiziksel rol güçlüğü puanları arasında, istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.269$; $p=0.031$).
- DYKİ total puanları ile ağrı puanları arasında, istatistiksel olarak istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0.412$; $p=0.001$).
- DYKİ total puanları ile vitalite puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.364$; $p=0.001$).

- DYKİ total puanları ile sosyal işlevsellik puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki belirlendi ($r=-0.358$; $p=0.002$).
- DYKİ total puanları ile emosyonel rol güçlüğü puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0.277$; $p=0.016$).
- DYKİ total puanları ile mental sağlık puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.423$; $p=0.001$).
- DYKİ total puanları ile FKS ($r=-0.289$; $p=0.012$) ve MKS ($r=-0.402$; $p=0.001$) puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişkiler görüldü.
- DYKİ total puanları ile fiziksel işlevsellik ve genel sağlık algısı puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki görülmedi ($p>0.05$).

DYKİ total puanları ile HADÖ (HAD-A/HAD-D) puanları arasındaki ilişki Tablo 51 ve Şekil 27’de; KF-36 (8 alt boyutu ile 2 özet ölçeği) puanları arasındaki ilişki ise Tablo 52 ve Şekil 28’de gösterilmiştir.

Tablo 51. DYKİ Total Puanları ile HADÖ ve KF-36 Puanları Arasındaki İlişki

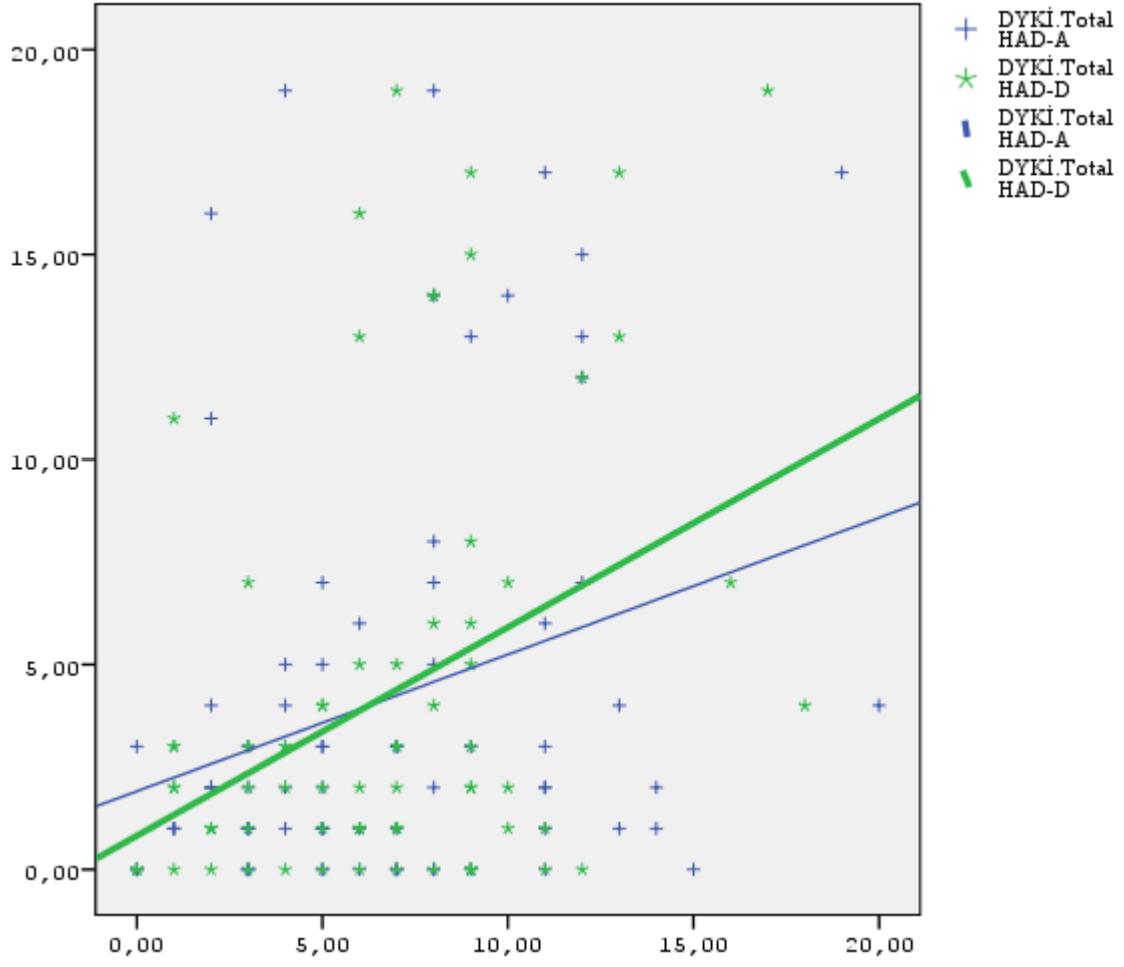
	DYKİ Total Puanı	
	R	p
<u>HADÖ Alt Boyutları</u>		
HAD-A (Anksiyete)	0.282	0.014*
HAD-D (Depresyon)	0.403	0.001**
<u>KF-36 Alt Boyutları</u>		
Fiziksel İşlevsellik	-0.128	0.273
Fiziksel Rol Güçlüğü	-0.269	0.031*
Ağrı	-0.412	0.001**
Genel Sağlık Algısı	-0.020	0.862
Vitalite	-0.364	0.001**
Sosyal İşlevsellik	-0.358	0.002**
Emosyonel Rol Güçlüğü	-0.277	0.016*
Mental Sağlık	-0.423	0.001**
FKS	-0.289	0.012*
MKS	-0,402	0.001**

r: Pearson korelasyon katsayısı

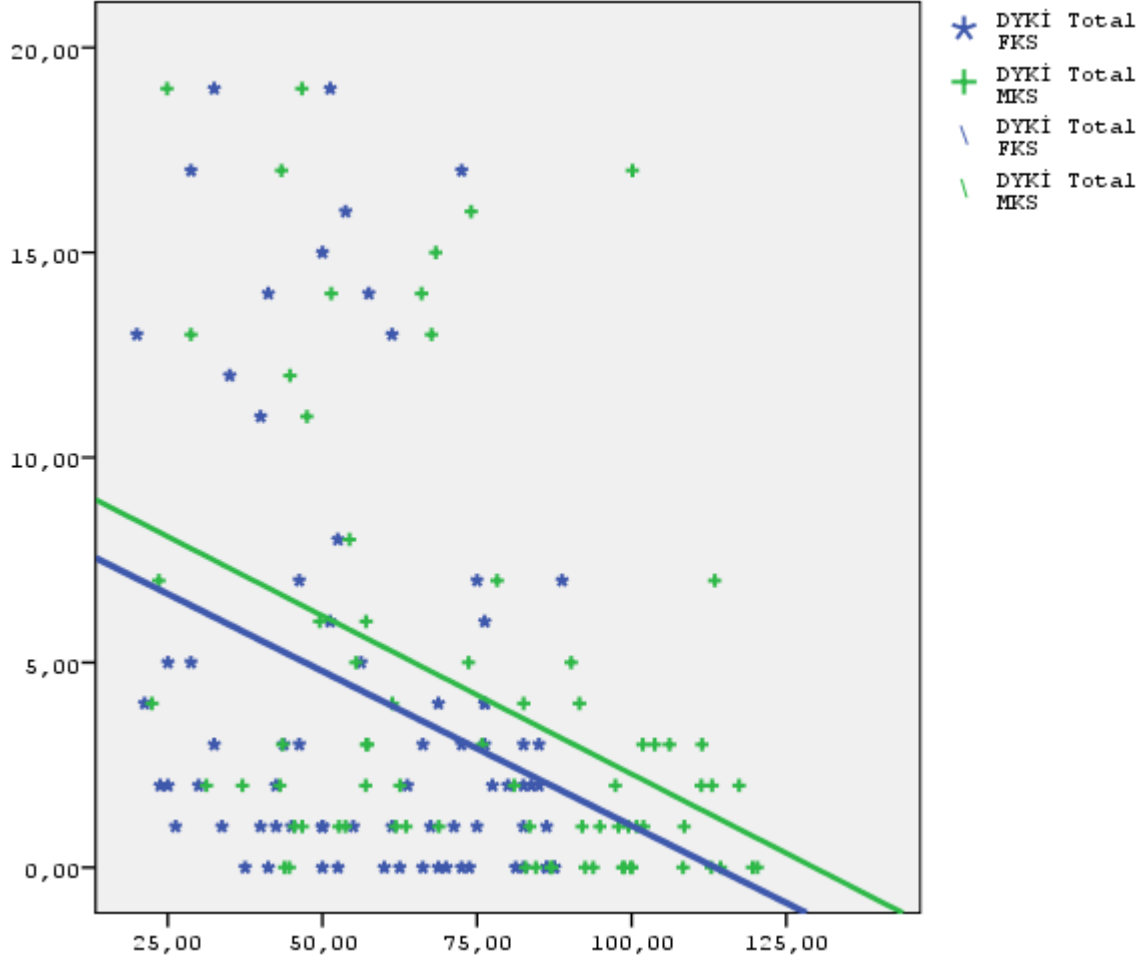
** $p<0.05$*

*** $p<0.01$*

**Şekil 27. DYKİ Total Puanları ile HAD-A ve HAD-D Puanları Arasındaki İlişkinin
Grafiksel Anlatımı**



Şekil 28. DYKİ Total Puanları ile KF-36'nın Özet Ölçeklerinin (FKS ve MKS) Puanları Arasındaki İlişkinin Grafiksiz Anlatımı



6.7.2. HADÖ Puanlarının KF-36 Puanları ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi

6.7.2.1.HAD-A Puanlarının KF-36 Puanları ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi

HAD-A ölçeği puanları ile KF-36 ölçeğinin 8 alt boyutunun ve 2 özet ölçeğinin puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişkiler saptandı ($p<0.05$). “Negatif yönde anlamlı ilişki”, HAD-A puanındaki artışa istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bir şekilde, KF-36 ölçeğinin alt boyutlarının puanlarında azalış görüldüğünü ifade etmekteydi. Bu durum, iki ölçeğin puanlama sistemindeki farklılıktan kaynaklanmaktaydı. HAD-A’nde yüksek puanlar anksiyeteyi (>10) gösterirken; KF-36’da düşük puanlar yaşam kalitesindeki azalmayı işaret ediyordu.

HAD-A ölçeği puanları ile KF-36 ölçeğinin 8 alt boyutunun ve 2 özet ölçeğinin puanları arasındaki ilişki aşağıda özetlenmiştir:

- HAD-A ölçeği puanları ile fiziksel işlevsellik puanları arasında, istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.314$; $p=0.006$).
- HAD-A ölçeği puanları ile fiziksel rol güçlüğü puanları arasında, istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.302$; $p=0.008$).
- HAD-A ölçeği puanları ile ağrı puanları arasında, istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0.340$; $p=0.003$).
- HAD-A ölçeği puanları ile genel sağlık algısı puanları arasında, istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0.267$; $p=0.020$).
- HAD-A ölçeği puanları ile vitalite puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.397$; $p=0.001$).
- HAD-A ölçeği puanları ile sosyal işlevsellik puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki belirlendi ($r=-0.342$; $p=0.002$).
- HAD-A ölçeği puanları ile emosyonel rol güçlüğü puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0.351$; $p=0.016$).
- HAD-A ölçeği puanları ile mental sağlık puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.499$; $p=0.001$).
- HAD-A ölçeği puanları ile FKS ve MKS puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişkiler ($r=-0.403$; $r=-0.407$; $p=0.001$) görüldü.

HAD-A ve KF-36 (8 alt boyutu ile 2 özet ölçeği) puanları arasındaki ilişkiler Tablo 52 ve Şekil 29’da gösterilmiştir.

Tablo 52. HAD-A Ölçeği Puanları ile KF-36 (8 Alt Boyutu ile 2 Özet Ölçeği) Puanları Arasındaki İlişki

	HAD-A Puanları	
	r	p
Fiziksel İşlevsellik	-0.314	0.006**
Fiziksel Rol Güçlüğü	-0.302	0.008**
Ağrı	-0.340	0.003**
Genel Sağlık Algısı	-0.267	0.020*
Vitalite	-0.397	0.001**
Sosyal İşlevsellik	-0.342	0.003**
Emosyonel Rol Güçlüğü	-0.351	0.002**
Mental Sağlık	-0.499	0.001**
FKS	-0.403	0.001**
MKS	-0.407	0.001**

r: Pearson korelasyon katsayısı

*p<0.05

**p<0.01

6.5.2.2.HAD-D Puanlarının KF-36 Puanları ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi

HAD-D ölçeği puanları ile KF-36 ölçeğinin 8 alt boyutunun ve 2 özet ölçeğinin puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişkiler saptandı ($p<0.05$). “Negatif yönde anlamlı ilişki”, HAD-D puanındaki artışa istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bir şekilde, KF-36 ölçeğinin alt boyutlarının puanlarında azalış görüldüğünü ifade etmekteydi. Bu durum, iki ölçeğin puanlama sistemindeki farklılıktan kaynaklanmaktaydı. HAD-D’nde yüksek puanlar depresyonu (>7) gösterirken; KF-36’da düşük puanlar yaşam kalitesindeki azalmayı işaret ediyordu.

HAD-D ölçeği puanları ile KF-36 ölçeğinin 8 alt boyutunun ve 2 özet ölçeğinin puanları arasındaki ilişki aşağıda özetlenmiştir:

- HAD-D ölçeği puanları ile fiziksel işlevsellik puanları arasında, istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.424$; $p=0.001$).
- HAD-D ölçeği puanları ile fiziksel rol güçlüğü puanları arasında, istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.496$; $p=0.001$).

- HAD-D ölçeği puanları ile ağrı puanları arasında, istatistiksel olarak istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0.500$; $p=0.003$).
- HAD-D ölçeği puanları ile vitalite puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde çok iyi düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.622$; $p=0.001$).
- HAD-D ölçeği puanları ile sosyal işlevsellik puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki belirlendi ($r=-0.502$; $p=0.001$).
- HAD-D ölçeği puanları ile emosyonel rol güçlüğü puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0.475$; $p=0.001$).
- HAD-D ölçeği puanları ile mental sağlık puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde çok iyi düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($r=-0.630$; $p=0.001$).
- HAD-D ölçeği puanları ile FKS ve MKS puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişkiler ($r=-0.482$; $r=-0.460$; $p=0.001$) saptandı.
- HAD-D ölçeği puanları ile, genel sağlık algısı puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$).

HAD-D ve KF-36 (8 alt boyutu ile 2 özet ölçeği) puanları arasındaki ilişki Tablo 49 ve Şekil 28’de gösterilmiştir.

Tablo 53. HAD-D Ölçeği Puanları ile KF-36 (8 Alt Boyutu ile 2 Özet Ölçeği) Puanları Arasındaki İlişki

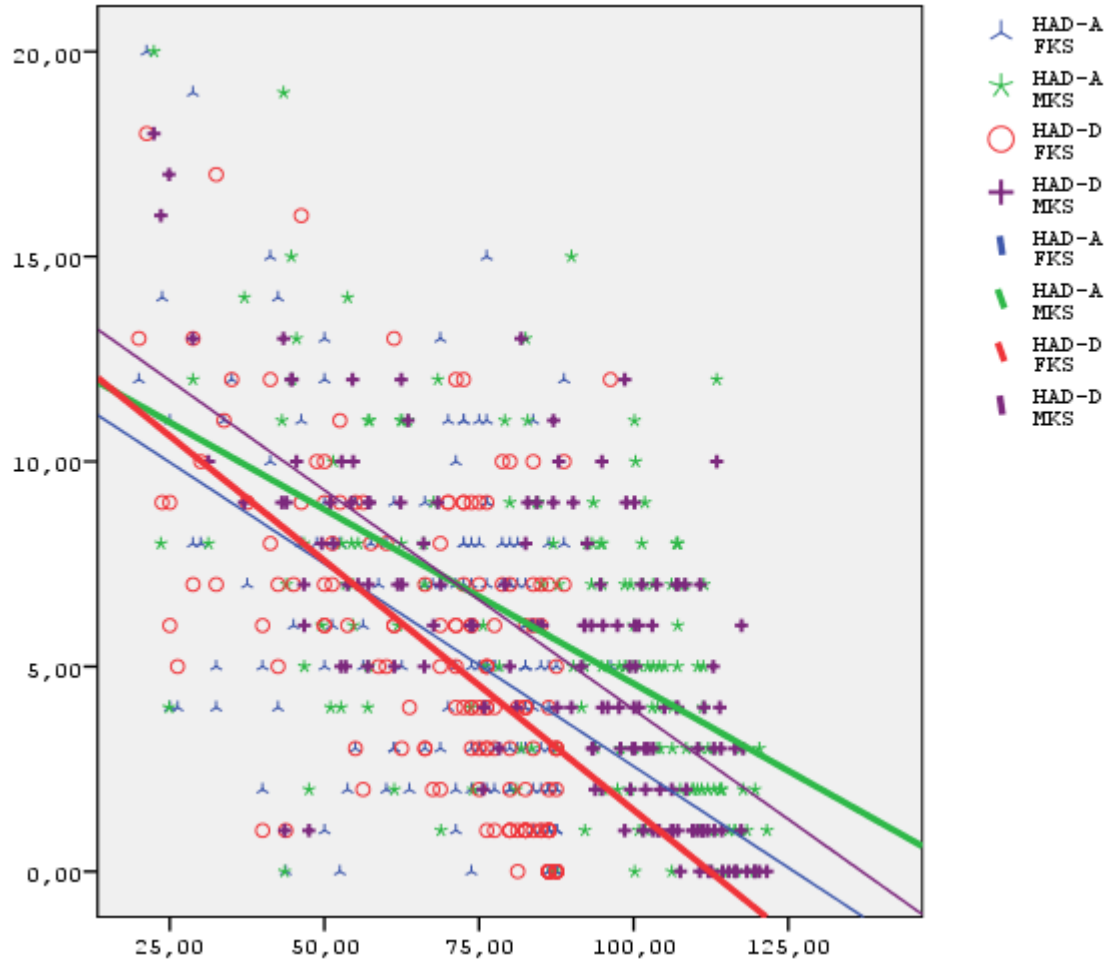
	HAD-D Puanları	
	r	p
Fiziksel İşlevsellik	-0.424	0.001**
Fiziksel Rol Güçlüğü	-0.496	0.001**
Ağrı	-0.500	0.001**
Genel Sağlık Algısı	-0.189	0.104
Vitalite	-0.622	0.001**
Sosyal İşlevsellik	-0.502	0.001**
Emosyonel Rol Güçlüğü	-0.475	0.001**
Mental Sağlık	-0.630	0.001**
FKS	-0.582	0.001**
MKS	-0.660	0.001**

r: Pearson korelasyon katsayısı

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Şekil 29. HAD-A ve HAD-D Ölçekleri ile KF-36'nın Özet Ölçeklerinin (FKS ve MKS) Puanları Arasındaki İlişkilerin Grafiksel Anlatımı



7. TARTIŞMA

İlk kez 1791 yılında *Wichman* tarafından ayrı bir hastalık olarak tanımlanan pemfigus, o tarihten günümüze kadar geçen süre içinde etyopatogenezi ve tedavisi hakkında yaşanan birçok olumlu gelişmeye rağmen, dermatolojik hastalıklar içindeki önemli yerini hala korumaktadır (14-19, 32). Pemfigus histopatolojik olarak akantoliz gösteren ve deri ve/veya mukozalarda intraepitelyal bül ve erozyonların varlığı ile karakterize olan kronik otoimmün büllü bir hastalıktır; remisyonlar ve alevlenmelerle giden, önceden tahmin edilemeyen dalgalı bir seyir gösterir. Ayrıca hayatı tehdit edebilen bir hastalıktır; sistemik KS'lerin ve diğer immunsupresif ilaçların tedavide kullanılmaya başlanması ile artık büyük oranda tedavi edilebilir; hastalığı remisyonu sokmak ve remisyonunda tutmak için ciddi yan etkilere sahip uzun süreli immunsupresif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (14-19). Bu nedenle, günümüzde halen önemli bir morbidite hatta mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Sahip olduğu tüm bu olumsuz özellikleri nedeniyle pemfigus, hekim gözüyle bakıldığında, takip ve tedavi etmesi hayli zor bir hastalık olarak tanımlanabilir. Öte yandan madalyonun diğer yüzü çevrilip hasta gözüyle bir değerlendirme yapıldığında, pemfigusun sosyal ve psikolojik boyutlarının da en az dermatolojik boyutu kadar önem taşıdığı ortaya çıkmaktadır. Uzun süren takip ve tedavi süreçlerinin hasta için taşıdığı riskler, zorluklar ve olumsuzluklar yanında; pemfigusun fiziksel görünümünün ve beden deneyiminin öznel ve çevresel bir temsili olan “beden imajı”nın en önemli bileşeni olan deriyi etkileyerek, dış görünüşü bozması ve deri/mukozaları tutarak zaman zaman ciddi boyutlara ulaşabilen fonksiyonel bozukluklara yol açabilmesi, hastaların yaşam kalitesini ve duygu durumunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Son yıllarda “yaşam kalitesi” kavramının sağlık alanında da hayat bulması ile dermatolojik yaşam kalitesine duyulan ilgi de artmış ve pemfigusun yaşam kalitesi ve duygu durumu üzerine olan etkileri de araştırılmaya başlanmıştır (21-24, 224). Bu noktadan hareketle, pemfigusun genel ve dermatolojik yaşam kalitesi ile duygu durumu üzerine olan etkisini ve hangi demografik, sosyoekonomik ve hastalığa bağlı faktörlerin bu etkide rol oynadığını araştırmayı hedefleyen çalışmamız, ülkemizde bu yönde yapılan ilk vaka-kontrollü, prospektif çalışma olması yönünden de ayrıca önem taşımaktadır.

7.1. HASTA GRUBUMUZUN GENEL ÖZELLİKLERİNİN TARTIŞILMASI

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniği'nde, Temmuz 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında; uygun kriterleri taşıyan ve çalışmamıza katılmaya gönüllü olan 75'i pemfigus hastası, 76'sı sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 151 kişi üzerinde yapıldı.

Çalışmamızda yer alan toplam 75 hastanın 14'ünü (%18.7) çalışma sırasında pemfigus tanısı yeni konulmuş olan hastalar oluştururken; geri kalan 61'i (81.3), polikliniğimizde düzenli olarak tedavi ve takip edilen hastalardı. Literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde hem takipli hem de yeni hastalardan oluşan heterojen bir hasta grubuna sahip olan 2 çalışma vardı (22, 23). Bunlardan ilki olan *Tabolli ve ark.*'nin yaptığı çalışmada 55'i takipli, 3'ü yeni tanı konulmuş olan toplam 58 pemfigus hastası yer almıştı (22). *Paradisi ve ark.*'nin yaptığı diğer çalışmaya ise, 24'ü yeni tanı konulmuş olan toplam 139 pemfigus hastası davet edilmiş, ancak 126'sı çalışmada yer almıştı; bu hastalardan kaçının yeni hasta olduğu ise belirtilmemişti (23). Literatürdeki diğer iki çalışmanın hasta grupları ise homojen bir dağılım göstermekteydi; *Terrab ve ark.*'nin yaptığı çalışmada takipli 30 pemfigus hastası (21); *Mayrshofer ve ark.*'nin yaptığı çalışmada ise 30 yeni pemfigus hastası yer almaktaydı (24).

