

Otoimmün Büllöz Hastalıkların Epidemiyolojisi

Epidemiology of Autoimmune Bullous Diseases

Erkan Alpsoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilen otoimmün büllöz hastalıkların epidemiyolojisi ile ilgili bildiklerimiz oldukça sınırlıdır. Toplumda genel olarak nadir görülen bu hastalıklardan pemfigusun tüm dünyadaki yıllık insidansı 0.5-16.1/milyon arasında büllöz pemfigoidin ise 2.5-42.8/milyon arasında değişmektedir. Pemfigus grubu içerisinde en sık pemfigus vulgaris gözlenmekte olup daha çok 40-50 yaş aralığında büllöz pemfigoid ise 70 yaş üzerinde görülmektedir. Bu derlemede özellikle pemfigus ve büllöz pemfigoide ilişkin yapılmış epidemiyolojik çalışmaların sonuçları gözden geçirilmiş ve elde edilen verilerin coğrafik bölgelere göre analizleri yapılmıştır. (*Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 1: 3-7*)

Anahtar Kelimeler: Epidemiyoloji, pemfigus, büllöz pemfigoid

Summary

We have very limited knowledge about autoimmune bullous diseases which are important causes of morbidity and mortality. They are generally rare diseases in population. The yearly over all incidences of pemphigus and bullous pemphigoid are between 0.5 to 16.1/million and 2.5 to 42.8/million, respectively. Pemphigus vulgaris is the major type of pemphigus and it is most prevalent between ages of 40 and 50. Bullous pemphigoid is typically most prevalent in ages of over 70. In this review the results obtained from the studies which are especially about epidemiology of pemphigus and bullous pemphigoid were analysed according to geographic regions. (*Turkderm 2011; 45 Suppl 1: 3-7*)

Key Words: Epidemiology, pemphigus, bullous pemphigoid

Giriş

Otoimmün büllöz hastalık (OBH)'lar deri ve/veya mukozalardaki yapısal proteinlerden desmozom ve hemidesmozomlara karşı gelişen otoantikörlerle karakterize, nadir görülen organa özgü bir grup hastalıktır. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilen bu hastalıkların epidemiyolojisi ile ilgili bildiklerimiz oldukça sınırlıdır. OBH'ler tüm dünyadan bildirilmektedir. Epidemiyolojik veriler irdelendiğinde belirgin bölgesel farklılıklar gözlenmektedir. Bu grup hastalıklarla ilgili veriler daha çok hastane (sıklıkla da 3. basamak) kayıtlarının bir yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır. OBH'lerin

epidemiyolojisi ve özellikle de sıklığı için dünyanın değişik bölgelerinde yapılan çalışmaların büyük bölümü retrospektif bir desenle gerçekleştirilmiştir. Prospektif çalışma deseniyle yapılan ve hastalığın özellikle sıklığı ile ilgili olarak daha gerçekçi rakamlar veren çalışmaların sayısı son yıllarda giderek artmaktadır.

OBH'ler genel olarak toplumda nadir görülür. Bu hastalıkların toplumda görülme sıklığı ile ilgili prospektif çalışma deseni ile yapılmış yakın tarihli 2 çalışma bulunmaktadır. İsviçreden Maraza ve ark. nın çalışmasında yıllık OBH insidansı 14,5/milyon olarak bildirilmiştir¹. Diğer çalışmada Bertram ve ark.² Almanya için bu oranı 20,4/milyon bulmuşlardır. Özellikle Avrupa kaynaklı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erkan Alpsoy, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı 07059 Antalya, Türkiye Tel: +90 242 2496706 E-posta: ealpsoy@akdeniz.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



çalışmalarda bullöz pemfigoid (BP) en sık görülen OBH olarak dikkat çekmektedir. Maraza ve ark. nın çalışmasında hastaların %83,3'ünü, Bertram ve ark.'larının çalışmasında ise hastaların %65,8'ini BP'li hastalar oluşturmuştur. Yine son yıllarda başta BP olmak üzere subepidermal bullöz hastalıkların sıklığının arttığı ile ilgili yayınlarda bulunmaktadır. 1995 yılında Almanya'da yapılan çalışmada BP'in yıllık insidansı 6,6/milyon olarak bildirilmiştir³. Bertram ve ark.² Almanyanın benzer bölgesinde gerçekleştirdikleri yakın tarihli çalışmada bu oranı 13,4/milyon olarak bildirmişlerdir. Yazarlar BP sıklığındaki belirgin artışı daha iyi tanı olanaklarına sahip olma ve hem hekim hem de toplumda hastalıkla ilgili farkındalığın artması ile açıklamışlardır. Yine zaman içerisinde yaşlı nüfus oranının giderek artması ve bu tablonun da ileri yaşlarda sıklığının fazla olması olası bir diğer neden olarak belirtilmiştir. Singapur'dan bir çalışmada da BP en sık görülen OBH (7,4/milyon) olarak bildirilmiştir⁴. Buna karşın, Baican ve ark. Romanyanın kuzey batısında 2001-2007 yılları arasında prospektif olarak OBH tanısı alan 116 hastayı incelemişler ve kendi gruplarında pemfigusun daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Baican ve ark.'larının çalışmasında pemfigus hastalığına sahip olanlar tüm grubun %58,6'sını, subepidermal bullöz hastalığı olanlar ise %41,4'ünü oluşturmuştur. Bu çalışmada tüm hastaların %34,5'i ise BP tanısı almıştır⁵. Kliniğimizin de içerisinde bulunduğu çalışmada⁶ Akdeniz bölgesindeki OBH içinde pemfigus grubunun daha sık görüldüğü

saptanmıştır. 1998-2004 yılları arasında OBH tanısı alan toplam 177 hastanın 148'i (%83,6) pemfigus grubu hastalıklara 29'u BP'e sahipti. Bir başka deyimle pemfigus BP'e göre 5,1 kat daha sık gözlenmişti.

Yukarıdaki verilerden de anlaşılacağı üzere OBH'lerle ilgili verilerin büyük bölümü PV ve BP ile ilgilidir. Bu derlemede de ağırlıklı olarak bu başlıkların epidemiyolojik verileri tartışılmıştır.

Pemfigus

Pemfigus için Avrupa kıtasından bildirilen insidanslar 0,5-8/milyon arasında değişmektedir (Tablo 1). Avrupanın kuzeyinde yer alan Almanya (0,5-0,98/milyon)^{2,3}, Finlandiya (0,76/milyon)⁷, İsviçre (0,6/milyon)¹ ve Fransa'dan (1,7/milyon)⁸ bildirilen yıllık pemfigus insidansları diğer ülkelere göre daha düşüktür. İlginc olarak İngiltereden Langan ve ark. nın çalışmasında⁹ hastalığın insidansı 6,8/milyon gibi, diğer kuzey Avrupa ülkelerine göre oldukça yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir. Bu çalışmada veriler 1. basamak hekimlerinden elde edilmiştir. Bu nedenle verilerin yeterince güvenilir olmadığı ve aynı hasta için birden fazla veri girişi olabileceği göz ardı edilmemelidir. Avrupa'nın güneyinde ve coğrafik olarak da ülkemize daha yakın konumdaki ülkelere Yunanistan¹⁰, İtalya¹¹, Romanya⁵, Bulgaristan¹², Makedonya¹³ ve Sırbistan'da¹⁴ hastalığın sıklığı daha yüksek olup 4-8/milyon arasında değişmektedir. Kliniğimizin de içerisinde