Bu çalışmaya katılan hastaların %56'sı kadın, %44'ü erkek olup K/E oranı 1.27/1 olarak saptandı. Çalışmamızın verilerine benzer şekilde, ülkemizde şimdiye kadar yapılan diğer çalışmalarda da pemfigusun kadınlarda daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur. Kliniğimizde 2009 yılında yapılan ve 386 pemfigus hastasının değerlendirildiği retrospektif bir klinik çalışmada hastaların %60.4'ü kadın, %39.6'sı erkek ve K/E oranı 1.5/1 olarak bulunmuştu (225). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında K/E oranı, Uzun ve ark.'nin Akdeniz Bölge'sinde yaptıkları bir çalışmada 1.35/1 olarak; Turgutalp ve Harman'ın Diyarbakır yöresinde yaptıkları bir çalışmada ise 2/1 olarak tespit edilmiştir (42, 43). Ülkemizin verilere benzer şekilde Kuveyt, Japonya, İtalya, Bulgaristan, Hindistan, Güney Afrika, İran ve İsrail'de de pemfigusun kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (31, 36, 38, 44, 47, 131, 133, 226). Pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştıran şimdiye kadar yapılmış olan diğer çalışmalarda da kadın hakimiyeti görülmüş ve *Casablanca*, Fas'ta az sayıda (n=30) hastada yapılan bir çalışma haricinde (24K, 6E; K/E=4/1) (21) kalan çalışmalarda K/E oranları, 1.32/1 (33K,25E) (22), 1.57/1 (18K, 12E) (23) ve 1.5/1 (77K, 49E) (24) olarak çalışmamıza benzer şekilde bulunmuştur. Öte yandan çalışmamızın kontrol

grubunda yer alan kadınların oranı %55.3, erkeklerin oranı % 44.7 ve K/E oranı 1.24/1 olup hasta grubumuzun verilerine büyük ölçüde benzerlik göstermekteydi.

Hastalarımızın yaşları 19 ile 73 arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 46.66 ± 14.2 olarak bulundu. *Terrab* ve *ark.*'nin çalışmasına katılan hastaların yaş ortalaması bizim çalışmamıza benzer şekilde 44.6 ± 11.7 yaş (21) iken; Mayrshofer ve *ark.*'nin çalışmasında 55.9 ± 15.1 yaş olup, bizim çalışmamızdan yaklaşık 10 yaş yüksekti (24). *Paradisi* ve *ark.*'nin çalışmasına katılan hastaların yaş ortalaması pemfigus alt tiplerine göre verilmişti; buna göre PV için 52.2 yaş (25-78 yaş); PF için 55.1 yaş (24-73 yaş) olarak saptanmıştı (23). Öte yandan, bizim çalışmamızda pemfigus alt tiplerine göre yaş ortalaması PV için 47.0 ± 14.01 yaş (19-73 yaş); PF için ise 46.40 ± 15.77 yaş (21-62 yaş) olarak tespit edildi. Hastaların yaşları 50 yaş sınır alınarak 2 gruba ayrıldığında, yaşı ≤ 50 olanların oranı Tabolli ve *ark.*'nin çalışmasında %47 (22), *Paradisi* ve *ark.*'nin çalışmasında %45.2 (23), bizim çalışmamızda %55.6; yaşı >50 olanların oranı ise, Tabolli ve *ark.*'nin çalışmasında %53 (22), *Paradisi* ve *ark.*'nin çalışmasında %54.8 (23) ve bizim çalışmamızda %44 olarak bulundu. Bu verilere bakıldığında bizim hasta grubumuzun, daha önce İtalya ve Almanya'da yapılmış olan 3 çalışmaya göre, biraz daha genç hastalardan oluştuğu görüldü. Tüm çalışmalarda hastaların randomize olarak seçildiği göz önüne alındığında bu yaş farkının nedeni olarak, sözü geçen çalışmaların yapıldığı ülkeler olan İtalya ve Almanya'ya göre ülkemizin daha genç bir nüfusa sahip olması ve çalışmamızda henüz yeni tanı konulmuş, başlangıç aşamasındaki hasta oranının diğer çalışmalardan daha yüksek olması düşünüldü. Ancak diğer çalışmalardaki hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle, bu konuda kesin bir yargıya varmak mümkün olamadı.

Çalışmamızda saptanan hastalık süreleri 1 ile 306 ay arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 63.0 ± 64.03 ay olarak bulundu. Değerlendirme ve karşılaştırma kolaylığı sağlaması açısından bir gruplandırılma yapıldığında hastalık süresi, hastaların 25'inde (%33.3) ≤ 2 yıl, 16'sında (%21.3) 3-4 yıl, 34'ünde (%45.3) ise >4 yıl olarak saptandı. Literatürde yer alan 4 çalışmanın 2'sinde hastalık süreleri bu şekilde belirtilmemiştir (21, 24). Öte yandan, *Tabolli* ve *ark.*'nin yaptığı çalışmada (22), hastaların 18'inde (%31) ≤ 2 yıl, 23'ünde (%40) 3-4 yıl, 10'unda (%17) ise >4 yıl; *Paradisi* ve *ark.*'nin çalışmasında (23) ise, hastaların 61'inde (%56.5) ≤ 2 yıl, 24'ünde (%22.2) 3-4 yıl, 23'ünde (%21.3) >4 yıl olarak saptanmıştı. Bu 2 çalışma ile kıyaslandığında, en uzun hastalık sürelerine bizim çalışmamızın sahip olduğu görüldü; hastalık süresi >4 yıl olan hastaların oranı, çalışmamızda diğer çalışmaların yaklaşık 2-2.5 katı kadar yüksekti. Kronik bir hastalık olan pemfigusun yaşam

kalitesi ve duygu durumu üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesinde, hastaların uzun-dönem hastalıkla birlikte yaşamasının getirdiği deneyimlerin önemli olduğu göz önüne alındığında, çalışmamızda saptanan hastalık sürelerinin diğer çalışmalardan daha uzun olması önemli bir avantaj şeklinde nitelendirilebilir.

Hastalarımızda pemfigusun başlangıç yaşı 8 ile 73 yaş arasında değişmekte olup, ortalaması 41.89 ± 13.96 yaş olarak saptandı. Öte yandan, hastalığın başlangıç yaşı, *Paradisi ve ark.*'nin 139 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 20 ile 76 yaş arasında ve ortalama 49 yaş olarak bildirilmişti (23). Literatürde yer alan diğer çalışmalarda ise hastalığın başlangıç yaşı bilgisine yer verilmemişti (21, 22, 24). Pemfigusun başlangıç yaşı, kliniğimizde daha önce 386 hasta üzerinde yapılmış olan bir diğer çalışmada, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerden biraz daha yüksek (44.77 ± 15.2 yaş; 8-85 yaş) olarak saptanmıştı (225). Çalışma grubumuzun yeteri kadar geniş olmaması ve çalışmamızın epidemiyolojik bir amaç taşımaması nedenleriyle, bu konuda bir değerlendirme yapmak uygun bulunmadı.

Çalışmamızda yer alan 75 hastanın 66'sına (%88) PV, 5'ine (%6.7) PF, 4'üne ise diğer (2 hastaya PVE, %2.7; 1'er hastaya PVE, PE ve IgAP, %1.3) pemfigus alt tipleri tanısı konulmuştu. *Terrab ve ark.*'nin (21) çalışmasında 30 hastanın 14'üne PV (%46.7), 10'una PS (%33.3), 7'sine PVE (%6.7) ve 4'üne PF 8 (%13.3); *Tabolli ve ark.*'nin (22) çalışmasında 58 hastanın 51'ine (%88) PV, 7'sine (%12) PF; *Paradisi ve ark.*'nin (23) çalışmasında 126 hastanın 112'sine (%88.9) PV, 10'una PF (%7.9) ve 4'üne diğer (2'ser hastaya PNP ve IgAP, %1.7) ve *Mayrshofer ve ark.*'nin (24) çalışmasında 36 hastanın tümüne PV (%100) tanısı konulmuştu. Bu oranların ışığında, çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde büyük bir oranda PV'li hastalardan meydana geldiği görüldü. Ülkemizde ve dünyada en sık görülen intraepidermal büllü hastalığın PV olduğu göz önüne alındığında, bu sonuç şaşırtıcı bulunmadı (35, 36, 40, 42-44, 225). Çalışmamızda ikinci sıklıkta saptanan PF'un görülme oranı, *Paradisi ve ark.*'nin (23) çalışmasına benzerlik gösterse de, çalışmalardaki hasta sayılarının yeterli olmadığı düşünülerek, PV dışındaki pemfigus alt tiplerinin görülme oranları hakkında bir değerlendirme ve karşılaştırma yapılmadı.

Pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştıran ve İngilizce, almanca, fransızca literatürde şimdiye kadar yayınlanmış olan dört yabancı klinik çalışma (*Terrab et al.*, Fas 2002; *Tabolli et al.*, İtalya 2006; *Paradisi et al.*, İtalya 2007-2008; *Mayrshofer et al.*, Almanya 1996-2001) ile bizim çalışmamızın, hastaların genel özellikleri yönünden karşılaştırılması Tablo 54'de özetlenmiştir.

Tablo 54. Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik

Çalışmaların Hastaların Genel Özellikleri Yönünden Karşılaştırılması

	<i>Terrab et al. (21)</i>	<i>Tabolli et al. (22)</i>	<i>Paradisi et al. (23)</i>	<i>Mayshofer et al. (24)</i>	<i>Bizim Çalışmamız</i>
Çalışmanın Yeri ve Yapıldığı Tarih	<u>Fas</u> 2002	<u>İtalya</u> 2006	<u>İtalya</u> 2007-2008	<u>Almanya</u> 1996-2001	<u>Türkiye</u> 1996-2001
Hasta Sayısı	30	58	126	30	75
<u>Cinsiyet</u>					
K ♀ (n, %)	24(%80)	33(%57)	77(%61.1)	18(%70)	42(%56)
E ♂ (n, %)	6(%20)	25(%43)	49(38.9)	12(%30)	33(%44)
<u>Yaş</u>					
Min-Max	(-)	(-)	(-)	(-)	19-73
Ort±Std	44.6±11.7	(-)	(-)	55.9±15.1	46.66±14.21
≤50 yaş (n, %)	(-)	27(%47)	57(%45.2)	(-)	42(%56)
>50 yaş (n, %)	(-)	31(%53)	69(%54.8)	(-)	33(%44)
<u>Eğitim Düzeyi</u>					
Okur-Yazar Değil	15(%50)	(-)	(-)	(-)	(-)
İlkokul (n, %)	6(%20)	(-)	(-)	(-)	42(%56)
Orta/Lise (n, %)	9(%30)	(-)	(-)	(-)	14(%18.7)
Ü. /Yüksekokul(n, %)	0	(-)	(-)	(-)	19(%25.3)
<u>Medeni Hal</u>					
Bekar (Dul/Boşanmış)	10(%33.3)	(-)	(-)	(-)	60(%80)
Evli	20(%67.7)	(-)	(-)	(-)	15(%20)
<u>İş Durumu</u>					
Çalışıyor	7(%23.3)	(-)	(-)	(-)	40(%53.3)
Çalışmıyor	23(%76.7)	(-)	(-)	(-)	35(%46.7)
<u>Sigara Alışkanlığı</u>					
Var	(-)	(-)	(-)	(-)	22(%29.3)
Yok	(-)	(-)	(-)	(-)	53(%70.7)

(-) = Belirtilmemiş.

Pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştıran ve ingilizce/almanca/fransızca literatürde şimdiye kadar yayınlanmış olan dört yabancı klinik çalışma (*Terrab et al.*, Fas 2002; *Tabolli et al.*, İtalya 2006; *Paradisi et al.* İtalya 2007-2008; *Mayrshofer et al.* Almanya 1996-2001) ile bizim çalışmamızın, pemfigusla ilgili özellikleri yönünden karşılaştırılması Tablo 55’de özetlenmiştir.

Tablo 55. Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik Çalışmaların Pemfigusla İlgili Özellikleri Yönünden Karşılaştırılması

	<i>Terrab et al. (21)</i>	<i>Tabolli et al. (22)</i>	<i>Paradisi et al. (23)</i>	<i>Mayshofer et al. (24)</i>	<i>Bizim Çalışmamız</i>
Çalışmanın Yeri ve Yapıldığı Tarih	<u>Fas</u> 2002	<u>İtalya</u> 2006	<u>İtalya</u> 2007-2008	<u>Almanya</u> 1996-2001	<u>Türkiye</u> 2009-2010
Hasta Sayısı	30	58	126	30	75
<u>Pemfigus Alt Tipi</u>					
PV (n, %)	14(%46.7)	51(%88)	112(%88.9)	30(%100)	66(%88)
PF (n, %)	10(%33.3)	7(%12)	10(%7.9)	0	5(%6.7)
Diğer (n, %)	6(% 20)	0	4(%3.2)	0	4(%5.3)
<u>Hastalık Süresi</u>					
Min-Max (yıl)	(-)	(-)	0-20	0	0-25.5
Ort±Std (yıl)	6.8±7.5	(-)	2	0	5.25±5.3
≤2yıl (n, %)	(-)	18(%31)	61(%56.5)	30(%100)	25(%33.3)
3-4yıl (n, %)	(-)	23(%40)	24(%22.2)	0	16(%21.3)
>4yıl	(-)	10(%17)	23(%21.3)	0	34(%45.3)
Kayıp veri	(-)	7(%12)	18(%14.2)	0	0
<u>Pemfigusun Başlangıç Yaşı</u>					
Min-Max	(-)	(-)	20-76 yaş	(-)	8-73
Ort±Std	(-)	(-)	49 yaş	55.9±15.1	41.89±13.96

(-) = Belirtilmemiş.

Tablo 54 ve 55’de görüldüğü gibi, bizim çalışmamız şimdiye kadar bu konuda yapılmış olan en kapsamlı çalışma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda araştırılan parametrelerin bir kısmı (eğitim düzeyi, medeni hal, iş durumu ve sigara alışkanlığı) literatürde şimdiye kadar yayınlanmış olan çalışmalarda detaylı olarak araştırılmamış veya belirtilmemiştir.

Literatürde yer alan diğer çalışmaların (21-24) bulguları ile bir karşılaştırma yapıldığında, ikinci en geniş hasta grubuna sahip olduğu görülen çalışmamızın K/E oranının diğer çalışmalara benzerlik gösterdiği; ancak daha genç olmasına rağmen daha uzun hastalık sürelerine sahip hastalardan oluştuğu saptanmıştır.

7.2. ÇALIŞMAMIZIN BULGULARI VE LİTERATÜR VERİLERİ IŞIĞINDA PEMFIGUSUN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN TARTIŞILMASI

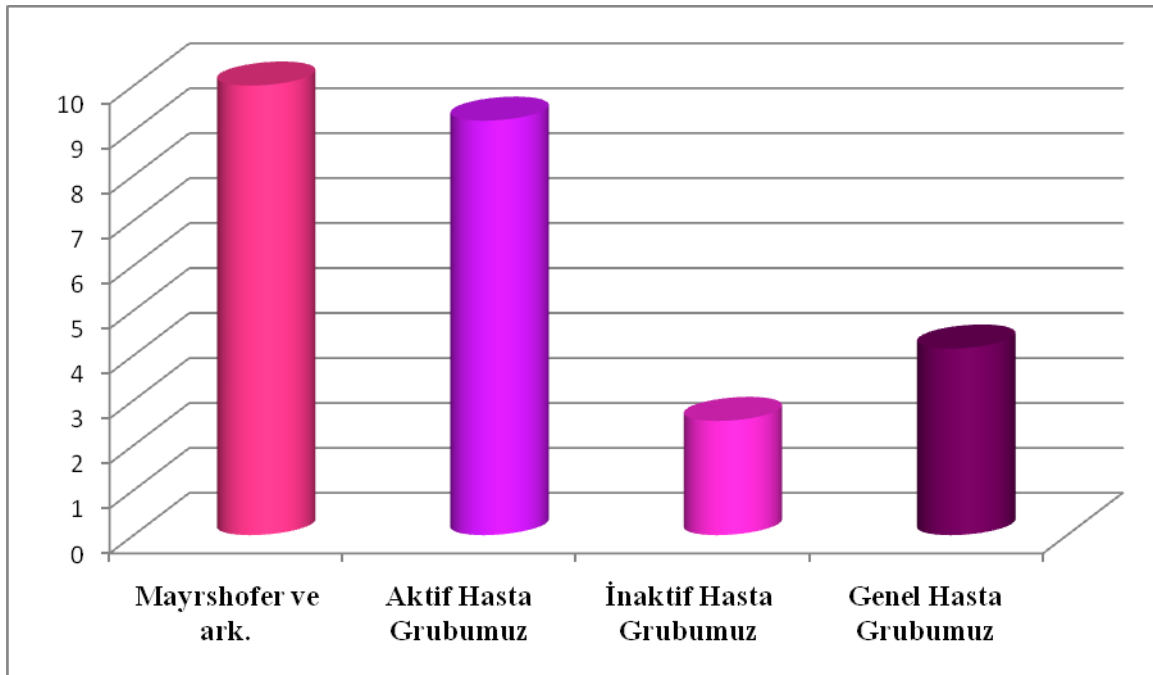
Pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştıran dört çalışmanın sadece birinde genel sağlığa özgü bir ölçek (KF-36) ile dermatolojiye özgü bir ölçek (Skindex-29) birlikte kullanılmış (23); geri kalan üç çalışmada yaşam kalitesini değerlendiren tek bir ölçek tercih edilmişti. *Terrab ve ark.* yaptıkları çalışmada fransızca dilindeki KF-36 ölçeğini çeşitli tercüme aşamalarından geçirerek Fas lehçesine çevirmişler ve hem hasta hem de kontrol gruplarına uygulamışlardı. *Tabolli ve ark.* da KF-36 ölçeğini kullanmayı tercih etmişlerdi. Alman Büllü Hastalıklar Çalışma Grubu (*Mayrshofer et al.*) tarafından yapılan çalışmada ise tek başına DYKİ kullanılmıştı (24).

Pemfigusun hem genel sağlığa hem de dermatolojiye özgü yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini en kapsamlı şekilde değerlendirebilmek amacıyla, biz de çalışmamızda dermatolojiye özgü bir ölçek olan DYKİ (Ek 1) ile genel sağlığa özgü bir ölçek olan KF-36’yı (Ek 2) birlikte kullanmayı tercih ettik. Dermatoloji hastalarının yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalarda en çok tercih edilen ve etkin bulunan ölçekler olmaları yanında, kolay anlaşılabilir ve uygulanabilir özellikte olmaları ile Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılmış olması, çalışmamızda kullanılmak üzere DYKİ ve KF-36 ölçeklerini seçmemizin en önemli nedenleriydi (217, 220).

DYKİ'nin, dermatolojiye özgü bir ölçek olmasından ötürü sadece dermatoloji hastalarına uygulanması önerildiği için (10) çalışmamız kapsamında da sadece hasta grubumuza uygulandı.

Mayrshofer ve ark.'nın Almanya'da, hastalığı başlangıç evresinde olan 30 pemfigus hastasında yaptıkları çalışmanın verileri ile kıyaslandığında, bizim 75 hastamızın DYKİ puanlarının hem toplamda, hem de soru bazında daha düşük değerlerde seyrettiği; yani yaşam kalitesinin daha az etkilenmiş olduğu gözlemlendi. DYKİ total puanlarının ortalaması bizim çalışmamızda 4.15 ± 5.24 iken; *Mayrshofer ve ark.'nın* çalışmasında 10.0 ± 6.6 olarak bildirilmişti. Hasta grubumuzun, pemfigusu hem aktif (yeni tanı/başlangıç evresi ve aktivasyon) hem de inaktif (tam ve kısmi klinik remisyon) hastalardan oluşan heterojen bir dağılıma sahip olmasına karşın; *Mayrshofer ve ark.'nın* çalışma grubunda sadece pemfigusu başlangıç evresinde olan yeni hastaların yer alması, bu farklılığın en önemli nedeni olarak düşünüldü. Çalışmamıza katıldıkları sırada pemfigusu aktif durumda olan hastalarımızın total DYKİ puanlarının ortalamasının (9.22 ± 6.45) *Mayrshofer ve ark.'nın* çalışmasında elde edilen puanlara (10.0 ± 6.6) oldukça yakın değerlerde saptanması, bu görüşümüzü destekler nitelikteydi; öte yandan, çalışmamıza katıldıkları sırada pemfigusu inaktif durumda olan, tam ve kısmi klinik remisyonundaki hastaların puanları 2.54 ± 3.57 olarak belirlendi (Şekil 30).

Şekil 30. Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik Çalışmalarda Saptanan Ortalama Total DYKİ Puanlarının Karşılaştırılması



Çalışmamıza katılan 75 hastanın DYKİ total puanları 0 ile 19 arasında değişmekte olup ortalaması 4.15 ± 5.24 olarak bulundu. DYKİ'nin 10 sorusunun her birinin ortalama puanı göz önüne alındığında; en yüksek puanı (1.44 ± 1.55) ilk soru olan, “son bir haftadır cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?” sorusunun almış olduğu görüldü. Hastaların %64'ü bu soruya, “oldukça fazla” ve “çok” şeklinde yanıt vermişlerdi. İkinci en yüksek puanı (0.69 ± 1.03) yedinci soru olan “geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi?” sorusu almıştı; hastaların %60'ı bu soruyu “evet” şeklinde yanıtlamıştı. Ancak, çalışmamıza katıldıkları sırada deri tutulumu görülmeyen hasta oranının %73.3 olduğu göz önüne alındığında, bu oranlar beklenmeyecek şekilde yüksekti. Bu bulgumuz, sağlığa bağlı yaşam kalitesinin, her zaman hastalığın şiddeti ile paralellik göstermeyen, subjektif bir değerlendirme olduğu görüşünü destekler nitelikteydi. Öte yandan bir diğer dikkat çekici konu, hastalarımızın en yüksek puanları alan 1. ve 7. sorular haricinde kalan DYKİ sorularına, yanıtlar arasında “hiç yok” seçeneği de bulunmasına rağmen, %37.3 ve %53.3 gibi büyük oranlarda “ilgisi yok” şeklinde yanıt vermeyi tercih etmiş olmalarıydı. Almanların çalışmasında ise “ilgisi yok” yanıtına en fazla %7 oranında rastlanmıştı (24). Çalışmamıza katıldıkları sırada, %73.3'ünde deri tutulumu görülmeyen hastalarımızın, buna rağmen pemfigusun deri ile ilgili semptomlarını ve iş/çalışma hayatı üzerine olan etkilerini sorgulayan sorulara “oldukça fazla” ve “fazla” şeklinde yanıt verirken; günlük aktiviteler, boş vaktini değerlendirme ve kişisel ilişkiler gibi önemli yaşam alanlarını pemfigusun etki sahası dışında bırakarak, bu yöndeki soruları “ilgisi yok” şeklinde yanıtlamaları ilginç ve çelişkili bir sonuç olarak değerlendirildi. Hastalarımızın kişisel ve özel hayatı ilgilendiren sorulara toplumsal, kültürel ve dinsel nedenlerle daha temkinli yaklaşarak, çekingen ve savunmacı yanıtlar vermiş olabilecekleri düşünüldü. En fazla oranda (%53.3'er oranda) “ilgisi yok” şeklinde yanıtlanan sorular arasında, pemfigusun giyim şekli, spor faaliyetleri ve cinsel hayat üzerine olan etkilerinin sorgulandığı 4., 6. ve 9. sorular yer almaktaydı. Öte yandan, son bir haftada yapılan tedavilerin etkisini sorgulayan 10. soruya, %45.3 oranında “ilgisi yok” ve “%5.3” oranında “hiç yok” yanıtlarının alınması, çalışmamız sırasında hastaların %56'sında KS tedavisinin remisyon nedeniyle kesilmiş ya da $\leq 10\text{mg/gün}$ olması nedeniyle, beklenen bir bulgu olarak değerlendirildi.

Mayrshofer ve ark. 'nın yaptıkları çalışmada da, bizim çalışmamıza benzer şekilde ağrı, kaşıntı ve yanma gibi deri semptomlarını sorgulayan ilk soru, yüksek puan (1.4 ± 1.0) alan sorulardan biriydi (24). Ancak bizim çalışmamızda aldığı düşük puandan (0.37 ± 0.80) farklı olarak, en yüksek puanı (1.6 ± 1.1) özgüven duygusunu irdeleyen ikinci soru almıştı. Aslında hastalarımızın %30'u pemfigusun özgüvenlerini yüksek oranda etkilediğini belirtmiş olsa da,

yarıya yakın bir kısmı (%48) bu soruyu hastalıklarıyla “ilgisiz” olarak yanıtlamayı seçmişti. *Mayrshofer ve ark. ’nın* çalışmasında, günlük aktiviteler, boş vaktini değerlendirme, okul ve iş hayatı, kişisel ilişkiler ve tedavi gibi, yaşam kalitesinin diğer alanlarının da birbirine yakın puanlar alarak (0.9 ± 1.0 ile 1.3 ± 1.1 arasında değişen), benzer oranda etkilendiği gösterilmişti (24). Bizim çalışmamızda en yüksek ikinci puanı (0.69 ± 1.03) alan iş/çalışma hayatı ile ilgili soru, almanların çalışmasında 0.9 ± 1.0 gibi, diğer soruların puanlarına benzer bir puan almıştı. Hem *Mayrshofer ve ark. ’nın* çalışmasında (0.6 ± 0.9) hem de bizim çalışmamızda (0.31 ± 0.72) en düşük puanı, pemfigusun cinsel hayat üzerine olan etkisini sorgulayan 9. sorunun aldığı görüldü.

DYKİ’nin her sorusu için elde ettiğimiz ortalama DYKİ puanlarının *Mayrshofer ve ark. ’nın* çalışmasında saptanan puanlar ile karşılaştırılması Tablo 56’da gösterilmiştir.

Tablo 56. Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik Çalışmalarda Saptanan Ortalama DYKİ Puanlarının Karşılaştırılması

DYKİ Soru No	DYKİ Puanları (Ort $\pm$ SD)	
	<i>Mayrshofer ve ark. Almanya/1996-2001</i>	<i>Bizim Çalışmamız Türkiye/2009-2010</i>
DYKİ 1	1.4 ± 1.0	1.44 ± 1.55
DYKİ 2	1.6 ± 1.1	0.37 ± 0.80
DYKİ 3	1.0 ± 1.2	0.32 ± 0.84
DYKİ 4	0.9 ± 1.0	0.25 ± 0.64
DYKİ 5	1.3 ± 1.1	0.36 ± 0.84
DYKİ 6	0.6 ± 1.0	0.28 ± 0.76
DYKİ 7	0.9 ± 1.2	0.69 ± 1.03
DYKİ 8	1.0 ± 1.0	0.38 ± 0.78
DYKİ 9	0.6 ± 0.9	0.31 ± 0.72
DYKİ 10	1.0 ± 1.1	0.48 ± 0.86

Pemfigusun sadece dermatolojik yaşam kalitesi üzerine değil; aynı zamanda genel yaşam kalitesi üzerine de etkisinin değerlendirilebilmesi adına, çalışmamızda genel sağlığa özgü bir ölçek olan KF-36, hem hasta grubumuza (n=75) hem de kontrol grubumuza uygulandı (n=76). Hasta ve kontrol grupları arasında bir karşılaştırılma yapıldığında; 8 alt

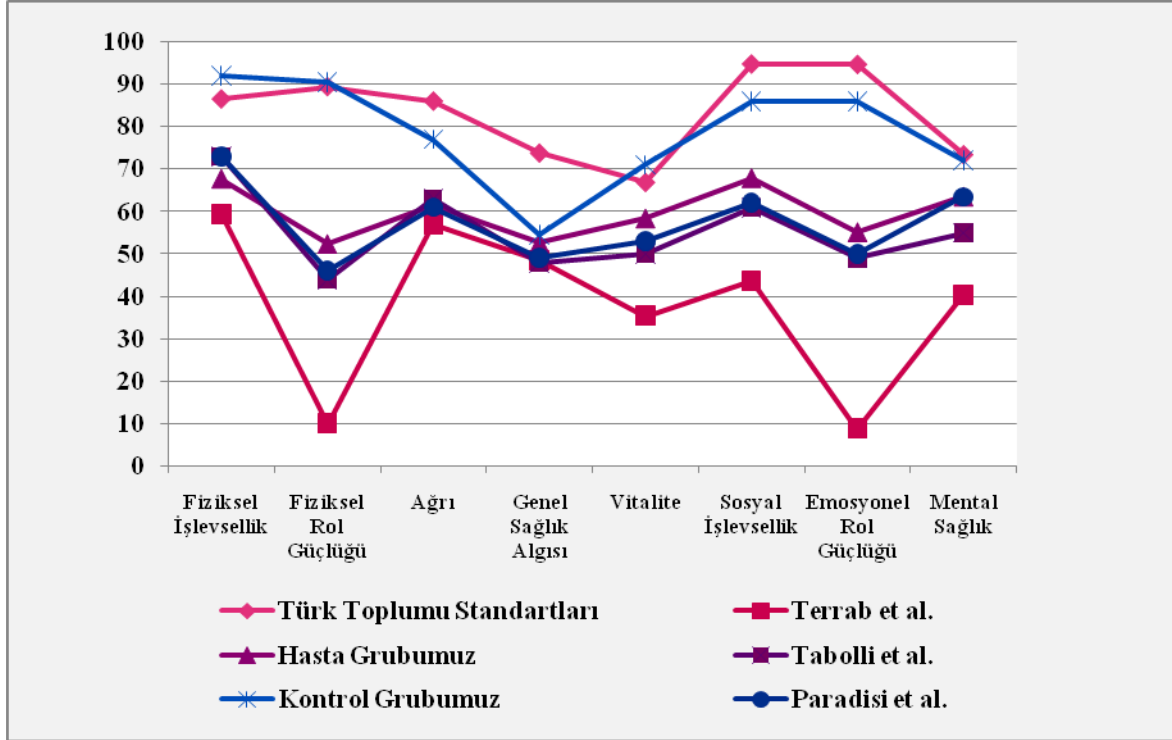
boyutu ve 2 özet skalası dahil olmak üzere tüm KF-36 puanlarının beklenen şekilde hastalarda sağlıklı gönüllülere göre daha düşük seyrettiği görüldü. Hastaların fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarında saptanan bu düşüklükler istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.01$); genel sağlık algısı puanlarındaki düşüklük istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmadı ($p=0.157$).

Literatürde, pemfigusun yaşam kalitesi üzerine etkisini KF-36 kullanarak araştıran 3 çalışmadan (21, 22, 23) sadece *Terrab ve ark.'nın* yaptıkları çalışmada, 30 kişilik hasta grubuna karşılık olarak 60 kişiden oluşan bir kontrol grubu da vardı (21). Çalışmamızın verilerine benzer şekilde, KF-36'nın 8 alt boyutunun tümünün puanları hasta grubunda düşük saptanırken; bu düşüklükler ağrı dışındaki boyutlar için istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştu ($p<0,00001$ - $p=0,02$). İstatistiksel olarak en anlamlı farklılıklar *Terrab ve ark.'nın* çalışmasında fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü ve vitalite puanlarında saptanırken; bizim çalışmamızda başta mental sağlık " $p=0.02$ " olmak üzere, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, FKS ve MKS puanlarında benzer şekilde " $p=0.01$ " düzeyinde bulundu.

Çalışmamızda elde edilen ve literatürde mevcut olan bütün bu veriler, pemfigusun sadece dermatolojik açıdan değil, aynı zamanda fiziksel ve ruhsal açılardan da genel yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini açık ve net bir biçimde ortaya koymuştur.

Pemfiguslu hastalarımızın 8 alt boyutta almış oldukları ortalama KF-36 puanlarının, literatürde bu konuda yayınlanmış olan diğer çalışmaların (21, 22, 23) puanları ile karşılaştırılması Şekil 31'de sunulmuştur.

Şekil 31. Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik Çalışmalarda Saptanan Ortalama KF-36 Puanlarının Karşılaştırılması



7.2.1. Pemfiguslu Hastalara Ait Demografik ve Sosyokültürel Faktörlerin Yaşam Kalitesi Üzerine Olan Etkilerinin Tartışılması

Çalışmamıza katılan hastaların DYKİ puanlarının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, kadın hastaların ortalama puanları (4.83 ± 5.63 ; medyan 2.5) erkek hastalarinkinden yüksek (3.27 ± 4.63 ; medyan 2) saptandı. Bu bulgu, *Mayrshofer* ve *ark.*'nin bulgularına büyük oranda benzerlik göstermekteydi; sözü geçen çalışmada ortalama DYKİ puanları kadınlarda 10.6 ± 6.8 , erkeklerde ise 9.1 ± 6.5 olarak saptanmıştı (24). Hastalarımızın KF-36 puanları cinsiyete göre değerlendirildiğinde sosyal işlevsellik dışındaki tüm boyutlarda, kadın hastaların puanları, erkek hastaların puanlarından daha düşük bulundu. Saptanan bu düşüklükler, genel sağlık algısı ve FKS puanları için " $p < 0.05$ " düzeyinde; vitalite puanları için ise, " $p < 0,01$ " düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Öte yandan, fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve mental sağlık puanları istatistiksel olarak anlamlı sınırına oldukça yakın olarak saptandı ($0.0.1 > p > 0.05$). Fiziksel işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve MKS puanlarında cinsiyete göre saptanan farklılıklar ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Literatürdeki diğer

Çalışmalarda da, bizim çalışmamızın bulgularına benzer şekilde, KF-36'nın tüm alt boyutlarının puanları kadın hastalarda, erkeklerden daha düşük bulunmuştu (21, 22, 23). Saptanan bu düşüklükler, *Paradisi ve ark.*'nin yaptıkları çalışmada, fiziksel işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal fonksiyonellik, mental sağlık, FKS ve MKS puanları için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu ($p>0.05$) (23). Tüm bu verilere dayanarak, pemfigusun kadın hastaların yaşam kalitesini hem fiziksel hem de psikososyal açıdan daha fazla etkilediğini söylemek mümkündür. Aslında bu şaşırtıcı bir bulgu değildir. Yaşam kalitesi üzerine olan etkileri şimdiye kadar en kapsamlı şekilde araştırılmış dermatolojik hastalıklardan biri olan psoriasisde yapılan bazı çalışmalarda da, yaşam kalitesinin kadınlarda, hastalık şiddeti aynı olan erkeklerden daha fazla etkilendiği ortaya konulmuştur (227-229). Beden imajı kavramının kadınlar için taşıdığı önemin daha fazla olması nedeniyle, dış görünüşü bozan hastalıklar, özellikle sosyal ve cinsel açılardan kadınları, erkeklere göre daha fazla etkilemektedirler. Kadınların, hastalığın yol açtığı endişe ve stresi erkeklerden daha yoğun bir şekilde yaşadıkları ve yaşam kalitesindeki değişimlere erkeklerden daha duyarlı oldukları da yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (227-229). Tüm bunlara ek olarak, kadınların duygularını erkeklerden daha çok paylaşma eğilimine sahip olmalarından ötürü, anket doldurma sürecinde kendilerini, erkeklere göre daha kolay ve açık ifade edebildikleri de ne sürülmüştür (229, 230). Bu varsayımların pemfigus hastaları için ne kadar geçerli olduğunun aydınlatılabilmesi, ancak bu konuya odaklanan ileri çalışmaların yapılması ile mümkün olacaktır.

Yaşı ≤ 50 olan hastalarla, >50 olan hastalarımızın total DYKİ puanlarının medyan değerleri birbirine eşit (medyan=2) olduğu için, yaş gruplarına göre DYKİ puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.713$). Öte yandan, KF-36'nın tüm alt boyutlarının (8 alt boyutu ve 2 zet skalası) puanları, >50 yaş olan hastalarda daha düşük değerlere sahipti. Saptanan bu düşüklükler fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü ve FKS puanları için istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$); ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık ve MKS puanları için istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamızın verilerine benzer şekilde, *Tabolli ve ark.*(22) ile *Paradisi ve ark.*'nin (23) yapmış oldukları çalışmalarda da, KF-36 puanları >50 yaş olan hastalarda düşük olarak saptanmış; *Paradisi ve ark.*'nin çalışmasında fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve emosyonel rol güçlüğü puanlarındaki düşüklükler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu ($p<0.05$) (23). Psoriasisde yapılan çeşitli çalışmalarda yaşın hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuştur; *Gupta ve Gupta*'nin yaptıkları çalışmada, 18-45 yaş arasındaki psoriasis hastalarının yaşam kalitelerinin yaşlı hastalardan

daha büyük oranda etkilendiği gösterilmiş; bu bulgu *Wahl ve ark. 'nın* çalışmasında daha genç hastaların daha düşük yaşam kalitesine sahip olduklarının saptanması ile desteklenmiştir (231, 230). Öte yandan, *McKenna ve Stern'in* yaptıkları çalışmada yaş, yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak bulunmuş ve artan yaşla birlikte yaşam kalitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (229). Yaşam kalitesi üzerine yaşın etkisi konusunda psoriasis verileri çelişkili olsa da; pemfigusun mevcut literatür verilerini çalışmamızın verileri ile birleştirdiğimizde; pemfigusun 50 yaşın üzerindeki hastaların genel yaşam kalitesini daha genç hastalardan daha büyük oranda etkilediğini söyleyebilmek mümkündür.

Evli ve bekar hastalarımızın DYKİ puanları aynı medyan değere sahip (medyan=2) olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermezken ($p=0.888$); KF-36 puanlarında medeni hale göre anlamlı farklılıklar saptandı. Öte yandan, KF-36'nın (8 alt boyutu ve 2 özet skalası) tüm alt boyutlarının ortalama puanları evli hastalarda, bekar hastalardan daha düşük saptandı. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde saptanan bu farklılıkların fiziksel işlevsellik ve FKS boyutları için anlamlı ($p<0.05$); ağrı boyutu için neredeyse anlamlı ($0.1>p>0.05$) olduğu görüldü. KF-36'nın diğer boyutlarının puanlarında medeni hale göre saptanan farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Pemfiguslu hastaların medeni halinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisi, literatürde mevcut olan dört çalışmadan sadece birinde araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmamıştı (21). Öte yandan, medeni durumun psoriasisli hastaların yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, bekar hastaların ve yalnız yaşayanların hastalığın olumsuz yönlerinden daha fazla etkilendiği ortaya konulmuş olup, bu veriler çalışmamızın sonuçları ile çelişmektedir (227, 229). Ancak, çalışmamızın kontrol grubunda da hasta grubumuza benzer şekilde, KF-36 puanlarının evli hastalarda bekar hastalara göre daha düşük olarak saptanması, deri hastalığının varlığından öte, evlilik kurumunun kendisine bağlı bazı olumsuzlukların ve zorlukların genel yaşam kalitesini azaltabileceğini düşündürmüştür.

Eğitim düzeyi, çalışmamız sırasında yaşam kalitesi üzerine olan etkisi araştırılan bir diğer parametreydi. DYKİ total puanlarında, hastaların eğitim düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.547$). Öte yandan, hasta grubunda ağrı ve FKS puanları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0.05$); fiziksel rol güçlüğü ve mental sağlık puanları ise neredeyse anlamlı bir şekilde ($0.1>p>0.05$), ilkökul mezunu olan hastalarda en düşük; üniversite/yüksekokul mezunu olan hastalarda ise en yüksek değerlerde saptandı. KF-36'nın diğer boyutlarında da en yüksek puanları üniversite/ yüksekokul mezunu olan hastalar almıştı. Çalışmamızın kontrol grubunda ise eğitim düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı

farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$). Literatüre bakıldığında, pemfiguslu hastaların eğitim düzeyinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirildiği sadece tek bir çalışma mevcut olup; onda da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştı ($p>0.05$) (21). Öte yandan; çalışmamızın bulgularını destekler şekilde, yüksek eğitim düzeyine sahip olan psoriasisli hastalarda, özellikle fiziksel sağlık boyutundaki yaşam kalitesinin daha yüksek olduğu gösterilmişti (229). Yine de, bu konudaki literatür verilerinin çok yetersiz olması, eğitim düzeyinin pemfiguslu hastaların yaşam kalitesini ne şekilde ve hangi nedenlerle etkilediği konusunda objektif bir yorum yapmayı engellemektedir.

Hastaların iş durumuna göre, hem DYKİ hem de KF-36 puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Çalışmayan hastaların DYKİ puanları, çalışan hastalardan “ $p=0.029$ ” düzeyinde yüksek olarak bulunuk; bu bulguya paralel olarak, 8 alt boyutu ve 2 özet skalası dahil olmak üzere tüm KF-36 puanlarının çalışmayan hastalarda, çalışan hastalara göre daha düşük seyrettiği görüldü. Bu düşüklükler istatistiksel yönden analiz edildiğinde fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite, mental sağlık, MKS ve FKS puanları için “ $p<0.01$ ” düzeyinde; genel sağlık algısı puanları için “ $p<0.05$ ” düzeyinde anlamlı bulunurken; emosyonel rol güçlüğü puanları için ise neredeyse anlamlı ($0.1>p>0.05$) olarak saptandı. Çalışan ve çalışmayan hastaların sosyal işlevsellik puanları arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Literatüre bakıldığında, pemfiguslu hastaların iş durumunun yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirildiği tek çalışmada, çalışmayan hastaların ağrı ve vitalite puanları çalışan hastaların puanlarından istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde düşük olarak saptanmıştı ($p<0.01$) (21). Bunun nedeni olarak, maddi durumlarının çalışanlara göre daha kötü olmasının, çalışmayan hastaların daha letarjik ve ağrıya daha hassas kıldığı öne sürülmüştü. Bu varsayımı destekler nitelikte, çalışmamızın kontrol grubunda yer alan çalışmayan sağlıklı gönüllülerin ağrı puanları da, istatistiksel yönden anlamlı kabul edilen değere çok yakın bir düzeyde, çalışanların puanlarından düşük olarak saptandı ($p=0.054$); ancak çalışan ve çalışmayan sağlıklı gönüllülerimizin vitalite puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.886$). Psoriasisli 6497 hastada yapılan bir çalışmada da, çalışan hastaların işsiz hastalardan daha yüksek bir yaşam kalitesine sahip oldukları bulunmuş ve bunun nedeni olarak bir işte çalışıyor olmanın bireyin özgüvenini arttırması ve sosyal ilişkilerini canlandırarak, geliştirmesi öne sürülmüştü (227). Tüm bu bulgular ışığında, çalışmayan pemfiguslu hastaların çalışanlardan daha fazla ağrı hassasiyetine ve daha az yaşam enerjisine sahip oldukları ve hem genel hem de

dermatolojik yaşam kalitelerinin daha olumsuz yönde etkilendiği söylenebilse de; eldeki verilerin bu konuda kesin bir hükme varmak için yeterli olmadığı unutulmamalıdır.

Çalışmamızın verilerine bakıldığında, pemfiguslu hastalarımızda sigara içme oranı %30'a (n=22) yakın olup, emosyonel rol güçlüğü puanları hariç KF-36'nın tüm alt boyutu ile FKS ve MKS özet skalalarının aldıkları puanlar, sigara içmeyenlerde daha düşüktü. Sigara içen ve içmeyen hastalar arasında saptanan bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da; fiziksel işlevsellik (p=0.073), FKS (p=0.126) ve mental sağlık (p=0.275) puanları için istatistiksel olarak anlam ifade eden değere diğerlerinden daha yakındı. Öte yandan 18 hastada ve %24 oranında sigara alışkanlığı bulunan kontrol grubumuzun verileri büyük farklılıklar gösteriyordu. Hasta grubumuzda sigara içmeyenlerde daha düşük olarak bulunan fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, vitalite, mental sağlık ve MKS puanları, kontrol grubumuzda sigara içenlerde daha düşük olarak saptandı; ağrı, genel sağlık algısı, sosyal işlevsellik ve FKS puanları ise sigara kullanmayan sağlıklı gönüllülerde daha düşük bulundu. Kontrol grubumuzda, sigara içen ve içmeyenler arasında saptanan farklılıkların hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da; sigara kullanmayanların vitalite (p=0.190) ve ağrı puanlarında (p=0.276); sigara kullananların ise mental sağlık (p=0.249) ve emosyonel rol güçlüğü puanlarındaki (p=0.299) düşüklüklerin istatistiksel olarak anlam ifade eden değere diğerlerinden daha yakın olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol gruplarının benzer bulgularına bakıldığında emosyonel rol güçlüğü puanlarının her iki grupta da sigara kullananlarda; ağrı ve genel sağlık algısı puanlarının ise her iki grupta da sigara kullanmayanlarda daha düşük değerlere sahip olduğu gözlemlendi. Hem hasta hem de kontrol grubunun sosyal işlevsellik puanları sigara alışkanlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (p=0.762; p=0.677). FKS puanları da hem hasta hem de kontrol grubunda düşük olarak bulunsun da; kontrol grubunda sigara kullanımına göre gösterdiği farklılık istatistiksel olarak ihmal edilecek düzeydeydi (p=0.801). Öte yandan, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, vitalite, mental sağlık ve MKS puanları hastalarda sigara kullanmayanlarda; kontrol grubunda ise sigara kullananlarda daha düşük olarak saptandı. Bu verileri değerlendirdiğimizde genel olarak sigara kullananların, duygusal sorunlarından dolayı günlük aktivitelerini yapmakta daha fazla zorluk yaşadıkları; ancak bununla birlikte genel sağlıkları konusunda daha olumlu hislere ve öngörülere sahip oldukları öne sürülebilir. Ayrıca sigara kullananların ağrıya karşı daha az duyarlı oldukları yönündeki bulgumuz, içerdiği nikotinin analjezik etkiye sahip olmasından ötürü sigaranın ağrı algısını maskeleyip düşürdüğü yönündeki literatür verileri ile uyumludur (232). Öte yandan, pemfigusun yaşam kalitesini araştıran diğer çalışmalarda

hastaların sigara alışkanlığına değinilmediği için, bir karşılaştırılma yapılamadı. Bu nedenle tekrar psoriasisli hastaların verilerine başvurulduğunda, artan sigara tüketiminin yaşam kalitesinde azalma ile ilişkili olarak bildirildiği görüldü (227). Psoriasisli hastalarda sigara kullanımına sık rastlandığı, sigara kullanımının psoriasis gelişim riskini özellikle kadınlarda belirgin olarak arttırdığı ve sigara ile ilişkili olarak en fazla palmoplantar tipin ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (233-236). Ayrıca sahip olduğu kronik inflamatuvar süreç ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri nedeniyle psoriasis günümüzde artık, metabolik sendromun bir parçası olarak kabul edilmektedir (237, 238). Tüm bu bulgular ışığında, psoriasisli sigara kullanımının yaşam kalitesindeki azalmayla ilişkili bulunması şaşırtıcı değildir. Öte yandan, sigara kullanımı ile pemfigus arasındaki ilişki çok farklı bir boyuttadır; nikotinin pemfigusta koruyucu ve tedavi edici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (236, 239-243). Bilindiği gibi pemfigusun immunpatogeneğinde desmozomal proteinlere karşı gelişen patojen otoantikorlar rol oynamaktadır. Ancak, Dsg 3'e karşı gelişen antikorlar yokluğunda da, keratinositlerin hücre adhezyonundan sorumlu olan α nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar yoluyla, pemfigusa benzer büllelerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (126). Buna ek olarak pridostigmin bromid gibi kolinerjik agonistlerin keratinositleri, Dsg 3'e karşı gelişen otoantikora bağlı akantolizden koruduğu veya oluşan akantolizi düzelttiği de gösterilmiştir (127, 244). Tüm bu bulgular, pemfigusta patojen otoantikor yapımında kolinerjik mekanizmaya dikkat çekmekte olup sigaranın pemfigusta oynadığı olumlu rolü, içerdiği nikotinin direkt etkisine bağlamaktadır.