Tablo 1. Pemfigus hastalarının demografik bulguları ve hastalığın insidansı

Çalışma	Çalışmanın Deseni	Ülke	Kıta	Hasta (n)	Cinsiyet (K/E)	Ortalama yaş (yıl)	İnsidans/milyon
Bertram ve ark.	Prospektif	Almanya	Avrupa	1	-	62	0,5
Hahn-Ristic ve ark.	Retrospektif	Almanya		14	1,33	-	0,98
Hietanen ve ark.	Retrospektif	Finlandiya		44	1,1	57,5	0,76
Marazza ve ark.	Prospektif	İsviçre		7	2,5	62,3	0,6
Langan ve ark.	Retrospektif	İngiltere		138	1,93	71	6,8
Bastuji-Garin ve ark.	Retrospektif	Fransa		87	1,2	52	1,7
Micali ve ark.	Retrospektif	İtalya		84	1,6	56	6
Michailidou ve ark.	Retrospektif	Yunanistan		129	2,25	59,6	8
V'lickova-Laskoska ve ark.	Retrospektif	Makedonya		133	1,33	52	4,4
Tsankov ve ark.	Retrospektif	Bulgaristan		74	1,2	72,4	4,7
Golusin ve ark.	Retrospektif	Sırbistan		51	1,55	55,6	6,6
Baican ve ark.	Prospektif	Romanya		68	1,75	53	4
Uzun ve ark.	Retrospektif	Türkiye		148	1,35	43	2,4
Simon ve ark.	Retrospektif	ABD	Kuzey Amerika	12	5	63,6	32 (Yahudilerde) 4,2 (Diğerlerinde)
Tallab ve ark.	Retrospektif	Suudi Arabistan	Asya	19	1,2	43,1	1,6
Salmanpour ve ark.	Retrospektif	İran		221	1,33	38	6,7
Chams-Davatchi ve ark.	Prospektif	İran		1209	1,5	42	10 (İran) 16 (Tahran)
Kumar ve ark.	Prospektif	Hindistan		13	2,33	37 (K), 58 (E)	4,4
Pisanti ve ark.	Prospektif	İsrail		76	1,62	-	16,1
Nanda ve ark.	Retrospektif	Kuveyt		60	0,9	36,5	4,57
Mahe ve ark.	Retrospektif	Mali	Afrika	30	4	46,7	2,9
Bastuji-Garin	Retrospektif	Tunus		198	4	36,7	6,7

bulunduğu çalışmada, Uzun ve ark. hastalığın Akdeniz bölgesindeki yıllık insidansını 2,4/milyon olarak bildirmiştir⁶.

Dünyanın geriye kalan bölgelerine göz atıldığında Asya ülkelerinde yıllık insidansın 1,6-16,1/milyon arasında değiştiği gözlenmektedir¹⁵⁻²⁰. Bu bölgede bildirilen en yüksek sıklık 16,1/milyon ile İsrail'dendir²⁰. Bilindiği üzere pemfigus tüm etnik gruplarda ve ırklarda görülebilmekle birlikte özellikle Yahudilerin iki büyük kolundan biri olan Askenazilerde ve Akdeniz kökenli insanlarda daha sık görülmektedir. Kuzey Amerika'dan Simon ve ark. nın çalışmasında²¹ hastalığın sıklığı Yahudi kökenlilerde 32/milyon, diğer etnik kökene sahip olanlarda ise 4,2/milyon olarak bildirilmiştir. Afrika kıtasından yapılan 2 çalışmada pemfigusun yıllık insidansı Mali de 2,9/milyon²², Tunus da²³ ise 6,7/milyon olarak bildirilmiştir (Tablo 1).

Pemfigus grubu içinde en sık görülen klinik tip olarak pemfigus vulgaris (PV) bildirilmektedir. Bu konudaki veriler irdelendiğinde hastaların en az 2/3'ünü bu hastaların oluşturduğu göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızda⁶ da pemfigus hastalarının %83,1'i PV, %8,8'i pemfigus foliaceus (PF), %4'ü pemfigus eritematozus, %2,7'si pemfigus herpetiformis, %0,7'si pemfigus vejetans tanısı almıştı.

PF sporadik olarak tüm dünyada rastlanırken, endemik formu (fogo selvagem) Brezilya da görülür. Hastalığın bu formu Brezilyanın kırsal ve tropik alanlarında siktir. Bu alanlarda PF, PV'den yaklaşık 20 kat daha sık görülmektedir. Culton ve ark. nın çalışmasında %3'lük bir sıklık bildirilmiştir²⁴. Yağmur mevsiminin sonu ile birlikte yeni olgu sayısında artış olmaktadır. Nehir kıyılarında yaşayan, ekonomik geliri düşük bireylerde sık görülen tablo, kentleşmiş alanlardan daha az bildirilmektedir. Yine daha iyi hijyenik koşulların bulunduğu alanlara göç edenlerde hastalık düzelme eğilimi göstermektedir. Peru, Kolombiya, Cezayir ve Tunus PF'nin sık bildirildiği diğer ülkelerdir. Pemfigusun bu formu genç yaşlarda (ergenlik dönemi ve 20 yaş civarı) daha sık görülmektedir²⁵.

Pemfigus hemen her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Tablo 1 dikkatle incelendiğinde hastaların en sık 40-60 yaşları arasında tanı aldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da ortalama yaş 43 olarak saptanmıştır⁶. Avrupa ülkelerinde ortalama yaş 50-60 aralığında iken dünyanın geri kalan ülkelerinde 30-50 aralığındadır. Çalışmalar incelendiğinde genel olarak kadın cinsiyetinde hastalığın daha sık görüldüğü göze çarpmaktadır. Kadın erkek oranı 1,1-5 arasında değişmektedir. Şu ana kadar erkek hakimiyeti bildirilmiş tek veri Kuveyt'tendir (K/E=0.9)¹⁹.

Uzun süreli bir seyir gösteren hastalık belirgin bir morbiditeye ve artmış bir mortalite hızına sahiptir. Hastalığın mortalitesi 1950'li yıllara kadar çok yüksekti. İyi bilindiği üzere hastalık tedavisiz bırakılırsa 2 yılda %50, 5 yıl sonunda neredeyse %100 mortalite görülmektedir. Organ transplantasyonu ve doku reddini önlemeye yönelik olarak geliştirilen kortikosteroidler ve immün supresiflerin bu alanda kullanılmasıyla birlikte mortalite hızında belirgin bir azalma görüldü. Günümüzde etkin tedavi seçeneklerine rağmen pemfigus hâlâ yüksek bir morbiditeye ve önemli bir oranda da mortalite hızına sahiptir. Güncel bilgiler hastalığın mortalite hızının %5-15 arasında olduğunu göstermektedir²⁶. Bizim serimizde takip süresi 2 ay-6 yıl arasında değişiyordu ve bu süreçte 5 PV hastası septisemi (3 hasta), miyokart infarktüsü (1 hasta) ve bilinmeyen nedenlerle (1 hasta) öldü.

Pemfigus ve HLA doku antijenleri ile ilgili olarak ilk defa, Krain ve ark. Yahudilerde özellikle HLA-A*10 birlikteliğine işaret etmişlerdir²⁷. Pemfigus hastalığında, farklı etnik gruplarda ve hastalığın farklı alt tiplerinde ortak HLA antijenleri saptanabilmektedir. Pemfigus ile ilgili literatürde HLA sınıf II antijenlerinden HLA-DRB1*04, DRB1*14 ve DQB1*05 antijenleriyle güçlü birliktelik bildirilmiştir. HLA-DRB1*04 antijeni özellikle Askenazi kökenli Yahudi hastalarda, HLA-DRB1*14 antijeni ise Avrupalı beyaz ırk, Amerikalı beyaz ırk, Japon, Meksikalı, Hintli ve Pakistanlı pemfigus hastalarında daha sık görülmektedir²⁸⁻³³. Kliniğimizde yapılan yakın tarihli çalışmada 60 pemfigus hastasında PCR-SSP yöntemi ile HLA tiplendirimi yapıldı ve sonuçlar 60 sağlıklı kontrole karşılaştırıldı³⁴. Ayrıca, çalışmamızda hasta grubunda yüksek ve düşük oranda bulunan antijenler arasında linkage disequilibrium (dengesiz bağlantı=DB) analizi yapıldı. Pemfigus hastalarında HLA-A*11, CW*01, HLA-DRB1*04, DRB1*14, DQB1*05 ve DPB1*0401 antijenlerinin sıklıkları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer yandan, HLA-B*18, B*50, HLA-DRB1*11, DQB1*02, DQB1*06, DPB1*0301 ve DPB1*1102 antijenlerinin sıklıkları ise kontrol grubuna göre hasta grubunda belirgin derecede düşük saptandı. DB analizlerinin sonuçlarına göre; pemfigus hastalarında DRB1*14/DQB1*05, A*11/DQB1*05, A*11/DRB1*14 antijenleri, kontrol grubunda ise DRB1*11/DQB1*05, DRB1*14/DQB1*02, B*50/DQB1*02, B*50/DPB1*0301 antijenleri ile sık birliktelik bulundu. Sonuçlarımız, yaygın olarak saptanan HLA sınıf II antijenlerinin yanı sıra toplumumuzda bazı HLA sınıf I antijenlerinin de pemfigusta sık gözlemlendiğini göstermiştir. DRB1*14/DQB1*05 ve A*11/DQB1*05 birlikteliğinin hastalarda kontrollerden daha fazla DB göstermesi, bu antijenlerin birlikteliğinin hastalığa yakınlıkta belirleyici olduklarına ve/veya birbirlerinin etkinliğini arttırdıklarına işaret etmektedir. HLA-B*50/DQB1*02 DB'sinin kontrollerde pozitif iken hastalarda negatif bulunması ise bu antijenlerin hastalığa karşı koruyucu rol oynayabilecekleri şeklinde yorumlanmıştır. Hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde indirekt immünfloresan testler uzun süredir kullanılmaktadır. Son yıllarda geliştirilen ELİSA testleri de bu amaçla giderek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Akman ve ark. nın çalışması desmoglein 1 ve 3 için geliştirilen ELİSA testlerinin hastalığın aktifliği ile doğru orantılı bir ilişki gösterdiğini belirlemiştir³⁵. PV'de oral mukoza tutulumu hemen tüm olgularda gözlenir. Aynı zamanda hastaların en az yarısında hastalığın başlangıç alanıdır. Bu bölgede uzun süre kalma eğilimindeki lezyonlar etkin bir ağız temizliğine engel oluşturur, böylece ağızda plak oluşumuna eğilim artar. Sonuçta pemfiguslu hastalarda periodontal hastalık gelişim riski artar. Akman ve ark.'ları yakın tarihli çalışmalarında kontrol grubuna göre pemfiguslu hastalarda periodontal hastalığı daha yüksek sıklıkta saptamışlardır³⁶. Grubumuzun bu çalışması pemfigusun periodontit gelişimi için uygun bir zemin hazırladığına işaret etmektedir.