Çalışmamızda, sigara kullanan pemfiguslu hastaların yaşam kalitesinin fiziksel ve ruhsal alt boyutlarının çoğunun, sigara kullanmayanlardan daha yüksek olarak saptanması da, nikotinin pemfigusta sahip olduğu olumlu etkileri desteklemekte ve içine yaşam kalitesi kavramını da katarak bir adım ileriye taşımaktadır.

7.2.2.Hastalığa Ait Faktörlerin Pemfiguslu Hastaların Yaşam Kalitesi Üzerine Olan Etkisinin Tartışılması

Çalışmamıza katılan 75 pemfigus hastasının 66'sı (%88) PV; 5'i PF; 4'ü ise diğer pemfigus alt tiplerine (2PVeg, 1PE, 1IgAP) sahipti. DYKİ total puanları, pemfigusun alt tiplerine göre değerlendirildiğinde, en yüksek DYKİ puanlarına PV'li hastalarda rastlandığı görüldü; KF-36 puanlarına bakıldığında da benzer bir durumla karşılaşıldı. En düşük fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarına PV'li hastalarda rastlanırken; en düşük fiziksel işlevsellik puanları PF'lu

hastalarda saptandı. Vitalite puanları ve genel sağlık algısı puanları ise PV'li ve PF'lu hastalarda birbirine oldukça benzer değerlerdeydi. PV'in, hem deri hem de mukozaları etkileyerek, PF'tan daha şiddetli seyrettiği göz önüne alındığında, yaşam kalitesinin PV'li hastalarda daha düşük saptanması şaşırtıcı bir bulgu değildi. Ancak, DYKİ ve KF-36 puanlarında pemfigus alt tiplerine göre saptanan bu farklılıkların hiçbiri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Mevcut literatür verilerine bakıldığında, *Tabolli ve ark.*'nın 51 PV (%88) ve 7 PF (%12) hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, pemfigus alt tiplerine göre KF-36 puanlarında bir farklılık saptanmadığı görüldü (22). Öte yandan *Paradisi ve ark.*'nın 112 PV (%88.9); 10 PF (%7.9) ve 4 diğer pemfigus alt tiplerine (2PNP, 2IgAP) sahip toplam 126 hastanın katılımıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, PF'lu hastaların puanlarının fiziksel rol güçlüğü ve emosyonel rol güçlüğü dışındaki tüm boyutlarda PV'li hastaların puanlarından hafif düzeyde düşük saptandığı; ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlam taşımadığı bildirilmişti (23). Pemfigusta yaşam kalitesini araştıran çalışmalarda, hasta gruplarının çok büyük bir çoğunluğunun PV'li hastalardan oluşması ve diğer pemfigus alt tiplerine sahip hasta sayılarının çok az olması nedeniyle, elimizdeki kısıtlı verilere dayanarak, bu konuda objektif ve doğru bir değerlendirme yapmak mümkün olmadı.

DYKİ puanları hastalık süresine göre değerlendirildiğinde hastalık süresi ≤ 2 yıl olan grubun DYKİ toplam puanlarının, hastalık süresi 3-4 yıl ve >4 yıl olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p=0.030$; $p=0.018$); öte yandan en düşük DYKİ puanları hastalığı >4 yıl olan hastalarda saptandı. Bu bulgulara benzer şekilde en düşük KF-36 puanlarını genellikle hastalık süresi ≤ 2 yıl olan hastaların aldığı gözlemlendi; en düşük fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarına bu hastalarda rastlandı. Ayrıca, fiziksel işlevsellik puanları hastalık süresi ≤ 2 yıl olan hastalarla >4 yıl olan hastalarda aynı düşük değerlerdeydi. Hastalık süresi ≤ 2 yıl olan 25 hastanın 14'ünü başlangıç evresindeki yeni hastaların oluşturduğu düşünüldüğünde, bu grubun yaşam kalitesinin daha düşük saptanması şaşırtıcı bir bulgu değildi. Öte yandan, en düşük genel sağlık algısı puanlarına hastalık süresi >4 yıl olan hastalarda rastlandı. Kronik bir hastalık olan pemfigusla daha uzun süre mücadele eden hastaların, bu süreçte yaşadıkları zorlu ve olumsuz deneyimler sonucunda, şimdiki sağlık durumlarını değerlendirirken ve gelecekteki sağlık durumları hakkında öngörülerde bulunurken daha kötümser, bezgin ve umutsuz bir tavır sergilemeleri, bu duruma yol açmış olabilirdi. Hastalık süresine göre, fiziksel işlevsellik ve fiziksel rol güçlüğü puanlarındaki düşüklükler " $p<0.05$ " düzeyinde; ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık, FKS ve MKS puanlarındaki düşüklükler ise, " $p<0.01$ " düzeyinde istatistiksel olarak

anlamli bulundu. Genel saglik algisi ve vitalite puanlari arasinda ise hastalik suresine gore rastlanan farkliliklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Literatürdeki diğ er ç alışmalara bakıld ığında, *Tabolli ve ark. 'nın* ç alışmasında bizim ç alışmamızın verilerine benzer şekilde, hastalık süresi ≤ 2 yıl olan hastaların KF-36 puanları daha düşük saptanmış ; vitalite, sosyal iş levsellik, emosyonel rol ve mental saglik puanlarındaki bu düş üklükler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş tu ($p<0.05$) (22). Ö te yandan, *Paradisi ve ark.* en düşük KF-36 puanlarına hastalık süresi orta olan (3-4 yıl) grupta rastlamış lar; ancak saptadıkları bu düş üklükleri istatistiksel olarak anlamlı bulmamış lardı ($p<0.05$) (23). Her ne kadar eldeki veriler sınırlı olsa da, pemfigusta hastalık süresi 4 yıldan daha kısa olan hastaların dermatolojik ve genel yaş am kalitelerinin daha düşük olduğu; buna karşın, hastalık süresinin uzamasıyla, yaş am kalitesinin fiziksel ve ruhsal alanlarında dü zelmeler görölürken genel saglik algısının bozulduğu ö ne sürülebilir.

DYKİ total puanlarında pemfigusun ç alışma sırasındaki klinik tipine, bir baş ka deyiş le tutulum bölgelerine göre farkliliklar saptandı; en yüksek puanların mukokutanöz tutulumu olanlarda göröldüğü; onları sırasıyla, sadece kutanöz, sadece mukozal tutulum görülen ve lezyonu bulunmayan hastaların izlediğı belirlense de; sadece mukokutanöz grup ile lezyonsuz grubun puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklilik bulundu ($p<0.01$). Diğ er üç grubun puanları arasında istatistiksel olarak anlam ifade eden bir fark saptanmadı ($p<0.05$). Ancak, hastaların DYKİ total puanları deri tutulumunun olup olmamasına göre istatistiksel yönden anlamlı bir fark ($p=0.009$) göstererek; deri tutulumu olan hastalarda, olmayanlara göre daha yüksek saptandı. *Mayrshofer ve ark. 'nın* ç alışmasında da benzer bir bulguya rastlanmış tı (24). KF-36 puanlarında da pemfigusun ç alışma sırasındaki klinik tipine göre anlamlı farkliliklar saptandı ($p<0.05$). Sadece kutanöz tutulumu olan hastaların en düşük sosyal iş levsellik ve fiziksel rol güçlüğü puanlarına sahip oldukları göröldü; sosyal iş levsellik puanlarında saptanan bu düş üklük istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Bununla birlikte, KF-36'nın geri kalan tüm alt boyutlarının puanları, mukokutanöz tutulumu olan hastalarda en düşük değerlerde seyretti. Ağrı, emosyonel rol güçlüğü, mental saglik ve MKS puanlarında saptanan farkliliklar “ $p<0.01$ ” düzeyinde; FKS puanlarında saptanan farkliliklar ise, “ $p<0.05$ ” düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. *Paradisi ve ark. 'nın* ç alışmasında, mukokutanöz tutulumu olan hastalarda, en düşük sosyal iş levsellik ve fiziksel rol güçlüğü puanlarına rastlanması bizim verilerimize uymazken; en düşük ağrı ve emosyonel rol puanlarına rastlanması benzerdi (23). Tüm bu verileri toparlayacak olursak; pemfigusun en ş iddetli seyreden klinik tipi olan mukokutanöz tipin, dermatolojik ve genel yaş am kalitesini önemli ölçüde düş ürdüğü aş ık olarak ortaya

çıkmaktadır. Hem DYKİ hem de KF-36 puanlarında ikinci en düşük değerlere, sadece kutanöz tutulum görülen klinik tipin sahip olduğu göz önüne alındığında; deri tutulumunun yaşam kalitesini mukozal tutulumdan daha olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu söylenebilir.

Pemfigusun çalışma sırasındaki klinik şiddeti ile DYKİ total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkiler saptandı; aktif hastalık grubunun DYKİ total puanları, inaktif hastalık grubunun puanlarından; PGA şiddeti >1 olan grubun puanları da PGA şiddeti ≤ 1 olan grubun puanlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0.01$). KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanları, pemfigusun çalışma sırasındaki aktivitesine ve PGA şiddetine göre karşılaştırıldığında, genel sağlık algısı dışındaki tüm boyutlarda, en düşük puanları hastalığı aktif durumda olanların ve $PGA>1$ olanların almış oldukları belirlendi. Hastalığı aktif olanların ağrı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık ve MKS puanlarındaki düşüklükler " $p<0,01$ " düzeyinde; fiziksel işlevsellik ve FKS puanlarındaki düşüklükler ise " $p<0.05$ " düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Öte yandan, fiziksel rol güçlüğü ve genel sağlık algısı puanları, pemfigus aktivitesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). $PGA>1$ olan hastaların ağrı, vitalite, sosyal işlevsellik, mental sağlık ve MKS puanları " $p<0.01$ " düzeyinde; emosyonel rol güçlüğü ve FKS puanları ise " $p<0.05$ " düzeyinde, $PGA\leq 1$ olan hastaların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Öte yandan, fiziksel işlevsellik ve fiziksel rol güçlüğü puanlarında saptanan düşüklükler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda genel sağlık algısı, pemfigusun klinik şiddetinden etkilenmeyen tek sağlık boyutu olarak saptandı; hem hastalık aktivitesine hem de hastalığın PGA şiddetine göre önemli bir farklılık göstermedi. Çalışmamızın verilerine benzer şekilde, *Paradisi ve ark. 'nın* yaptıkları çalışmada, KF-36'nın tüm alt boyutlarının ve özet skalalarının puanları $PGA>1$ olan hastalarda daha düşük olarak saptanmış ve fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal fonksiyonellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık ve MKS puanlarında saptanan bu düşüklükler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu ($p<0.05$) (23). Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda, yaşam kalitesindeki azalmanın her zaman hastalık şiddetiyle uyumlu olmadığı gösterilmiştir (207, 212). Ancak bizim çalışmamızda, pemfigusun hem aktivite hem de PGA ile ölçülen klinik şiddeti ile yaşam kalitesi arasında, beklenildiği gibi negatif yönde anlamlı ilişkiler saptanması nedeniyle, pemfigusun klinik şiddeti arttıkça, hem genel hem de dermatolojik yaşam kalitesinin azaldığını söylemek yanlış olmayacaktır. Hastalık şiddetinin genel yaşam kalitesi üzerine olan etkisi, fiziksel ve ruhsal tüm sağlık alanlarını

kapsamaktadır. Öte yandan, sınırlı literatür verilerinin çalışmamızın genel sağlık algısı hakkındaki bulgusunu destekler nitelikte olmamasından ötürü, bu konuda bir yorum yapmak şu an için mümkün değildir.

DYKİ puanları hastaların çalışma sırasındaki İİF titrasyonlarına göre değerlendirildiğinde İİF titrasyonu “ $>1/40$ ” olan grubun puanları, İİF titrasyonu “ $\leq 1/40$ ” olan grubun puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). KF-36’nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası puanlarına bakıldığında da benzer sonuçlarla karşılaşıldı. İİF titrasyonları $>1/40$ olan hastaların ağrı, vitalite, sosyal işlevsellik, mental sağlık ve MKS puanları “ $p<0.01$ ” düzeyinde; FKS puanları ise “ $p<0.05$ ” düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde, İİF titrasyonları $\leq 1/40$ olan hastaların puanlarından düşük saptandı. Öte yandan, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü ve emosyonel rol güçlüğü puanları hastaların İİF titrasyonlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). Genel sağlık algısı puanları ise, İİF titrasyonları $\leq 1/40$ olan hastalar ile $>1/40$ olan hastalarda hemen hemen aynı değerlerde saptandı ($p=0.973$). Literatürde İİF titrasyonları ile saptanan immunolojik şiddetin yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamakla birlikte; *Tabolli ve ark.* anti-Dsg 3 antikorlarının miktarındaki artışın hastaların genel yaşam kalitesinde azalma ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Özetlenecek olursa, pemfigusun klinik şiddetinin bir göstergesi olan immunolojik şiddetin de, pemfigusun dermatolojik ve genel yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği söylenebilir.

Çalışmamız sırasında hastaların kullandıkları KS dozu da, yaşam kalitesi üzerine etkisi olup olmadığı araştırılan faktörler arasındaydı. Genel tedavi yaklaşımımız doğrultusunda, pemfigusun (başlangıç şiddeti, tutulum bölgeleri, yaygınlığı vb.) ve hastanın özelliklerine göre 0.5-1.5mg/kg dozunda başlanan KS tedavisi, pemfigusun kontrol altına alınarak, yeni lezyon çıkışının durdurulması ve klinik/immunolojik düzelmenin görülmesi ile tedricen azaltılmaktadır. Pemfigus tedavisi seyrinde ve sonunda hastalarda remisyon kararı verilirken, *Murrell ve ark.* tarafından sistemik 10 mg/gün prednizon minimal tedavi olarak belirlenmişti (223). Bu önerinin, genel yaklaşımımız doğrultusunda modifiye edilmesi sonucunda, literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da minimal tedavi 10 mg/gün metilprednizolon ve eşdeğeri sistemik KS olarak kabul edildi. Böylece, çalışmamıza katıldıkları sırada hastaların kullanmakta oldukları KS dozu, metilprednizolon cinsinden “ $\leq 10\text{mg/gün}$ ” ve “ $>10\text{mg/gün}$ ” olmak üzere iki gruba ayrıldı; KS tedavisi kesilmiş olan 4 hasta da “ $\leq 10\text{mg/gün}$ ” grubunda değerlendirildi. Hastaların total DYKİ puanları ile KF-36’nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalasının puanları, hastaların çalışma sırasındaki güncel KS tedavilerine göre değerlendirildiğinde; çalışma sırasında halen $>10\text{mg/gün}$ KS kullanmakta

olan grubun total DYKİ puanları, ≤ 10 mg/gün KS kullanan grubun puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.05$). Bununla birlikte, genel sağlık algısı puanları ≤ 10 mg/gün KS kullanan hastalarda daha düşük değerlerde saptanmıştı; ancak bu düşüklük istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p > 0.05$). Çalışmamıza katıldıkları sırada > 10 mg/kg KS kullanan hastaların ağrı, emosyonel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, mental sağlık, FKS ve MKS puanları “ $p < 0.01$ ” düzeyinde; fiziksel rol güçlüğü ve vitalite puanları ise “ $p < 0.05$ ” düzeyinde, ≤ 10 mg/gün kullanan hastaların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Bulgularımızı mevcut literatür verileri ile karşılaştırdığımızda, *Paradisi ve ark. ’nın* çalışmasında tam tersi sonuçlarla karşılaştık; fiziksel işlevsellik dışındaki diğer tüm KF-36 alt boyutlarının puanları ≤ 10 mg/gün KS kullanan hastalarda daha düşük bulunmuştu (23). Sözü geçen çalışmada $PGA \leq 1$ olan 103 hasta varken; bunlar arasında ≤ 10 mg/gün KS kullanan hasta sayısı sadece 45’ti. Aslında bu bulgu, hekim tarafından klinik şiddeti çok hafif ve hafif olarak değerlendirilen ($PGA \leq 1$ olan) 58 hastanın KS dozunun, hala fizyolojik dozun üzerinde olduğunu gösteriyordu. Oysa ki bizim çalışmamızda $PGA \leq 1$ olmasına rağmen > 10 mg/gün KS kullanan hasta sayısı sadece 12 olup; bu hastaların sadece 2’sinde KS dozu 32 mg/gün, diğer 10’unda ise 10-20 mg/gün arasındaydı; dolayısıyla bizim çalışmamızda hastaların kullandıkları KS dozu (diğer bir deyişle pemfigusun terapötik şiddeti), pemfigusun klinik şiddeti ile paralellik gösteriyordu. Bu nedenle düşük doz KS kullanan grubun yaşam kalitesinin fizyolojik dozun üzerinde KS kullanan grubun yaşam kalitesinden daha iyi olarak saptanması beklenen bir bulguydu. Öte yandan *Paradisi ve ark. ’nın* çalışmasında, $PGA \leq 1$ olan 103 hastanın yaşam kalitelerinin $PGA > 1$ olan 21 hastadan daha yüksek olduğu bulunmuştu; ancak bu grup içinde hala > 10 mg/gün KS kullanmaya devam eden hastaların yaşam kaliteleri daha yüksekti; aynı PGA şiddetine sahip olmasına rağmen ≤ 10 mg/gün KS kullanan 45 kişinin yaşam kalitesi ise daha düşük bulunmuştu (23). Yazarlar bu çelişkili durum hakkında bir yorum yapmamış oldukları için iki çalışma arasındaki bu çarpıcı farklılığın nedeni olarak, *Paradisi ve ark. ’nın* PGA değerlendirmesinde veya KS dozu azaltma şemalarında, bizim yaklaşımımızdan farklı bir yol izlemiş olabilecekleri düşünülse de; bu konu hakkında kesin bir yargıya varmak mümkün olmadı. Kendi verilerimizi değerlendirdiğimizde, fizyolojik dozun altında KS kullanan hastalarımızın hem dermatolojik hem de genel sağlığa ait yaşam kalitesinin daha yüksek olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Öte yandan tüm bulgularımızı birleştirdiğimizde, genel sağlık algısının pemfigusun klinik, immunolojik ve terapötik şiddetinden en az etkilenen sağlık boyutu olduğu öne sürülebilir. Türk toplumunun sahip olduğu kaderci yapının bu duruma neden olabileceği

düşünülmüş olsa da, bu konuda kesin bir yargıya varmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pemfigusa eşlik eden komorbiditeler açısından, DYKİ total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$); genel olarak ≥ 1 komorbiditesi olan hastaların KF-36 puanları, hiçbir komorbiditeye sahip olmayan hastaların puanlarından daha düşük olarak bulundu. Saptanan bu düşüklükler istatistiksel açıdan analiz edildiğinde, ≥ 1 komorbiditesi olan hastaların, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, FKS ve MKS puanlarının, komorbiditesi olmayan hastaların puanlarından anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı; genel sağlık algısı ve mental sağlık puanlarında saptanan düşüklükler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). KF-36 puanları arasında, komorbidite sayısına göre de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Öte yandan *Paradisi ve ark.'nın* çalışmasında, birden fazla komorbiditesi olan hastaların sosyal işlevsellik dışında kalan tüm KF-36 puanlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüklükler saptanmıştı; 1 adet komorbiditesi olan ve komorbiditesi olmayan hastaların puanları arasındaki farklar ise anlamlı bulunmamıştı (23). Bizim çalışmamızda ise, birden fazla komorbiditesi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanan sağlık boyutları arasında fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü ve MKS yer almaktaydı. Tüm bu bulgular özetlenecek olursa, pemfigusa eşlik eden komorbiditelerin hastaların dermatolojik yaşam kalitelerinden ziyade genel yaşam kalitelerini daha olumsuz yönde etkilediği ve komorbidite sayısı arttıkça, özellikle fiziksel ve duygusal sağlık problemlerinden ötürü günlük aktiviteleri yapmakta güçlük ve ruhsal sorunlar ortaya çıktığı söylenebilir.

7.2.3. Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi Açısından Pemfigusun Kronik Dermatolojik Hastalıklar Arasındaki Yeri

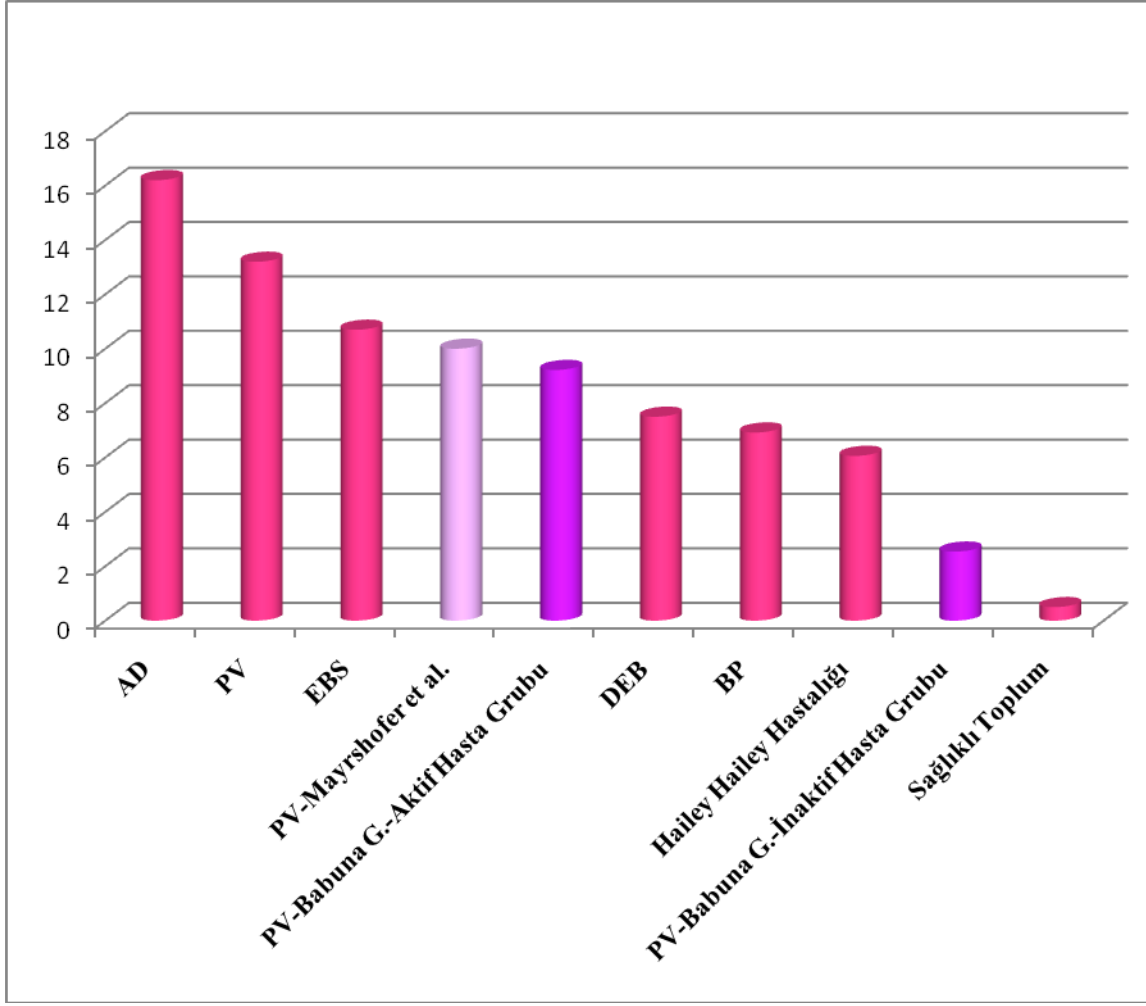
Yaşam kalitesi kavramının sosyal hayatta, edebiyatta ve politikada hayat bulması sonucunda tıbbın tüm klinik branşlarında bu konuya olan ilgi artmıştır. *Finlay ve Khan* tarafından 1994 yılında dermatolojiye özgü bir ölçek olan DYKİ'nin (10) geliştirilmesinden günümüze kadar geçen süre içinde, bir çok dermatolojik hastalığın yaşam kalitesi üzerine olan etkisi bu ölçek kullanılarak araştırılmıştır (8-9, 245-248). Bu hastalıklar arasında özellikle kronik ve şiddetli bir seyir izleyen hastalıklara önem verilmiş; en çok da psoriasis ve atopik dermatit üzerinde durulmuştur (246).

Çalışmamızda pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisini değerlendirirken DYKİ kullanarak elde ettiğimiz verileri, literatürde yaşam kalitesi üzerine etkisi araştırılmış olan diğer kronik inflamatuvar ve büllü hastalıkların verileri ile karşılaştırarak (10, 219, 246-248); bu konuda pemfigusun ait olduğu yeri belirlemeye yönelik bir adım attık (Tablo 52 ve Şekil 33). Bu karşılaştırmada pemfigus, kronik deri hastalıkları içinde atopik dermatit ve psoriasisten sonra, epidermolizis bülloza simplekse (EBS) yakın bir şekilde hastaların yaşam kalitesini düşüren dördüncü sıradaki hastalık olarak görünse de; bu konuda ileri çalışmaların yapılmasıyla, bu sıralamanın değişebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 52.Çeşitli İnflamatuvar ve Büllü Deri Hastalıklarının Ortalama DYKİ Puanları

Atopik Dermatit (246)	16.2
Psoriasis Vulgaris (246)	13.2
Epidermolizis Bülloza Simplex (219)	10.7
Pemfigus Vulgaris (<i>Mayrshofer et al.</i>) (24)	10.0
Pemfigus Vulgaris (Babuna G.-Aktif Hasta Grubu)	9.22
Distrofik Epidermolizis Bülloza (219)	7.5
Büllöz Pemfigoid (247)	6.92
Hailey Hailey Hastalığı (248)	6.06
Pemfigus Vulgaris (Babuna G.-İnaktif Hasta Grubu)	2.54
Sağlıklı Toplum (10)	0.5

Şekil 33.Çeşitli İnflamatuvar ve Büllü Deri Hastalıklarının Ortalama DYKİ Puanları



AD: Atopik Dermatit; **PV:** Pemfigus Vulgaris; **EBS:** Epidermolizis Büllöza Simplex
DEB: Distrofik Epidermolizis Büllöza; **BP:** Büllöz Pemfigoid

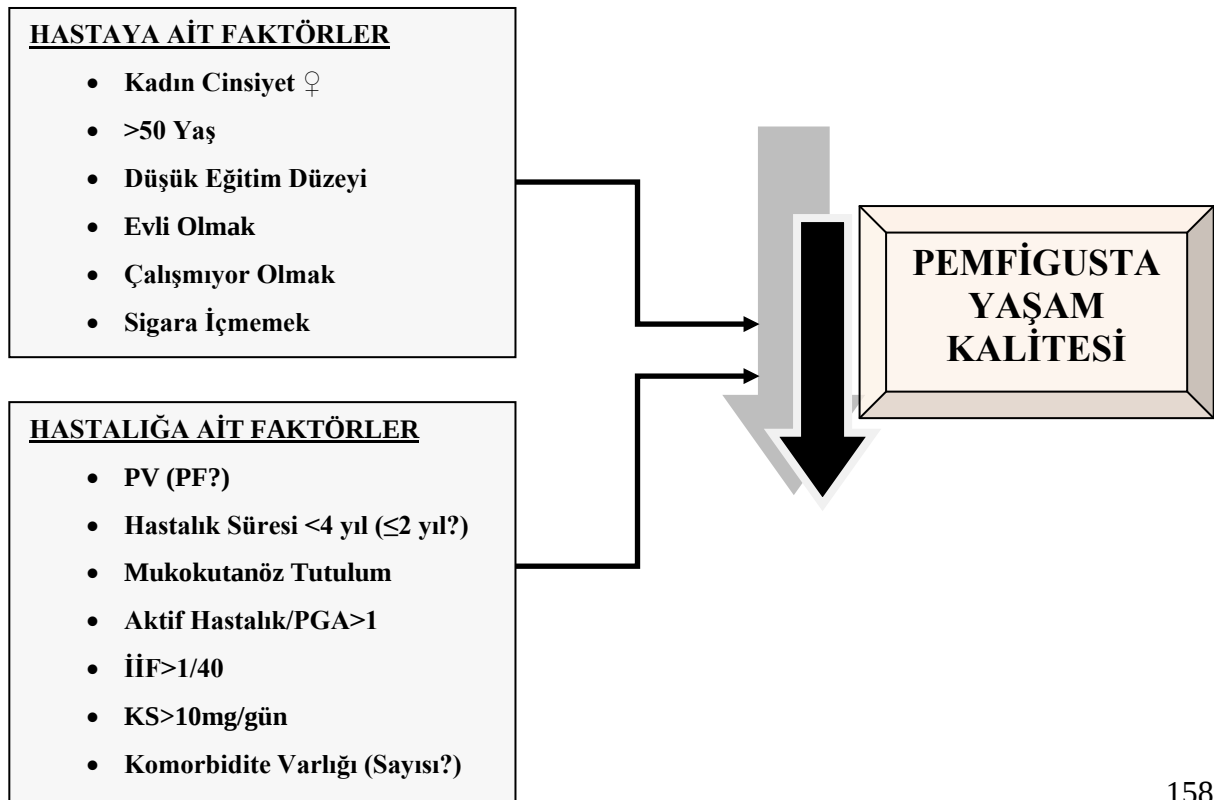
7.2.4. Pemfigusta Yaşam Kalitesini Etkileyen Hastaya ve Hastalığa Bağlı Faktörlerin Özetlenmesi

Pemfigusun yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran, ingilizce/almanca ve fransızca literatürde yayınlanmış olan klinik çalışma sayısı ne yazık ki sadece 4'tür (21-24). Bu çalışmalar detaylı olarak incelendiğinde; her birinin önemli eksikliklere sahip olduğu görülmüştür. Aralarından sadece bir çalışmanın vaka-kontrollü olması (21), çalışmalarda hastaların demografik, sosyokültürel özelliklerine ve alışkanlıklarına yeteri kadar ayrıntılı şekilde yer verilmemesi ve hasta sayılarının, özellikle PV dışında kalan pemfigus alt tiplerini değerlendirmek konusunda yetersiz kalması, bu eksiklikler arasında sayılabilir.

Bu tezin konusu, Türk toplumunda şimdiye kadar yapılmış olan ilk çalışma olmasının yanında, 76 kişilik bir kontrol grubuna sahip olması ve sadece hastalığa ait faktörler ile yaş ve cinsiyet gibi sıklıkla araştırılmış olan hastaya ait faktörlerle yetinmeyip eğitim durumu, medeni hal, iş durumu ve sigara alışkanlığı gibi, mevcut diğer çalışmalarda ayrıntılı olarak araştırılmamış veya üzerinde durulmamış konuları da en kapsamlı şekilde araştırmış ve dermatolojik literatür eşliğinde tartışmış bir çalışma olması nedeniyle de önem taşımaktadır. Ayrıca toplam hasta sayısı 151 olmakla birlikte, bunlardan 75'inin pemfigus hastası olması nedeniyle, bu konuda şimdiye kadar yapılmış çalışmalar arasında ikinci en büyük hasta grubuna sahip olan çalışmadır.

Çalışmamızda pemfiguslu hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olduğu bulunan hastaya ve hastalığa ait faktörler Şekil 32'de belirtilmiştir. Ancak bu faktörlerin bazılarında, karşılaştırma yapacak literatür verileri ve yapılan çalışmalardaki hasta sayıları yetersiz kaldığı için, kesin bir hükme varmak mümkün olamamıştır. İleride, pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisini, kapsamlı ve ayrıntılı olarak daha geniş hasta grupları üzerinde araştırarak çalışmaların yapılması ile bu konudaki sis perdesi aralanacak ve pemfiguslu hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisi olan faktörler, kanıta-dayalı bir şekilde net olarak tanımlanabilecektir.

Şekil 32. Çalışmamızda, Pemfiguslu Hastaların Yaşam Kalitesini Olumsuz Yönde Etkilediği Bulunan, Hastaya ve Hastalığa Ait Faktörler



7.3. ÇALIŞMAMIZIN BULGULARI VE LİTERATÜR VERİLERİ IŞIĞINDA PEMFİGUSUN DUYGU DURUMU ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN TARTIŞILMASI

Deri, kişinin dış çevreye sunduğu “beden imajı”nın en önemli parçası olduğu için kişisel ve sosyal ilişkilerde en önemli araçlardan biridir; sosyal uyumda büyük rol oynar (1). Duygusal durum, psikososyal değişkenler ve çatışmalar deri hastalıklarının ortaya çıkmasını tetikleyebilecekleri gibi, şiddetini arttırarak seyrini de etkileyebilmektedirler. Deri hastalıkları ile psikolojik durum arasındaki bu ilişki aslında çift-taraflıdır; bir yandan atopik dermatit, alopesi areata, psoriasis, hiperhidroz ve nörodermit gibi deri hastalıkları emosyonel stres ve olumsuz psikolojik faktörler ile tetiklenmekte veya şiddetlenmekte; öte yandan özellikle kronik deri hastalıklarının seyrinde hastalığa ve uzun süren tedavi sürecine bağlı olarak ortaya çıkan fonksiyonel ve psikososyal olumsuzluklar ve zorluklar, psikolojik ve psikiyatrik bozukluklara neden olabilmektedirler. Kronik deri hastalıklarına en sık eşlik eden psikiyatrik komorbiditelerin depresyon ve anksiyete olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (205-207). Yaşam boyu süren remisyon ve alevlenmelerle seyreden, hem kendisine hem de zorlu tedavi sürecine bağlı faktörler nedeniyle önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olabilen pemfigus da, bu hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu noktadan yola çıkarak çalışmamız 75 pemfigus hastasında depresyon ve anksiyete görülme oranını ve bu psikiyatrik rahatsızlıkların ortaya çıkışında rol oynayan hastaya ve hastalığa bağlı faktörleri HADÖ kullanarak araştırmayı hedeflemiştir.

Aydemir ve ark. tarafından 1977’de yapılan Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği çalışmasının önerisi doğrultusunda, çalışmamızda HADÖ’nin anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için kesme puanı 10; depresyon alt ölçeği (HAD-D) için 7 olarak alındı. Çalışmamıza katılan 75 hastanın ve 76 sağlıklı gönüllünün HADÖ puanları karşılaştırıldığında anksiyete görülme oranı, hasta grubunda %25.3 (n=19/75), kontrol grubunda %5.3 (n=4/76); depresyon görülme oranı ise hasta grubunda %50.7 (38/75), kontrol grubunda %22.4 (17/76) olarak saptandı. Hasta grubunun hem anksiyete hem de depresyon puanlarında saptanan bu yükseklikler istatistiksel olarak ileri derecede ($p=0.001$) anlamlı bulundu ($p<0.05$).

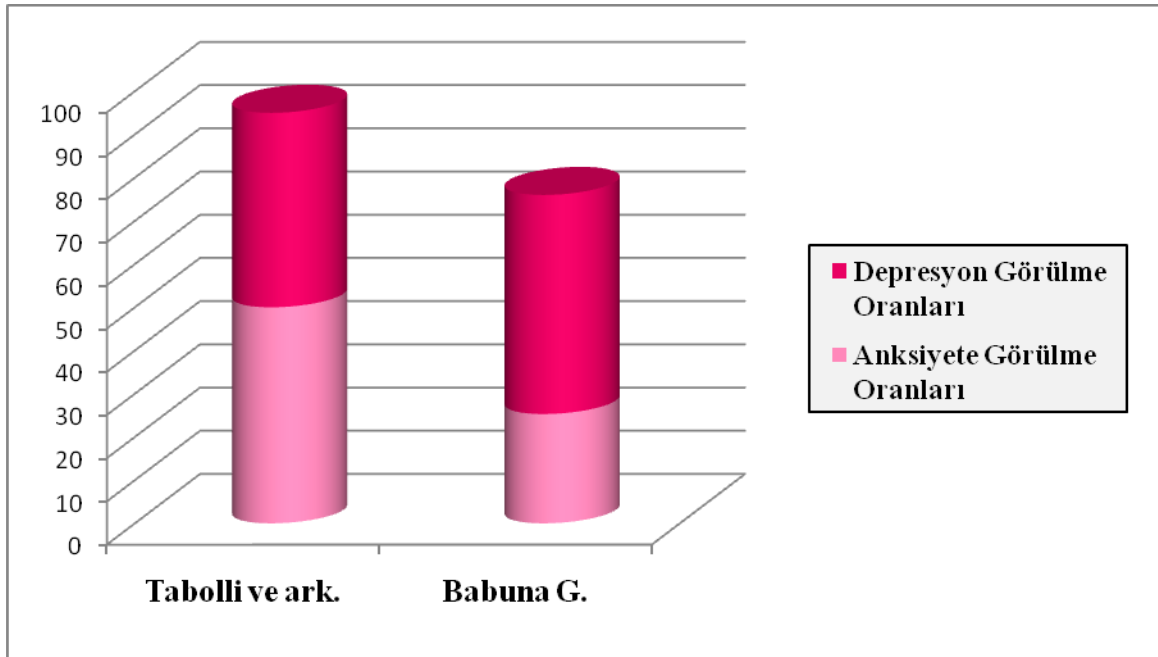
Literatürde pemfigusun yaşam kalitesi ile birlikte duygu durumu üzerine olan etkisini de, bizim çalışmamıza benzer şekilde birlikte değerlendiren iki çalışma daha mevcuttu (22, 23). Her iki çalışma da İtalya’da yapılmış olup kontrol grubundan yoksundu ve bizim çalışmamızda kullandığımız HADÖ’nden farklı ölçekler kullanmışlardı. *Tabolli ve ark.*

“Institute for Personality and Ability Testing Anxiety Scale Questionnaire and Clinical Depression Questionnaire”; Paradisi ve ark. ise “Genel Sağlık Anketi (GSA), General Health Questionnaire” (GHQ) kullanmayı tercih etmişlerdi (22, 23). GSA, depresyon ve anksiyete görülme oranlarını HADÖ’nde olduğu gibi ayrı ayrı değil de birlikte değerlendiren bir ölçek olduğu için, Picardi ve ark.’nın çalışmasında anksiyete ve depresyon görülme oranları “psikiyatrik komorbidite (anksiyete ve/veya depresyon) görülme oranları” şeklinde birlikte verilmişti (23).

Çalışmamızda anksiyete görülen 19 hastamızın tümünde, tabloya depresyon da eşlik ediyordu; bu bulgumuz anksiyetenin genellikle yalnız seyretmediği, depresyonla birlikte görüldüğü yönündeki literatür bulgularıyla uyum göstermekteydi (200, 201). Depresyon görülen 38 hastamızın yarısında tabloya sadece depresyon hakimdi. Böylece hasta grubumuzda psikiyatrik komorbidite görülme oranı %50.7 (n=38) olarak belirlendi.

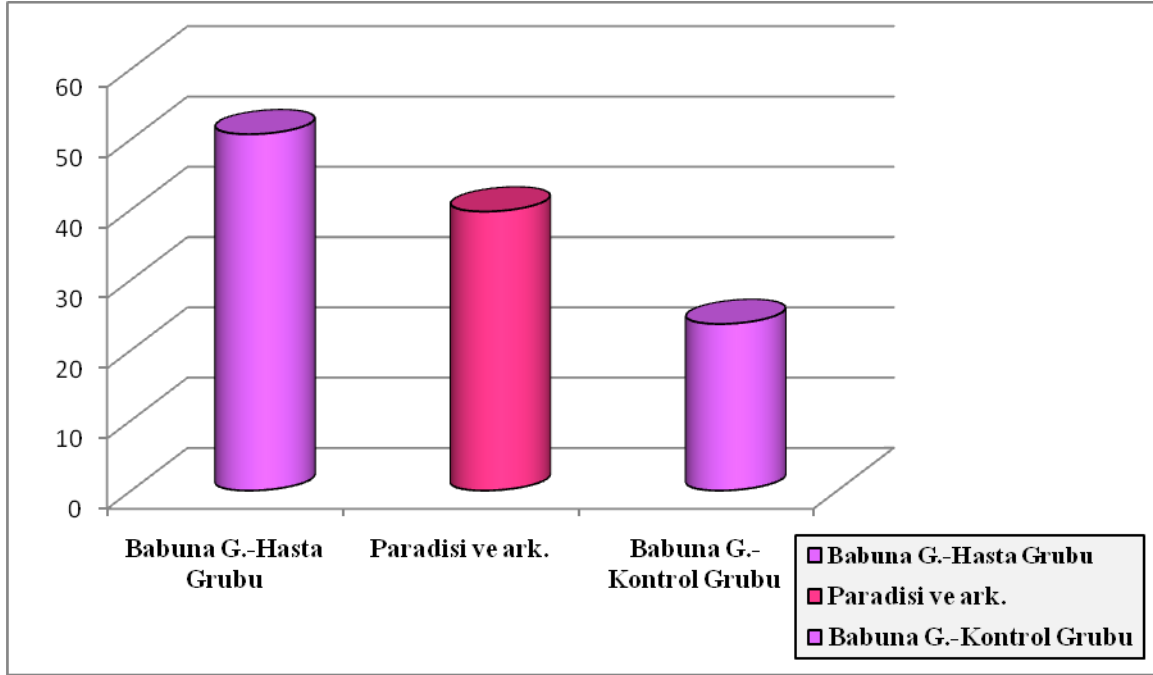
Literatürdeki çalışmalara bakıldığında Tabolli ve ark.’nın çalışmasına katılan 58 hastadan sadece 45’inin verileri değerlendirilmiş ve hastalarının %50’sinde anksiyete, %45’inde ise depresyon saptanmış; genel olarak psikiyatrik komorbidite görülme oranı belirtilmemişti (22). Hasta sayısının çok az olması yanında, hastaya ve hastalığa ait faktörler ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmemesi, bu çalışmanın dezavantajlarıydı. Verilerimizin, Tabolli ve ark.’nın verileri ile karşılaştırılması Şekil 33’te verilmiştir.

Şekil 33. Pemfiguslu Hastalarda Anksiyete ve Depresyon Görülme Oranları



Paradisi ve ark. 126 pemfigus hastasında yaptıkları çalışmada GSA-12 anketi kullanmışlar ve ≥ 4 puan alan hastaların depresyon ve/veya anksiyete gibi psikotik olmayan psikiyatrik bir komorbiditeye sahip olduğunu belirtmişlerdi. Genel olarak psikiyatrik komorbidite (anksiyete ve/veya depresyon) görülme oranı, bizim çalışmamızda %50.7 (38/75) iken, *Paradisi ve ark.* 'nın çalışmasında %39.7 olarak bulunmuştu (23) (Şekil 34).

Şekil 34. Pemfiguslu Hastalarda Anksiyete ve/veya Depresyon Görülme Oranları



Çalışmamızda klinik şiddeti PGA (Hekimin Global Değerlendirmesi, 0-4) ≤ 1 bulunanların oranı %72 iken (n=54/75); *Paradisi ve ark.* 'nın çalışmasında bu oran %81.7 (n=101/126) olarak saptanmıştı (23). Bu durum *Paradisi ve ark.* 'nın çalışmasında bizimkinden daha düşük anksiyete ve depresyon oranlarına rastlanmasının bir nedeni olabilirdi. Bir diğer olasılık olarak, İtalyan ve Türk toplumları arasındaki sosyokültürel ve toplumsal değişkenlerin de bu durumda rol oynamış olabileceği düşünüldü; ancak veri yetersizliğinden ötürü kesin bir yorum yapılamadı.

Hastalara ait demografik ve sosyokültürel özellikler açısından bakıldığında anksiyete ve depresyon görülme oranı yaşı >50 olanlarda, kadınlarda, evlilerde, çalışmayanlarda ve ortaokul/lise mezunu olanlarda daha yüksek olarak saptandı. Sigara alışkanlığı açısından bakıldığında sigara kullananların anksiyete oranları, kullanmayanların oranlarından daha yüksek olarak saptanırken; sigara kullanan ve kullanmayan hastaların depresyon puanları birbirine benzer değerlerde bulundu. Saptanan bu farklılıklar hastaların yaşına, cinsiyetine,

medeni haline, eğitim düzeyine ve sigara alışkanlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermezken ($p>0.05$); iş durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmayan hastaların anksiyete puanları “ $p<0.05$ ” düzeyinde; depresyon puanları ise “ $p<0.01$ ” düzeyinde, çalışan hastaların anksiyete ve depresyon puanlarından anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. Öte yandan çalışmamızın kontrol grubunda, çalışanların anksiyete ve depresyon puanları, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ($p>0.05$), çalışmayanların puanlarından daha yüksek olarak saptandı. Aslında çalışma hayatının getirdiği stres, sorumluluklar, baskı ve yorucu tempo düşünüldüğünde bu beklenen bir bulguydu. Hasta ve kontrol grubumuzun arasındaki bu farklılığın nedeni olarak, çalışıyor olmanın bireye sağladığı özgüven, sosyal çevre, maddi güç ve kazandırdığı yeni kimliğin, kişinin tamamen hastalığına odaklanmasını azaltarak; hastalığın yol açtığı psikolojik sorunları hafifletiyor olabileceği düşünülse de, daha ileri bir yorum yapılamadı.

Picardi ve ark. 'nın çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde, depresyon ve/veya anksiyete görülme oranı kadın hastalarda daha yüksekti; ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştı ($p>0.05$). Hasta yaşı >50 yaş ve ≤ 50 yaş olanların depresyon ve/veya anksiyete görülme oranları ise hemen hemen aynıydı; öte yandan bizim çalışmamızda araştırılan diğer sosyokültürel parametrelere, *Paradisi ve ark. 'nın* çalışmasında değinilmemişti (23). Bulgularımızı toparlayacak olursak, depresyon ve anksiyetenin genel olarak kadın ve çalışmayan hastalarda daha yüksek görüldüğünü söyleyebiliriz. Bu bulgumuz, yaşam kalitesinin bu hastalarda daha düşük olduğu yönündeki bulgularımızla da örtüşmektedir. Türk toplumunda, kadınların büyük oranda ilkokul mezunu ve ev hanımı olduğu göz önüne alınacak olursa, bu bulgumuz daha da önem kazanmaktadır.

Hastalığa bağlı faktörler açısından anksiyete ve depresyon görülme puanlarına bakıldığında en yüksek değerler, PV'li, hastalık süresi ≤ 2 yıl olan, birden fazla komorbiditesi bulunan, klinik olarak sadece kutanöz tutulum görülen ve hastalığı hem klinik (aktif hastalık ve $PGA>1$) hem immunolojik (İİF titrasyonu $>1/40$) hem de terapötik (>10 mg/gün KS) açıdan aktif durumda olan hastalarda saptandı. Saptanan bu yükseklikler hem anksiyete hem de depresyon puanları için pemfigusun alt tipi (PV) ve eşlik eden komorbidite sayısı (>1) açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.059$). Öte yandan, pemfigusun klinik, immunolojik ve terapötik şiddeti açısından görülen farklılıklar sadece depresyon puanları için istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Depresyon ve anksiyete puanlarının (oranlarının) hastalığa bağlı parametreler açısından genel olarak beklenen sonuçları verdiği görüldü. Ancak beklenilenin aksine, klinik olarak sadece deri tutulumu görülen hastaların depresyon oranlarının (%100), mukukutanöz tutulumu olanlardan daha yüksek (%66.7) saptanması

ilginç bir bulguydu. Her ne kadar çalışmamız sırasında sadece kutanöz tutulumun görüldüğü hasta sayısı az olsa da (n=5); yine de bu bulguların psikolojik iyilik hali açısından derinin sağlıklı ve normal olmasının hastalar için önemini bir kez daha ortaya koyduğunu düşünmekteyiz.

Picardi ve ark.,’nın çalışmasında da, bizim bulgularımıza benzer şekilde hastalığı klinik açıdan şiddetli seyredenlerin depresyon ve/veya anksiyete görülme riski daha yüksek bulunmuştu. Ancak bizimkinden farklı olarak, PF’lu hastaların (n=10) puanlarının PV’li hastalardan (n=112) daha yüksek olduğu saptanmıştı. *Picardi ve ark.*’nın çalışmasında, pemfigusun klinik tipine göre bir değerlendirme yapılmamasına rağmen; sadece deri tutulumuyla seyrederek PV’ten daha hafif bir prognoz gösteren PF’lu hastalarda depresyon ve/veya anksiyete gelişme riskinin PV’li hastalardan daha yüksek bulunması, bizim sadece kutanöz tutulumu olanlarda saptadığımız sonuca benzerlik göstermekteydi.

Çalışmamızın sonuçları, kronik bir deri hastalığı olan pemfigusun etkilenen hastalar için önemli bir psikiyatrik morbidite nedeni olduğunu ortaya koymuştur. Pemfigusta depresyon ve anksiyete gelişimi için kadın ve çalışmıyor olmak önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, depresyon ve anksiyete görülme oranları hastalığın klinik, immunolojik ve terapötik şiddeti ile korele bulunmuştur. Öte yandan çalışmamız, deri tutulumu mevcudiyetinin pemfiguslu hastaların psikolojik iyilik hali için önemli bir belirleyici faktör olduğunu düşündürmektedir.

7.4. DYKİ, KF-36 ve HADÖ ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN TARTIŞILMASI

Dermatolojik hastalıkların yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde, hastalığın dermatolojik boyutları yanında genel sağlık üzerine olan etkilerinin de değerlendirilebilmesi için “genel sağlığa özgü ölçekler” ile "dermatolojiye özgü ölçekler" in birlikte kullanılması önerilmiştir (5, 7, 188). Bu öneri doğrultusunda çalışmamızda, pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisi değerlendirilirken KF-36 ve DYKİ ölçekleri birlikte kullanılmıştır. Her iki ölçeğin puanları arasındaki istatistiksel ilişkiler incelendiğinde DYKİ total puanları ile KF-36 ölçeğinin 8 alt boyutunun ve 2 özet ölçeğinin puanları arasında negatif yönde anlamlı ilişkiler saptanmıştır ($p<0.05$). “Negatif yönde anlamlı ilişki”, DYKİ puanlarındaki artışa istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bir şekilde, KF-36 ölçeğinin alt boyutlarının puanlarında azalış görüldüğünü ifade etmektedir. Diğer bir deyişle puanlama sistemlerinin ters olması nedeniyle, KF-36’da düşük puanlar, DYKİ’nde ise yüksek puanlar yaşam kalitesindeki azalmayı göstermekte olup; iki ölçeğin vardığı sonuçlar birbirleriyle

korelasyon göstermektedir. Böylece, pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesinde KF-36 ve DYKİ ölçeklerinin birlikte kullanılmasının etkin ve güvenilir olduğu, istatistiksel yönden de kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda, pemfiguslu hastalarda görülen anksiyete ve depresyon oranlarını değerlendirmek amacıyla, HADÖ'ni kullanmayı tercih ettik. HADÖ ile DYKİ arasındaki istatistiksel ilişkiler değerlendirildiğinde DYKİ total puanları ile HADÖ puanları arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler saptanmıştır ($p<0.05$). “Pozitif yönde anlamlı ilişki”, her iki ölçeğin puanlarında birbirleriyle istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bir artış olduğunu ifade etmektedir. Buna benzer şekilde, HAD-A ve HAD-D ölçeği puanları ile KF-36 ölçeğinin 8 alt boyutunun ve 2 özet ölçeğinin puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişkiler saptanmıştır ($p<0.05$). “Negatif yönde anlamlı ilişki”, HAD-A ve HAD-D puanlarıdaki artışa istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bir şekilde, KF-36 ölçeğinin alt boyutlarının puanlarında azalış görüldüğünü ifade etmektedir. Bir başka deyişle, HADÖ'nde saptanan puanlar yükseldikçe KF-36'nın puanları azalmakta, DYKİ'nin puanları ise artış göstermektedir. Bu sonuç, anksiyete ve depresyon bulunan hastalarda yaşam kalitesinin de orantılı bir şekilde azaldığını temsil etmekte olup; kronik deri hastalıklarına eşlik eden psikiyatrik komorbiditelerin hastaların yaşam kalitesini daha da düşürdüğü yönündeki literatür verileri ile uyum göstermektedir (1, 3, 207-214).

Tüm bu veriler ışığında, pemfigusun yaşam kalitesi ve duygu durumu üzerine olan etkisinin araştırılmasında KF-36, DYKİ ve HADÖ ölçeklerinin birlikte kullanılması etkin, güvenilir ve tutarlı bulunmuştur.

7.5. SON SÖZ

“Much of the treatment of pemphigus is art rather than science”

Byrstin JC., 2002 (20)

Gerçekten de dermatologların bir sanatçı hassasiyeti ve bakış açısıyla hastalarına yaklaşıp, onları sadece dermatolojik açıdan, klasik olarak siyah-beyaz renklerde değil; aynı zamanda yaşam kalitesi ve duygu durumu boyutlarındaki tüm ara renkleriyle de resmetmeleri, günümüzde artık kaçınılmaz bir gereklilik halini almıştır. Bu hasta resimleri ne kadar çok boyutlu ve ne kadar çok renkli olursa, hekimler için hastalarını anlayarak onlarla empati kurmak da, o denli kolay olacaktır. Pemfigusta en doğru, en kapsamlı ve en tatmin edici tedavi stratejilerini geliştirerek, hastaları sadece hayatta kalan ve yaşamını sürdüren değil; aynı zamanda yaşamdan zevk alan ve yüzü gülen sağlıklı bireyler haline de getirmek, ancak bu şekilde mümkündür. Unutulmamalıdır ki, Romalı şair ve yazar *Marcus Valerius Martialis*'in günümüzden yüzyıllarca önce ifade ettiği gibi, “yaşam sadece yaşıyor olmak değil, sağlıklı yaşıyor olmak demektir - *vita non est vivere sed valere vita est*”.

8. SONUÇLAR

1. Pemfigus, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik otoimmün bir büllü hastalıktır.
2. DYKİ ile değerlendirilen dermatolojik yaşam kalitesinde pemfiguslu hastalara en fazla rahatsızlık veren faktörün, hastalığın yol açtığı kaşıntı, ağrı, acı ve yanma gibi deri semptomları olduğu bulunmuştur.
3. DYKİ ile değerlendirilen dermatolojik yaşam kalitesinde pemfiguslu hastaların en fazla etkilendiği yaşam alanının iş/çalışma hayatı olduğu saptanmıştır.
4. DYKİ puanlarına göre pemfigusun, hastaların giyim şekli, spor faaliyetleri ve cinsel yaşamları üzerine olan etkisi oldukça düşük bulunmuştur.
5. Çalışmamızda KF-36'nın 8 alt boyutu ve 2 özet skalası kullanılarak değerlendirilen genel yaşam kalitesi pemfiguslu hastalarda, sosyodemografik açıdan benzer özellikler taşıyan sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0.01$) düşük saptanmıştır.
6. Pemfigusun, genel yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkisinin bütün genel sağlık boyutlarını (fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, fiziksel komponent skoru/FKS ve mental komponent skoru/MKS) kapsadığı görülmüştür.
7. Çalışmamızın hasta ve kontrol grupları arasında KF-36'nın 8 alt boyutunun puanları karşılaştırıldığında, en büyük farklılıkların fiziksel ve emosyonel rol güçlüğü boyutlarında görüldüğü saptanmıştır. Bu bulgu pemfiguslu hastaların, fiziksel ve ruhsal sağlık sorunlarından ötürü günlük aktivitelerini yapmakta zorluk yaşadıklarını ifade etmektedir.
8. Pemfigus, kadın hastaların dermatolojik ve genel yaşam kalitesini, erkek hastalara göre daha olumsuz yönde etkilemektedir.
9. Pemfigus, 50 yaşın üzerindeki hastaların genel yaşam kalitesini, 50 yaşın altındaki hastalardan daha fazla düşürmektedir.

10. Evli katılımcıların KF-36 puanları, hem hasta hem de kontrol grubunda bekarlardan daha düşük olarak saptanmıştır. Bu bulgu, bekar ve yalnız yaşayan hastalarda yaşam kalitesinin daha düşük olarak saptandığı yabancı literatür verileri ile çelişkili olup; yaşam kalitesi üzerine etkisi olan toplumsal bir değişken olarak kabul edilmiştir.
11. Pemfigus, eğitim düzeyi düşük hastaların genel yaşam kalitesini, eğitim düzeyi yüksek olanlara göre daha fazla etkilemektedir.
12. İşsiz veya ev hanımı olmanın pemfiguslu hastalarda hem dermatolojik hem de genel yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu saptanmıştır.
13. Sigara kullanan hastaların KF-36 puanları sigara kullanmayan hastalardan daha düşük olarak saptanmış olsa da, bu düşüklüklerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p<0.05$). Yine de bu bulgunun sigaranın içerdiği nikotinin pemfigustaki olumlu etkisini destekler nitelikte olabileceği düşünülmüştür.
14. Çalışmamızda en düşük yaşam kalitesine PV'li hastalarda rastlanmış olsa da, diğer pemfigus alt tiplerine sahip hasta sayımızın çok az olması ($n=9$) nedeniyle, bu konuda objektif bir yorum yapmak doğru bulunmamıştır.
15. Hastalık süresi kısa olanların yaşam kalitesinin daha fazla etkilendiği; ancak hastalık süresinin uzamasıyla genel sağlık algısının bozulduğu görülmüştür.
16. Sadece deri tutulumu görülen hastaların dermatolojik ve genel yaşam kalitesi, mukokutanöz ve sadece mukozal tutulum görülenlerden daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, deri tutulumu mevcudiyetinin pemfiguslu hastaların yaşam kalitesini etkileyen en önemli klinik faktör olduğunu düşündürmüştür.
17. Çalışmamızda pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin hastalığın klinik, immunolojik ve terapötik şiddeti ile paralellik gösterdiği görülmüştür. Pemfigusu aktif (yeni başlangıç/aktivasyon) dönemde ve PGA şiddeti >1 olan, İİF ile serumda dolaşan otoantikor titrasyonu $>1/40$ saptanan ve $>10\text{mg/gün}$ KS kullanan hastaların hem genel hem de dermatolojik yaşam kalitesi daha düşük olarak saptanmıştır.
18. Pemfigusa eşlik eden komorbiditeler, dermatolojik yaşam kalitesinden ziyade genel yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve komorbidite sayısı arttıkça, özellikle fiziksel ve duygusal sağlık problemlerinden ötürü günlük aktiviteleri yapmakta güçlük ve ruhsal sorunlar ortaya çıkmaktadır.

19. Yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik bir deri hastalığı olan pemfigusa sıklıkla eşlik eden psikiyatrik komorbiditeler arasında anksiyete ve depresyon yer almaktadır.
20. Çalışmamıza katılan 75 hastanın ve 76 sağlıklı gönüllünün HADÖ puanları karşılaştırıldığında anksiyete görülme oranı, hasta grubunda %25.3 (n=19/75), kontrol grubunda %5.3 (n=4/76); depresyon görülme oranı ise hasta grubunda %50.7 (38/75), kontrol grubunda %22.4 (17/76) olarak saptanmıştır. Hasta grubunun hem anksiyete hem de depresyon puanlarında saptanan bu yükseklikler istatistiksel olarak ileri derecede ($p=0.001$) anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).
21. Çalışmamızda anksiyete görülen 19 hastanın tümüne depresyonun da eşlik etmesi, anksiyetenin genellikle depresyonla birlikte görüldüğü yönündeki literatür bulgularıyla uyum göstermektedir.
22. Çalışmamızın hasta grubunda psikiyatrik komorbidite (anksiyete ve/veya depresyon) görülme oranı %50.7 (n=38/75) olarak belirlenmiştir.
23. Çalışmamızda, pemfigusta depresyon ve anksiyete gelişimi için “kadın ve çalışmıyor olmak” önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur.
24. Pemfiguslu hastalarda anksiyete ve depresyon görülme oranları, yaşı >50 olanlarda, evlilerde ve ortaokul/lise mezunu olanlarda daha yüksek olarak saptanmış olsa da; bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).
25. Anksiyete ve depresyon görülme oranları hastalık süresi ≤ 2 yıl olan ve >1 komorbiditesi bulunan PV’li hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$).
26. Pemfiguslu hastalarda depresyon ve anksiyete görülme oranları hastalığın klinik (aktif hastalık ve PGA>1), immunolojik (İİF titrasyonu >1/40) ve terapötik (>10mg/gün KS) şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).
27. Çalışmamızda klinik olarak sadece deri tutulumu görülen hastaların depresyon oranları (%100), mukukutanöz tutulumu olanlardan daha yüksek (%66.7) saptanmıştır. Bu bulgu, deri tutulumu mevcudiyetinin pemfiguslu hastaların psikolojik durumu için önemli bir belirleyici faktör olduğunu düşündürmüştür.
28. DYKİ total puanları ile KF-36 ölçeğinin 8 alt boyutunun ve 2 özet ölçeğinin puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişkiler saptanmıştır ($p<0.05$).

- 29.** Pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesinde KF-36 ve DYKİ ölçeklerinin birlikte kullanılması istatistiksel açıdan etkin, güvenilir ve tutarlı bulunmuştur.
- 30.** İstatistiksel olarak HADÖ puanları ile DYKİ total puanları arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler ($p<0.05$); KF-36 ölçeğinin (8 alt boyutunun ve 2 özet ölçeğinin) puanları arasında ise negatif yönde anlamlı ilişkiler saptanmıştır ($p<0.05$).
- 31.** Psikiyatrik komorbidite (anksiyete ve/veya depresyon) varlığının, pemfiguslu hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu görülmüştür.
- 32.** Pemfigusun yaşam kalitesi ve duygu durumu üzerine olan etkisinin araştırılmasında KF-36, DYKİ ve HADÖ ölçeklerinin birlikte kullanılması etkin, güvenilir ve tutarlı bulunmuştur.

9. KAYNAKLAR

- 1) Potocka A, Turczyn-Jablońska K, Merecz D. Psychological correlates of quality of life in dermatology patients: the role of mental health and self-acceptance. *Acta Dermatoven APA* 2009; 18: 53-62.
- 2) Aktan S, Özmen E, Sanli B. Psychiatric disorders in patients attending a dermatology outpatient clinic. *Dermatology* 1998; 197: 230-4.
- 3) Aslam R, Qadir A, Asad F. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2007; 17: 235-23.
- 4) Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, van Agt HM, Bijl RV, de Boer JB, Foets M, Hoeymans N, Jacobs AE, Kempen GI, Miedema HS, Tijhuis MA, de Haes HC. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 895-907.
- 5) Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide yaşam kalitesi. *Türkderm* 2003; 37: 16-23.
- 6) Başaran S, Rengin G, Sarpel T. Yaşam Kalitesi ve Sağlık Sonuçlarını Değerlendirme Ölçütleri. *Romatizma* 2005; 20: 55-63.
- 7) Köse O, Gür AR. Dermatolojide Yaşam Kalitesi ve Ölçümü. *T Klin Dermatoloji* 2000; 10: 270-4.
- 8) Finlay AY. Quality of Life Assessments in Dermatology. *Sem Cut Med Surg* 1998; 17: 91-6.
- 9) Finlay AY. Quality of Life Indices. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 143-8.
- 10) Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-6.
- 11) Abeni D, Picardi A, Pasquini P, Melchi CF, Chren MM. Further Evidence of the Validity and Reliability of the Skindex-29: An Italian Study on 2,242 Dermatological Outpatients. *Dermatology* 2002; 204: 43-9.
- 12) Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement Properties of Skindex-16: A Brief Quality-of-life Measure for Patients with Skin Diseases. *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 105-10.

- 13) Picardi A, Abeni D, Pasquini P. Assessing Psychological Distress in Patients with Skin Diseases: Reliability, Validity and Factor Structure of the GHQ-12. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 410-7.
- 14) Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005; 366: 61-73.
- 15) Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1478-96.
- 16) Amagai M: Pemphigus. *Dermatology*. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mancini AJ, Mascaro JM, Salasche SJ, Saurat JH, Stingl G. 1st edition. Spain, Mosby Elsevier Limited, 2003; 449-62.
- 17) Odom RB, James WD, Berger TG: *Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology*. 9th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; 574-605.
- 18) Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2nd edition. Mühlin, Springer, 2000; 649-95.
- 19) Stanley JR: Pemphigus. *Dermatology in General medicine*. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katsz SI, Fitzpatrick TB. 5th edition. New York, Mc Graw Hill Co, 1999; 447-474.
- 20) Bystryn JC. How should pemphigus be treated? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 562-3.
- 21) Terrab Z, Benchikhi H, Maaroufi A, Hassoune S, Amine M, Lakhdar H. Quality of life and pemphigus. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 321-8.
- 22) Tabolli S, Mozzetta A, Antinone V, Alfani S, Cianchini G, Abeni D. The health impact of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus assessed using the Medical Outcomes Study 36-item short form health survey questionnaire. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1029-34.
- 23) Paradisi A, Sampogna F, Di Pietro C, Cianchini G, Didona B, Ferri R, Abeni D, Tabolli S. Quality-of-life assessment in patients with pemphigus using a minimum set of evaluation tools. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 261-9.

- 24) Mayrshofer F, Hertl M, Sinkgraven R, Sticherling M, Pfeiffer C, Zillikens D, Messer G, Rzany für die Deutsche BSD-Studiengruppe B. Significant decrease in quality of life in patients with pemphigus vulgaris: Results from the German Bullous Skin Disease (BSD) Study Group. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 431-5.
- 25) Wu H, Schapiro B, Harrist TJ: Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. *Lever's histopathology of the skin*. Eds. Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Elder DE. 9th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Publishing, 2005; 252-262.
- 26) Beutner E, Jordon R. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescence staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 117: 505–10.
- 27) Schiltz JR, Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from Pemphigus serum. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 254–60.
- 28) Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 1189-96.
- 29) Stanley JR, Yaar M, Hawley-Nelson P, Katz SI. Pemphigus Antibodies Identify a Cell Surface Glycoprotein Synthesized by Human and Mouse Keratinocytes. *J Clin Invest* 1982; 70: 281-8.
- 30) Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991; 67: 869-77.
- 31) Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, Shimizu N, Nishikawa T. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigenspecific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997; 159: 2010-7.
- 32) Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 649-70.
- 33) Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 491-6.

- 34) Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Bröcker EB, et al. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 68-71.
- 35) Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974; 38: 382-7.
- 36) Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 1998; 37: 197-200.
- 37) Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 302-5.
- 38) Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjeiva J et al. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). *Int J Dermatol* 2000; 39: 104-8.
- 39) Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, et al. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2001; 40: 570-2.
- 40) Karıncaoğlu Y. Pemfigus: Epidemiyoloji ve Patogenez. *Türkderm* 2008; 42: 1-4.
- 41) Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, et al. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1035-7.
- 42) Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu H.R, Alpsoy E. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 223-8.
- 43) Turgutalp SÇ, Harman M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran pemfiguslu hastaların klinik özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34: 116-9.
- 44) Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Dvorak R. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol* 1999; 38: 351-6.
- 45) Morini JP, Jomaa B, Gorgi Y, Saguem MH, Nouria R, Roujeau JC, Revuz J. Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol* 1993; 129: 69-73.

- 46) Mahe A, Flageul B, Cisse I, Kéïta S, et al. Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol* 1996; 134: 114-9.
- 47) Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol* 2001; 40: 115-9.
- 48) Warren SJ, Lin MS, Giudice GJ, Hoffmann RG, Hans-Filho G, Aoki V, Rivitti EA, Santos V, Diaz LA. The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research, *N Engl J Med* 2000; 343: 23-30.
- 49) Yazganoğlu K.D, Baykal C, Küçükoğlu R. Childhood pemphigus vulgaris: five cases in 16 years. *J Dermatol* 2006; 33: 846-9.
- 50) Ribeiro AM, Alvarez RR, Friedman H, Campbell I. The profile of fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus) at the University Hospital of Brasilia-Brazil. Epidemiological and clinical considerations. *Int J Dermatol* 2005, 44: 293-8 32.
- 51) Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, Almeida FA, Castro RM, Macca ML, Lavrado C, Filho GH, Borges B, Chaul A, Minelli L, Empinotti JC, Friedman H, Campbell I, Labib RS, Anhalt GJ. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989; 2: 4-12.
- 52) Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 2005; 435: 590-97.
- 53) Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A379-82.
- 54) Kavala M, Can B, Diler S, Oğuz F, Önal E, Kocatürk E. Pemfigus hastalarında ve sağlıklı yakınlarında HLA antijenlerinin değerlendirilmesi. *Türkderm* 2007; 41: 86-9.
- 55) Ahmed A.R, Yunis EJ, Khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z, Alper CA. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7658-62.
- 56) Niizeki H, Inoko H, Mizuki N, Inamoto N, Watababe K, Hashimoto T, Nishikawa T. HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 genotyping in Japanese pemphigus vulgaris patients by the PCR-RFLP method. *Tissue Antigens* 1994; 44: 248-51.

- 57) Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, Notani G, Awdeh Z, Alper CA, Yunis EJ. Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5056-60.
- 58) Ahmed AR, Park MS, Tiwari JL, Terasaki PI. Association of DR4 with pemphigus. *Exp Clin Immunogenet* 1987; 4: 8-16.
- 59) Delgado JC, Yunis DE, Bozón MV, Salazar M, Deulofeut R, Turbay D, Mehra NK, Pasricha JS, Raval RS, Patel H, Shah BK, Bhol K, Alper CA, Ahmed AR, Yunis EJ. MHC class II alleles and haplotypes in patients with pemphigus vulgaris from India. *Tissue Antigens* 1996; 48: 668-72.
- 60) Azizlerli G, Sarıca R, Özkaya E, Sönmez G. Pemfigus Vulgaris ile HLA Doku Grupları Arasındaki İlişkiler. *Deri Hast Frengi Arş* 1993; 27: 27-9.
- 61) Petzl-Erler ML, Santamaria J. Are HLA class II genes controlling susceptibility and resistance to Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Tissue Antigens* 1989; 33: 408-14.
- 62) Moraes JR, Moraes ME, Fernandez-Vina M, Diaz L.A, Friedman H, Campbell IT, Alvarez RR, Sampaio SA, Rivitti EA, Stastny P. HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil. *Immunogenetics* 1991; 33: 388-91.
- 63) Valikhani M, Kavusi S, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M, Barzegari M, Ghiasi M, Abedini R. Pemphigus and associated enviromental factors a case control study. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 256-60.
- 64) Sagi L, Sherer Y, Trau H, Shoenfeld Y. Pemphigus and infectious agents. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 33-5.
- 65) Akçam FZ. HLA Sistemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005, 25: 829-834.
- 66) Karıncaoğlu Y. Pemfigus: Epidemiyoloji ve Patogenez. *Türkderm* 2008; 42: 1-4.
- 67) Delgado JC, Hameed A, Yunis JJ, Bhol K, Rojas AI, Rehman SB, Khan AA, Ahmad M, Alper CA, Ahmed AR, Yunis EJ. Pemphigus Vulgaris Autoantibody Response is Linked to HLA-DQB10503 in Pakistani Patients. *Hum Immunol* 1997; 57: 110-9.

- 68) Ahmed AR, Mohimen A, Yunis A. Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med* 1993; 177: 419-24.
- 69) Brenner S, Dorfman B, Himelfarb M. Familial pemphigus vulgaris. *Dermatologica*. 1985; 171: 38-40.
- 70) Graham-Brown RA, Lister DM. Pemphigus in an Indian mother and daughter. *Br J Dermatol* 1987; 116: 253-8.
- 71) Laskaris G, Sklavounou A, Stavrou A, Stavropoulou K. Familial pemphigus vulgaris with oral manifestations affecting two Greek families. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 49-53.
- 72) Brenner S, Hodak E, Dascalu D, Lurie R, Wolf R. A possible case of drug induced familial pemphigus. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 357-8.
- 73) Katzenelson V, David M, Zamir R, Mellibovsky J, Idises C, Sandbank M. Familial pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1990; 181: 48-50.
- 74) Starzycki Z, Chorzelski TP, Jablonska S. Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter. *Int J Dermatol* 1998; 37: 211-4.
- 75) Bordel-Gómez MT, Sánchez-Estella J, Yuste-Chaves M, Santos-Durán JC, Alonso-San Pablo MT. Familial pemphigus vulgaris: immunogenetic study of HLA class II Antigens. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 509-13.
- 76) Reohr PB, Mangklabruks A, Janiga AM, DeGroot LJ, Benjasuratwong Y, Soltani K. Pemphigus vulgaris in siblings: HLA-DR4 and HLA-DQw3 and susceptibility to Pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 189-93.
- 77) Matzner Y., Erlich H.A., Brautbar C., Sanilevitch A., Landau M., Brenner S., Friedmann A. Identical HLA class II alleles predispose to drug-triggered and idiopathic pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 12-4.
- 78) Lin M.S, Fu C.L, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti E.A, Moraes JR, Moraes ME, Lazaro AM, Giudice GJ, Stastny P, Diaz LA. Desmoglein-1-specific T lymphocytes from patients with endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Clin Invest* 2000; 105: 207-13.

- 79) Ruocco E, Aurilia A, Ruocco V. Precautions and suggestions for pemphigus Patients. *Dermatology* 2001; 203: 201-7.
- 80) Ruocco V, Ruocco E. Pemphigus and enviromental factors. *Gital Dermatol Venereol* 2003; 138: 299-309.
- 81) Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998; 16: 393-7.
- 82) Goldberg I, Sasson A, Gat A, Srebrnik A, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by glibenclamide and cilazapril. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13: 153-5.
- 83) Goldberg I, Ingher A, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by rifampin and emotional stress. *Skinmed.* 2004; 3: 294.
- 84) Lam S, Stone MS, Goeken JA, Massicotte SJ, Smith AC, Folberg R, Krachmer JH. Paraneoplastic pemphigus, cicatricial conjunctivitis, and acanthosis nigricans with pachydermatoglyphy in a patient with bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 1992; 99: 108-13.
- 85) Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatol Clin* 1993; 11: 473-81.
- 86) Yokokura H, Demitsu T, Kakurai M, Umemoto N, Azuma R, Yamada T, Suzuki M, Jimbu Y, Yoneda K, Ishii N, Hashimoto T. Paraneoplastic pemphigus mimicking erosive mucosal lichen planus associated with primary hepatocellular carcinoma. *J Dermatol* 2006; 33: 842-5.
- 87) Menenakos C, Braumann C, Hartmann J, Jacobi CA. Retroperitoneal Castleman's tumor and paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of the Literature. *World J Surg Oncol* 2007; 28: 545.
- 88) Brenner S, Tur E, Shapiro J, Ruocco V, D'Avino M, Ruocco E, Tsankov N, Vassileva S, Drenovska K, Brezoev P, Barnadas MA, Gonzalez MJ, Anhalt G, Nousari H, Ramos-e-Silva M, Pinto KT, Miranda MF. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 2001; 40: 562-9.
- 89) Kaufman AJ, Ahmed AR, Kaplan RP. Pemphigus, myasthenia gravis, and Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1998; 19: 414-8.

- 90) Okano M, Takijiri C, Aoki T, Wada Y, Hayashi A, Fuke Y, Nakayama M. Pemphigus vulgaris associated with pregnancy. A case report from Japan. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 517-9.
- 91) Muhammad JK, Lewis MA, Crean SJ. Oral pemphigus vulgaris occurring during pregnancy. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 21-4.
- 92) Memar OM, Rady PL, Goldblum RM, Yen A, Tying SK. Human herpesvirus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1247-51.
- 93) Tufano MA, Baroni A, Buommino E, Ruocco E, Lombardi ML, Ruocco V. Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1033-9.
- 94) Izu K, Yamamoto O, Masuyuki K, Asahi M, Komai R, Yasumoto S, Hashimoto T. A case of pemphigus foliaceus associated with bullous impetigo successfully treated with tetracycline and nicotinamide. *J UOEH* 2001; 23: 59-67.
- 95) Wohl Y, Brenner S. Pemphigus in Israel--an epidemiologic analysis of cases in search of risk factors. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 410-2.
- 96) Ruocco V, Pisani M. Induced pemphigus, *Arch Dermatol Res* 1982; 274: 123-40.
- 97) Brenner S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatology* 1994; 189: 337-9.
- 98) Tamir A, Ophir J, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress [letter]. *Dermatology* 1994; 189: 210.
- 99) Cremniter D, Baudin M, Roujeau JC, Prost C, Consoli SG, Frances C et al. Stressful life events as potential triggers of pemphigus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1486-7.
- 100) Morell-Dubois S, Carpentier O, Cottencin O, Queyrel V, Hachulla E, Hatron P-Y, Delaporte E. Stressful Life Events and Pemphigus. *Dermatology* 2008; 216: 104-8.
- 101) Küçüköğlu R, Babuna G. Pemfigus-Etyolojisi, Pemfigus Vulgaris, Pemfigus Vegetans, Paraneoplastik Pemfigus: Klinik ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special topics* 2008; 1: 16-24.
- 102) Hu CH, Michel B, Schiltz JR. Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody. An ultrastructural study. *Am J Pathol* Feb 1978; 90: 345-62.

- 103) Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 1189-96.
- 104) Stanley JR, Koulu L, Thivolet C. Distinction between epidermal antigens binding pemphigus vulgaris autoantibodies and pemphigus foliaceus autoantibodies. *J Clin Invest* 1984; 74: 313-20.
- 105) Hashimoto T, Ogawa MM, Konohana A, Nishikawa T. Detection of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus Antigens by Immunoblot Analysis Using Different Antigen Sources. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 327-31.
- 106) Korman NJ, Eyre RW, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris. *N Engl J Med*. 1989; 321: 631–5.
- 107) Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, Izumi H, Rattie H, Mutasim D, Ariss-Abdo L. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia, *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-35.
- 108) Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997; 12: 77-96.
- 109) Koch PJ, Walsh MJ, Schmelz M, Goldschmidt MD, Zimbelmann R, Franke WW. Identification of desmoglein, a constitutive desmosomal glycoprotein, as a member of the cadherin family of cell adhesion molecules. *Eur J Cell Biol* 1990; 53: 1-12.
- 110) Buxton RS, Cowin P, Franke WW, Garrod DR, Green KJ, King IA, Koch PJ, Magee AI, Rees DA, Stanley JR, Steinberg MS. Nomenclature of the Desmosomal Cadherins. *J Cell Biol* 1993; 121: 481-3.
- 111) Gniadecki R. Desmoglein autoimmunity in the pathogenesis of pemphigus. *Autoimmunity* 2006; 39: 541-7.
- 112) Kottke MD, Delva E, Kowalczyk AP. The desmosome: cell science lessons from human diseases. *J Cell Sci* 2006; 119: 797-806.
- 113) Noursari HC, Anhalt GJ. Bullous skin diseases. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 844-52.
- 114) Whittock NV, Bower C. Genetic Evidence for a Novel Human Desmosomal Cadherin, Desmoglein 4. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 523-30.

- 115) Kljuic A, Bazzi H, Sundberg JP, et al. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris. *Cell* 2003; 113: 249-60.
- 116) Nguyen VT, Ndoeye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem* 200; 275: 29466-76.
- 117) Cozzani E, Cacciapuoti M, Parodi A, Ghohestani R, Rebora A. Desmosomes and their autoimmune pathologies. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 255-61. 118) Shirakata Y, Amagai M, Hanakawa Y, Nishikawa T, Hashimoto K. Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 76-8.
- 119) Ioannides D, Hytioglou P, Phelps RG et al. Regional variation in the expression of pemphigus foliaceus, pemphigus erythematosus, and pemphigus vulgaris antigens in human skin. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 159-61.
- 120) De Angelis E, Lombardi ML, Grassi M, Ruocco V. Enalapril: a powerful in vitro non-thiol acantholytic agent. *Int J Dermatol* 1992; 31: 722-4.
- 121) Ruocco V, De Angelis E, Lombardi ML, Pisani M. In vitro acantholysis by captopril and thiopronine. *Dermatologica* 1988; 176: 115-23.
- 122) Wolf R, Brenner S. An active amide group in the molecule of drugs that induce pemphigus: a casual or causal relationship? *Dermatology* 1994; 189: 1-4.
- 123) Sekiguchi M, Futei Y, Fujii Y, Iwasaki T, Nishikawa T, Amagai M. Dominant Autoimmune Epitopes Recognized by Pemphigus Antibodies Map to the N-Terminal Adhesive Region of Desmogleins. *J Immunol* 2001; 167: 5439-48.
- 124) Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin Disorders. *J Clin Invest* 2006; 116: 1159-66.
- 125) Nguyen VT, Ndoeye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben B. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001; 137: 193-206.

- 126) Nguyen VT, Ndoeye A, Grando SA. Novel Human alpha 9 Acetylcholine Receptor Regulating Keratinocyte Adhesion is Targeted by Pemphigus Vulgaris Autoimmunity. *Am J Pathol* 2000; 157: 1377-91.
- 127) Nguyen VT, Arredondo J, Chemyavsky AL, Pittelkow MR, Kitajima Y, Grando SA. Pemphigus vulgaris acantholysis ameliorated by cholinergic agonists. *Arch Dermatol* 2004; 140: 327-34.
- 128) Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 411-5.
- 129) Hale EK, Bystryk JC. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 609-11.
- 130) Amichai B, Grunwald MH, Gasper N, Finkelstein E, Halevy S. A case of pemphigus vulgaris with esophageal involvement. *J Dermatol* 1996; 23: 214-5.
- 131) Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhiani M, Ghodsi Z, Mortazavi H, Naraghi Z. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44: 470-6.
- 132) Ishii N, Maeyama Y, Karashima T, Nakama T, Kusuhara M, Yasumoto S, Hashimoto T. A clinical study of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an 11-year retrospective study (1996-2006). *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 641-3.
- 133) Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Garg G. Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: a retrospective study of 54 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44: 821-7.
- 134) Baykal C, Azizlerli G, Thoma-Uszynski S, Hertl M. Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 875-80.
- 135) Schlesinger N, Katz M, Ingber A. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2002; 146: 836-9.
- 136) Cahali JB, Kakuda EY, Santi CG, Maruta CW. Nail manifestations in pemphigus vulgaris. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57: 229-34.
- 137) Lee HE, Wong WR, Lee MC, Hong HS. Acute paronychia heralding the exacerbation of pemphigus vulgaris. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1174-6.

- 138) Cozzani E, Christana K, Mastrogiacomo A, Rampini P, Drosera M, Casu M, Murialdo G, Parodi A. Pemphigus vegetans Neumann type with anti-desmoglein and antiperiplakin autoantibodies. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 530-3.
- 139) De Almeida HL Jr, Neugebauer MG, Guarenti IM, Aoki V. Pemphigus vegetans associated with verrucous lesions: expanding a phenotype. *Clinics* 2006; 61: 279-82.
- 140) Bhargava P, Kuldeep CM, Mathur NK. Isolated pemphigus vegetans of the tongue. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001; 67: 267.
- 141) Azizlerli G, Sarica R, Othman H, Singer R, Karger C. Bir IgA pemfigus vakası. *Turk J Dermatopathol* 1993; 1: 61-2.
- 142) Petropoulou H, Politis G, Panagakis P, Hatzilou E, Aroni K. Kontochristopoulos G. Immunoglobulin A pemphigus associated with immunoglobulin A gammopathy and lung cancer. *J Dermatol* 2008; 35: 341-5.
- 143) Billet SE, Grando SA, Pittelkow MR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. *Autoimmunity* 2006; 39: 617-30.
- 144) Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol* 2007; 34: 503-11.
- 145) Kimyai-Asadi A, Jih MH. Paraneoplastic pemphigus. *Int J Dermatol* 2001; 40: 367-72.
- 146) Menenakos C, Braumann C, Hartmann J, Jacobi CA. Retroperitoneal Castleman's tumor and paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of the literature.
- 147) Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatol Clin* 1993; 11: 473-81. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 45.
- 148) Masu T, Okuyama R, Tsunoda T, Hashimoto T, Aiba S. Paraneoplastic pemphigus associated with malignant gastrointestinal stromal tumour. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 89-90.
- 149) Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993; 129: 883-6.
- 150) Patterson CR, Davies MG. Pemphigus foliaceus: an adverse reaction to lisinopril. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 60-2.
- 151) Goldberg I, Kashman Y, Brenner S. The induction of pemphigus by phenol drugs. *Int J Dermatol* 1999; 38: 888-92.

- 152) Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 958-64.
- 153) Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 803-22.
- 154) Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC, González EJ, Harada L, Krupitzki H, Mordoh A. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: E287-91.
- 155) Hietanen J. Clinical and cytological features of oral pemphigus. *Acta Odontol Scand* 1982; 40: 403-14.
- 156) Harman KE. New laboratory techniques for the assessment of acquired immunobullous disorders. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 40-6.
- 157) Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, Joly P. ELISA Testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009; 145: 529-35.
- 158) Babuna G, küçükoğlu R. Dermatolojide Steroid Kullanımı ve Koruyucu Hekimlik. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2010; 3: 133-9.
- 159) El-Azhary RA. Azathioprine: current status and future considerations. *Int J Dermatol* 2003; 42: 335-41.
- 160) Gürcan HM, Razzaque Ahmed A. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 2009; 161: 723-31.
- 161) Liu V, Mackool BT. Mycophenolate in dermatology. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 203-11.
- 162) Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G, Washenik K, Shupack JL. Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 445-9.
- 163) Zwerner J, Fiorentino D. Mycophenolate mofetil. *Dermatol Ther* 2007; 20: 229-38.
- 164) Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 54-6.
- 165) Williams JV, Marks JG, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2002; 142: 506-8.

- 166) Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Nousari HC. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003; 139: 739-42.
- 167) Esmaili N, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Farshidfar F, Parvaneh N, Tamizifar B. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil as a steroid- sparing agent. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 159-64.
- 168) Kandan S, Thappa MD. Outcome of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus: A case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 373-8.
- 169) Espana A, Panizo C, Fernandez S, Marquina M, Pretel M, Aguada L, Sanchez- Ibarrola A. Prolonged Complete Clinical Remission in Patients With Severe Pemphigus Vulgaris After Cycles of Intravenous Cyclophosphamide. *Actas Dermo- Syph* 2009; 100: 113-20.
- 170) Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149: 926-37.
- 171) Cianchini G, Ruffelli M, Corona R, et al. Rituximab in the treatment of severe pemphigus vulgaris: A report of five cases. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1089.
- 172) Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hugli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus, *Arch Dermatol* 2001; 137: 269-72.
- 173) Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, Podstawa E, Debus D, Hertl M. Rituximab Exerts a Dual Effect in Pemphigus Vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2850-8.
- 174) Mao X, Payne AS. Seeking approval: present and future therapies for pemphigus vulgaris. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 497-504.
- 175) Pardo J, Mercader P, Mahiques L, Sanchez-Carazo JL, Oliver V, Fortea JM. Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2005; 153: 222-3.
- 176) Jacobi A, Shuler G, Hertl M. Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. *Br J Dermatol* 2005; 153: 448-9.

- 177) Berookhim B, Fischer HD, Weinberg JM. Treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis* 2004; 74: 245-7.
- 178) Dönmez S. Pemfigus Grubu Hastalıklarda Prognozun Belirlenmesi ve Sağkalım Oranları. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi 2010, İstanbul. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rıfkiye Küçükoglu.
- 179) Osterfeld E. Aristotle on the good life and quality of life. *Concepts and Measurement of Quality of Life in Health Care*. Eds. Nordenfelt L . Amsterdam, Kluwer, 1994; 19-34.
- 180) Levine RJ: Quality of life assessments in clinical trials: an ethical perspective. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Eds. Spilker B. 2nd edition. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996; 51: 489-95.
- 181) Gerharz EW and Emberton M. Quality of life research in urology. *World J Urol* 1999; 17: 191-2.
- 182) World Health Organization. The constitution of the WHO. *WHO Chronicle* 1947; 1: 29.
- 183) Long PH. On the Quantity and Quality of Life. *Med Times* 1960; 88: 613-9.
- 184) Müezzinoğlu T. Yaşam Kalitesi. Üroonkoloji Derneği 2004 Güz Dönemi Konuşması. Üroonkoloji Bülteni 2005; 1: 25-9.
- 185) Calman KC. Quality of life in cancer patients: An hypothesis. *J Med Ethics* 1984; 10: 124-7.
- 186) Aydemir Ö. Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi ve Yaşam Kalitesi. *T Klin J Med Sci* 2006; 2: 85-8.
- 187) The WHOQOL Group. The development of the World Health Organisation quality of life assessment instrument (the WHOQOL). *Quality of Life Assessment: International Perspectives*. Eds. Orley J, Kuyken W. Heidelberg, Springer Verlag, 1994: 41-57.
- 188) Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical Review of Generic and Dermatology-Specific Health-Related Quality of Life Instruments. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2726–39.
- 189) Türk Dermatoloji Derneği Yaşam Kalitesi Grubu. Yaşam Kalitesi Tanımı. <http://www.yasamkalitesi.org/yasam/yasam-01/yasam-01.html>.

- 190) Carr AJ. Are quality of life measures patient centred? BMJ 2001; 322: 1357.
- 191) Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D: Quality of life measures in health care. I. Applications and issues in assessment. BMJ 1992; 305: 1074-7.
- 192) Testa MA, Simonson DC: Assessment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med 1996; 334: 835-40.
- 193) Dahl TH. International Classification of Functioning, Disability and Health: an introduction and discussion of it's potential impact on rehabilitation services and research. J Rehabil Med 2002; 34: 201-4.
- 194) Potocka A, Turczyn-Jablońska K, Merez D. Psychological correlates of quality of life in dermatology patients: the role of mental health and self-acceptance. Acta Dermatoven APA 2009; 18: 53-62.
- 195) Halioua B, Beumont MG, Lunel F. Quality of life in dermatology. Int J Dermatol 2000; 39: 801-6.
- 196) Başak PY. Sık Görülen Bazı Deri Hastalıklarının Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. T Klin J Dermatol 2000, 10: 171-4.
- 197) Türk Dermatoloji Derneği Yaşam Kalitesi Grubu. Yaşam Kalitesi Ölçekleri: Dermatolojiye Özgü Testler. <http://yasamkalitesi.org/yasam/yasam-01/yasam-04.html>
- 198) Türk Dermatoloji Derneği Yaşam Kalitesi Grubu. Yaşam Kalitesi Ölçekleri: Dermatolojik Hastalıklara Özgü Testler. <http://yasamkalitesi.org/yasam/yasam-01/yasam-05.html>.
- 199) Özkan S: Konsültasyon-liyezon psikiyatrisi: Tarihçesi, tanısı, kavramları, işlevleri ve ilkeleri. Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi. İstanbul, 1994, 1-25.
- 200) Kayahan M, Sertbaş G. Dahili ve cerrahi kliniklerde yatan hastalarda anksiyete-depresyon düzeyleri ile stresle başa çıkma tarzları arasındaki ilişki. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2007; 8: 52-61.
- 201) Mete HE. Kronik Hastalık ve Depresyon. Klinik Psikiyatri 2008; 11: 3-18.
- 202) APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-IV), 4th edition. Washington DC, 1994.

- 203) Sertöz Önen Ö, Mete Elbi H. Bedensel Hastalıklarda Depresyon. Klinik Psikiyatri 2004; 2: 63-9.
- 204) Sutor B, Rummans TA, Jowsey SG ve ark. Major depression in medically ill patients. Mayo Clin Proc 1998; 73: 329-37.
- 205) Eller JJ. Skin disorder and the psyche. Cutis 1974, 13: 395-416.
- 206) Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. Psychother Psychosom 2001; 70: 118–36.
- 207) Sampogna F, Picardi A, Chren MM, Melchi F, Pasquini P, Masini C, Abeni D. Association Between Poorer Quality of Life and Psychiatric Morbidity in Patients With Different Dermatological Conditions. Psychosomatic Medicine 2004; 66: 620–4.
- 208) Baz K, Yazıcı AE, Köktürk A, Yazıcı K, Demirseren DD, Okyay Y, İkizoğlu G, Kanık A. Dermatoloji Poliklinik Hastalarında Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi Skorları İle Korele Artmış Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri. T klin J Dermatol 2004; 14: 31-7.
- 209) Magin PJ, Pond CD, Smith WT, Watson AB, Goode SM. A cross-sectional study of psychological morbidity in patients with acne, psoriasis and atopic dermatitis in specialist dermatology and general practices. J eur acad Dermatol Venereol 2008; 22: 1435-44.
- 210) Wittkowskia A, Richardsb HL, Christopher EM, Griffiths CEM, Main CJ. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. J Psychosom Res 2004; 57: 195–200.
- 211) Yazıcı K, Baz K, Yazıcı AE, Köktürk A, Tot S, Demirseren D, Buturak V. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 435–9.
- 212) Sampogna F, Sera F, Abeni D, IDI Multipurpose Psoriasis Research onVital Experiences (IMPROVE) Investigators. Measures of Clinical Severity, Quality of Life, and Psychological Distress in Patients with Psoriasis: A Cluster Analysis. J Invest Dermatol 2004; 122: 602 –7.
- 213) Dogar IA, Man MA, Bajwa A, Bhatti A, Naseem S, Kausar S. Dermatological Disorders; Psychiatric Co-Morbidity. Professional Med J Jun 2010; 17: 334-49.

- 214) Hughes JE, Barraclough BM, Hamblin LG, White JE. Psychiatric symptoms in dermatology patients. *B J Psych* 1983; 143: 51-4.
- 215) Aydemir Ö, Köroğlu E: Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. 3. Baskı. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007.
- 216) Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
- 217) Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 102-6.
- 218) Demiral Y, Ergör G, Ünal B, Semin S, Akvardar Y, Kıvırcık B, Alptekin K. SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin genel toplum örneğinde güvenilirliği. 1. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumunun Özet Kitabı. İzmir, Türkiye: Emek matbaası, 2004; 45.
- 219) Horn HM, Tidman MJ. Quality of life in epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 707-10.
- 220) Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Şahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1300-7.
- 221) Zigmond AS, Snaith PR. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
- 222) Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirliği *Türk Psikiyatri Dergisi* 1977; 8: 280-7.
- 223) Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1043-6.
- 224) Chee S-N, Murrell DF. Pemphigus and Quality of Life. *Dermatol Clin* 2011; 29: 521-5.
- 225) Ötkür B. Pemfiguslu Hastalarda Klinik ve İmmunfloresan Bulguların Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi 2009, İstanbul. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rıfkiye Küçüköğlü.
- 226) Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 947-52.

- 227) Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mørk C, Sigurgeirsson B. Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1006-16.
- 228) Roenigk RK, Roengik HH. Sex differences in the psychological effects of psoriasis. *Cutis* 1978; 21: 529-33.
- 229) McKenna KE, Stern RS. The impact of psoriasis on the quality of life of patients from the 16-center PUVA follow-up cohort. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 388-94.
- 230) Wahl A, Moum T, Hane stad BR, Wiklund I. The relationship between demographic and clinical variables, and quality of life aspects in patients with psoriasis. *Quality of Life Research* 1999; 8: 319-26.
- 231) Gupta MA, Gupta AK. Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life. *Int J Dermatol* 1995; 34: 700-3.
- 232) Girdler SS, Maixner W, Naftel HA, Stewart PW, Moretz RL, Light KC. Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain*. 2005; 114: 372-85.
- 233) Naldi L. Cigarette smoking and psoriasis. *Clin Dermatol* 1998; 165: 571–4.
- 234) Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, et al. Smoking habits in psoriasis: a case control study. *Br J Dermatol* 1992; 1271: 18–21.
- 235) ODoherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J Clin Res Ed* 1985; 2916499: 861–4.
- 236) Freiman A, Bird G, Metelitsa A, Barankin B, Lauzon GL. Cutaneous Effects of Smoking. *J Cutan Med Surg* 2004; 415–23.
- 237) Cohena AD, Sherfa M, Vidavskya L, Vardya DA, Shapiroa J, Meyerovitch J. Association between Psoriasis and the Metabolic Syndrome A Cross-Sectional Study. *Dermatology* 2008; 216: 152-5.
- 238) Neimann A, Shin D, Wang X, Margolis D, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
- 239) Mehta JN, Martin AG. A case of pemphigus vulgaris improved by cigarette smoking. *Arch Dermatol* 2000; 1361: 15–7.

- 240) Brenner S, Tur E, Shapiro J, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 2001; 409: 562–9.
- 241) Sullivan TP, Elgart GW, Kirsner RS. Pemphigus and smoking. *Int J Dermatol* 2002; 418: 528–30.
- 242) Grando SA, Dahl MV. Nicotine and pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1269.
- 243) Misery L. Nicotine effects on skin: Are they positive or negative? *Exp Dermatol* 2004; 13: 665–70.
- 244) Grando S A. New approaches to the treatment of pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 84–91.
- 245) Lewis w, Finlay AY. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 169 –80.
- 246) Kurwa HA, Finlay AY. Dermatology in-patient management greatly improves life quality. *Br J Dermatol* 1995; 133: 575-8.
- 247) Jung M, Mecking D, Shuhmann M, Büdinger L, Kaiser HW, Meurer M, Zillikens D, Hertl M, Sticherling M, Messer G, Pfeiffer c. Quality of Life in Patients with Bullous Pemphigoid in Germany. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 887.
- 248) Harris A, Burge SM, Dykes PJ, Finlay AY. Handicap in Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 1996; 135: 959-63.

10. EKLER

EK 1. KISA FORM-36 (KF-36)

1. Genel olarak sağlığınız için aŗađıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

- | | |
|-------------|---------|
| a) Mkemmek | d) Orta |
| b) ok iyi | e) Kötü |
| c) İyi | |

2. Bir yıl öncesi ile karŗılaŗtırdıđınızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

- | | |
|---|--|
| a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi | d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü |
| b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi | e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü |
| c) Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı | |

3. Aŗađıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

A- Koŗmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

B- Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

C- Günlük alıŗveriŗte alınanları kaldırma veya taşıma

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

D- Merdivenle çok sayıda kat çıkma

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

E- Merdivenle bir kat çıkma

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

F- Eğilme veya diz çökme

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

G- Bir iki kilometre yürüme

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

H- Bir kaç sokak öteye yürüme

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

İ- Bir sokak öteye yürüme

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

J- Kendi kendine banyo yapma veya giyinme

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

A- İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?

- | | |
|---------|----------|
| 1) Evet | 2) Hayır |
|---------|----------|

B- Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?

- | | |
|---------|----------|
| 1) Evet | 2) Hayır |
|---------|----------|

C- İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlama oldu mu?

- | | |
|---------|----------|
| 1) Evet | 2) Hayır |
|---------|----------|

D- İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)

- | | |
|---------|----------|
| 1) Evet | 2) Hayır |
|---------|----------|

5. Son 4 hafta boyunca duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

A- İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?

- | | |
|---------|----------|
| 1) Evet | 2) Hayır |
|---------|----------|

B- Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?

- 1) Evet 2) Hayır

C- İşiniz veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?

- 1) Evet 2) Hayır

6- Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç c) Orta derece e) Aşırı
b) Biraz d) Oldukça

7- Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç c) Hafif e) Şiddetli
b) Çok hafif d) Orta f) Çok şiddetli

8- Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç c) Orta e) Aşırı
b) Biraz d) Oldukça

9- Aşağıdaki sorular sizi son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

A- Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?

- a) Her zaman c) Oldukça e) Nadiren
b) Çoğu zaman d) Bazen f) Hiçbir zaman

B- Çok sinirli bir insan oldunuz mu?

- a) Her zaman c) Oldukça e) Nadiren
b) Çoğu zaman d) Bazen f) Hiçbir zaman

C- Sizi hiçbir şeyin neşelendirmeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?

- a) Her zaman c) Oldukça e) Nadiren
b) Çoğu zaman d) Bazen f) Hiçbir zaman

D- Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?

- a) Her zaman c) Oldukça e) Nadiren
b) Çoğu zaman d) Bazen f) Hiç bir zaman

E- Kendinizi enerjik hissettiniz mi?

- | | | |
|---------------|------------|-----------------|
| a) Her zaman | | |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiçbir zaman |
| c) Oldukça | e) Nadiren | |

F- Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiç bir zaman |

G- Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiç bir zaman |

H- Kendinizi mutlu hissettiniz mi?

- | | | |
|---------------|------------|-----------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiçbir zaman |

İ- Kendinizi yorgun hissettiniz mi?

- | | | |
|---------------|------------|-----------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiçbir zaman |

10- Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkla etkiledi?

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| a) Her zaman | c) Bazen | e) Hiç bir zaman |
| b) Çoğu zaman | d) Nadiren | |

11- Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru ve yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanı işaretleyiniz.

A- Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.

- a) Kesinlikle doğru
- b) Çoğunlukla doğru
- c) Bilmiyorum
- d) Çoğunlukla yanlış
- e) Kesinlikle yanlış

B. Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.

- f) Kesinlikle doğru
- g) Çoğunlukla doğru
- h) Bilmiyorum
- i) Çoğunlukla yanlış
- j) Kesinlikle yanlış

C. Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.

- a. Kesinlikle doğru
- b. Çoğunlukla doğru
- c. Bilmiyorum
- d. Çoğunlukla yanlış
- e. Kesinlikle yanlış

D. Sağlığım mükemmel.

- a. Kesinlikle doğru
- b. Çoğunlukla doğru
- c. Bilmiyorum
- d. Çoğunlukla yanlış
- e. Kesinlikle yanlış

EK 2. DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTE İNDEKSİ (DYKİ)

DYKİ

Adı ve soyadı:

Tarih:

Yaş:

Tanı:

SKOR:

Cinsiyet:

Bu anketin amacı GEÇEN HAFTA BOYUNCA cilt sorununuzun sizi ne kadar etkilemiş olduğunu ölçmektir. Lütfen her soru için bir kutucuğa ✓ işareti koyunuz.

1-Son 1 haftadır, cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?

- Oldukça fazla ☐
- Çok ☐
- Hafif ☐
- Hiç Yok ☐
- İlgisi yok ☐

2-Son 1 haftadır, cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissttiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı?

- Oldukça fazla ☐
- Çok ☐
- Hafif ☐
- Hiç Yok ☐
- İlgisi yok ☐

3-Son 1 haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu?

- Oldukça fazla ☐
- Çok ☐
- Hafif ☐
- Hiç Yok ☐
- İlgisi yok ☐

4-Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi?

- Oldukça fazla ☐
- Çok ☐
- Hafif ☐
- Hiç Yok ☐
- İlgisi yok ☐

5-Geçen hafta boyunca cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi?

- Oldukça fazla ☐
Çok ☐
Hafif ☐
Hiç Yok ☐
İlgisi yok ☐

6-Geçen hafta boyunca cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi?

- Oldukça fazla ☐
Çok ☐
Hafif ☐
Hiç Yok ☐
İlgisi yok ☐

7-Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi?

- Evet ☐
Hayır ☐

Eğer yanıtınız ‘hayır’ ise, cildiniz iş hayatınızda veya çalışmanızda ne kadar problem olur?

- Çok ☐
Biraz ☐
Hiç Olmaz ☐

8-Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz, partneriniz, yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem oldu?

- Oldukça fazla ☐
Çok ☐
Hafif ☐
Hiç Yok ☐
İlgisi yok ☐

9-Son 1 haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu?

- Oldukça fazla ☐
Çok ☐
Hafif ☐
Hiç Yok ☐
İlgisi yok ☐

10-Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz?

- Oldukça fazla ☐
Çok ☐
Hafif ☐
Hiç Yok ☐
İlgisi yok ☐

EK 3. HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ (HADÖ)

Hastanın adı ve soyadı:

Tarih:

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutucuğu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin, “patlayacak gibi” hissediyorum.

- ☐ Çoğu zaman
- ☐ Birçok zaman
- ☐ Zaman zaman, bazen
- ☐ Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- ☐ Aynı eskisi kadar
- ☐ Pek eskisi kadar değil
- ☐ Yalnızca biraz eskisi kadar
- ☐ Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi korkuya kapılıyorum.

- ☐ Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- ☐ Evet, ama çok da şiddetli değil
- ☐ Biraz, ama beni endişelendiriyor
- ☐ Hayır, hiç öyle değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- ☐ Her zaman olduğu kadar
- ☐ Şimdi pek o kadar değil
- ☐ Şimdi kesinlikle o kadar değil
- ☐ Artık hiç değil

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- ☐ Çoğu zaman
- ☐ Birçok zaman
- ☐ Zaman zaman ama çok sık değil
- ☐ Yalnızca bazen

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

- ☐ Hiçbir zaman
- ☐ Sık değil
- ☐ Bazen
- ☐ Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- ☐ Kesinlikle
- ☐ Genellikle
- ☐ Sık değil
- ☐ Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çok sık
- ☐ Bazen
- ☐ Hiçbir zaman

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

- ☐ Hiçbir zaman
- ☐ Bazen
- ☐ Oldukça sık
- ☐ Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- ☐ Kesinlikle
- ☐ Gerektiği kadar özen göstermiyorum.
- ☐ Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum.
- ☐ Her zamanki kadar özen gösteriyorum.

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

- ☐ Gerçekten de çok fazla
- ☐ Oldukça fazla
- ☐ Çok sık değil
- ☐ Hiçbir zaman

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

- ☐ Her zaman olduğu kadar
- ☐ Her zamankinden biraz daha az
- ☐ Her zamankinden kesinlikle daha az
- ☐ Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- ☐ Gerçekten de çok sık
- ☐ Oldukça sık
- ☐ Çok sık değil
- ☐ Hiçbir zaman

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

- ☐ Sıklıkla
- ☐ Bazen
- ☐ Pek sık değil
- ☐ Çok seyrek

11. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı: Goncagül BABUNA

Doğum Tarihi: 20.04.1977

Doğum Yeri: İstanbul, TÜRKİYE

Uyruğu: T.C.

Medeni Hali: Bekar

Ev Adresi: Teyyareci Cemal Sok. No: 2, B Blok, Kat:8, D:36, 34360, Şişli/İstanbul

Telefon (Ev): 0212 240 63 38 - 0212 232 40 91

Cep Telefonu: 0533 543 05 12

E-mail: goncagulbabuna@yahoo.com

TIPTA UZMANLIK ALANI

Deri ve Zührevi Hastalıkları

EĞİTİM BİLGİLERİ

2005 – 2010: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

2004 - 2005: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

1996 – 2003: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

1988 – 1996: İstanbul Özel Alman Lisesi (Deutsche Schule İstanbul), İstanbul

1982 – 1988: Fevziye Mektepleri Vakfı Özel Işık Lisesi Ana ve İlkokulu, İstanbul

YABANCI DİLLER

- **İngilizce:** Çok iyi derecede
- **Almanca:** Çok iyi derecede

BİLGİSAYAR BECERİLERİ

Microsoft Word, Powerpoint, Excel, SPSS

KATILDIĞI ULUSAL KONGRELER

- XXI. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 05-10 Eylül 2006, Belek, Antalya.
- III. Ege Dermatoloji günleri, 02-06 Mayıs 2007, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.
- Dermatoloji 2009 Bahar Simpozyumu, 14-17 Nisan 2009, İstanbul.
- XIX. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu, 11-15 Kasım 2009, Ankara.
- XXIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 19-23 Ekim 2010, Belek, Antalya.

KATILDIĞI ULUSLARARASI TOPLANTI VE KONGRELER

- *The 23rd IUSTI-EUROPE Conference on Sexually Transmitted Infections and HIV/AIDS*, 11-14 Ekim 2007, Cavtat/Dubrovnik, Hırvatistan.
- *M10-60 BELIEVE Investigator Meeting*, 26-27 Ekim 2007, Roma, İtalya
- *The 5th EADV Spring Symposium*, 22-25 Mayıs 2008, İstanbul.
- *EACCME, EADV Preceptorship Advances in Dermatology* 2009, 03-04 Nisan 2009, Atina, Yunanistan.
- *83. Jahrestagung der Norddeutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 03-05 Eylül 2010, Bremen, Almanya.

ULUSAL VE ULUSLAR ARASI KONGRELERDEKİ SÖZLÜ SUNUMLAR

1. Pemfigusta uzun dönem mikofenolik asit tedavisinin etkinliğinin ve güvenirliliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. R. Küçükoğlu, K.D. Yazganoğlu, G. Babuna. XIX. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu, 11-15 Kasım 2009, Ankara.
2. A case for diagnosis: Overlapping features of symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)/Baboon Syndrome and fixed drug eruption. E Özkaya, G. Babuna. 83. Jahrestagung der Norddeutschen Dermatologischen Gesellschaft, 03-05 Eylül 2010, Bremen, Almanya.

ULUSAL VE ULUSLAR ARASI KONGRELERDEKİ POSTER SUNUMLAR

1. İdiyopatik foliküler musinoz: Farklı tedavilerden yararlanan iki olgu. G. Babuna, N. Büyükbabani, C. Baykal, C. Demirkese. III. Ege Dermatoloji günleri, 02-06 Mayıs 2007, Girne/Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti *(En İyi Poster Ödülü alınmıştır)*.
2. Visceral tutulumun görüldüğü bir piyoderma gangrenozum olgusu. G. Azizlerli, E. Tambay, G. Babuna. XVIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu, 06-10 Kasım 2007, Ankara.
3. Vitiligolu 69 hastada epidemiyolojik klinik özellikler ve tedavi etkinliğinin retrospektif incelenmesi. A. Akdağ Köse, E. Tambay, G. Babuna, K.D. Yazganoglu. XVIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu, 06-10 Kasım 2007, Ankara.
4. Multifocal Bowen's disease: Probable etiologic agent HPV 11. G. Ozarmagan, G. Babuna, K.D. Yazganoglu, N. Buyukbabani, H. Beka, A. Aydin. The 23rd IUSTI-EUROPE Conference on Sexually Transmitted Infections and HIV/AIDS, 11-14 Ekim 2007, Cavtat/Dubrovnik, Hırvatistan.
5. Effective treatment with hydroxychloroquine in a case of annular elastolytic giant cell granuloma. G. Babuna, N. Buyukbabani, K.D. Yazganoglu, C. Baykal. 18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, 07-11 Ekim 2009, Berlin, Almanya.
6. Two cases with nickel induced hypertrophic mucositis: A rare clinical form of allergic contact stomatitis. E. Ozkaya, G. Babuna. 83. Jahrestagung der Norddeutschen Dermatologischen Gesellschaft, 03-05 Eylül 2010, Bremen, Almanya.
7. Switching biologics in psoriasis. G. Ozarmagan, K.D. Yazganoglu, G. Babuna. 19th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, 06-10 Ekim 2010, Götting, İsveç.
8. Epidermolizis bülloza nevüsü. C. Baykal, G. Babuna, N. Büyükbabani, L. Mirzoyeva, K.D. Yazganoglu. XXIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 19-23 Ekim 2010, Belek/Antalya.

TÜRKÇE BİLİMSEL YAYINLAR

1. Babuna G, Özarmağan G. Akne Vulgarisin Klinik Derecelendirmesi. Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı 2007; 12: 07-14.
2. Özarmağan G, Babuna G. Psoriaziste Klasik Sistemik Tedaviler ve Hasta Seçimi. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2008; 1: 68-76.
3. Özarmağan G, Babuna G. Psoriasiste Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzları: Ortak Noktalar ve Farklılıklar. Türkderm 2008; 42: 60-5.
4. Küçükkoğlu R, Babuna G. Pemfigus-Etiyolojisi, Pemfigus Vulgaris, Pemfigus Vejetans, Paraneoplastik Pemfigus: Klinik ve Tedavi. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2008; 1: 16-24.
5. Küçükkoğlu R, Babuna G. Otoimmün Büllöz Hastalıkların Klinik Tanısı. Türkderm 2011; 45: 16-25.
6. Babuna G, Küçükkoğlu R. Dermatolojide Steroid Kullanımı ve Koruyucu Hekimlik. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2010; 3: 133-9.
7. Küçükkoğlu R, Babuna G. Hiperhidrozda Yerel ve Sistemik Tedaviler. Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2011; 4: 19-24.

YABANCI BİLİMSEL YAYINLAR

1. Babuna G, Buyukbabani N, Yazganoglu KD, Baykal C. Effective treatment with hydroxychloroquine in a case of annular elastolytic giant cell granuloma. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011; 77(1): 110-1.
2. Ozkaya E, Babuna G. A challenging case: Symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE), or fixed drug eruption, or both? Ped Dermatol. (PEDDERMJ-10-494.R1 baskıda).

3. Ozkaya E, Babuna G. Two cases with nickel-induced oral mucosal hyperplasia: a rare clinical form of allergic contact stomatitis? Dermatol Online J 2011; 17(3): 12 (http://dermatology.cdlib.org/1703/6_letters/12_11-00031/article.html).

YARDIMCI ARAŞTIRICI (CO-INVESTIGATOR) OLARAK GÖREV YAPTIĞI ULUSLAR ARASI ÇALIŞMALAR

1. Study Evaluating Etanercept in the Treatment of Subjects With Psoriasis (Wyeth) (Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN ile).
2. Adalimumab in Combination With Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment, BELIEVE (Abbott) (Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN ile).

KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTI, EĞİTİM VE KURSLAR

- Dermatoskopi Kursu, 05 Mayıs 2007, III. Ege Dermatoloji Günleri, Girne/ KKTC.
- Klinikte TNF Antagonistleri: Disiplinler Arası Deneyim, 07 Haziran 2008, İstanbul.
- 3rd Interactive Training Dermoscopy and Computer Dermoscopy Course, 23-24 Ekim 2008, İstanbul.
- II. Dermatolojide Alerji Testleri Kursu DATK 2009, 04-06 Aralık 2009, İstanbul.
- II. Dermatoloji Kış Okulu, 14-18 Aralık 2009, Antalya.
- III. Dermatoimmünoloji Güz Okulu, 22-26 Eylül 2010, Bodrum.

ÜYE OLDUĞU MESLEKİ DERNEK VE KURULUŞLAR

- Türk Tabipler Birliği
- Türk Dermatoloji Derneği
- Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği
- Ulusal Psöriyazis Destek ve Dayanışma Derneği