Pemfigoid

Subepidermal bullü hastalıklarla ilgili verilerin büyük bölümü bu grup içinde en sık gözlenen BP ile ilgilidir. Avrupa'dan bildirilen yıllık insidanslar 2,5-42,8/milyon arasında değişmektedir. Bazı Avrupa ülkelerinde farklı tarihlerde yapılmış birden daha

fazla epidemiyolojik veri bulunmaktadır. Almanya^{2,3,37} ve Fransa' da^{1,38} benzer^{2,3} veya farklı bölgelerde yapılan çalışmalardan daha yeni tarihli olanlarda BP insidansının daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Avrupa'dan bildirilen en yüksek insidans İngiltereden Langan ve ark. nın çalışmasıdır⁹. Bu çalışmada tıpkı pemfigusda olduğu gibi BP insidansı diğer Avrupa ülkelerine göre oldukça yüksek bir sıklıkta (42,8/milyon) bildirilmiştir. Bu çalışmanın metodu ile ilgili çekincelerden yazının daha önceki bölümlerinde söz edilmiştir. Avrupadan bildirilen en düşük sıklık (2,5/milyon) Romanyadan Baican ve ark. nın çalışmasına aittir⁵. Hatırlanacağı üzere bu çalışmada pemfigus Romanya'da en sık saptanan OBH olarak bildirilmiştir (Tablo 2).

Asya ülkelerinden bildirilen yıllık BP insidansları, Kuveyt için 2,6/milyon¹⁹, Singapur için 7,6/milyon⁴ ve İsrail için 23,6/milyondur³⁹. Bu bölgedeki ülkelerden İsrail'de bildirilen sıklık infantlarda saptanan BP insidansını yansıtmaktadır. İsrailde pemfigusun yanı sıra BP'nin de sık bildirilmesi genetik zeminin genel anlamda her iki grup OBH'de de önemli bir etmen olduğuna işaret etmektedir (Tablo 2).

Tüm subepidermal OBH'lerin insidansı Almanya'dan Bertram ve ark. nın çalışmasında² 19,9/milyon olarak saptanmıştır. Beklendiği gibi BP en sık görülen alt grup olmuştur (tüm subepidermal OBH'lerin yaklaşık 2/3'ü). BP dışındaki diğer subepidermal OBH'lerin insidansı ile ilgili çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. BP genellikle 70 yaşın üzerinde görülür. Maraza ve ark. nın çalışmasında BP sıklığının 70 yaş sonrası arttığı, 90 yaş üzerinde ise en yüksek sıklığa ulaştığı bildirilmiştir¹. Bu çalışmada kadın cinsiyetinde daha sık bildirilen hastalığın, ilginç olarak 80 yaş üzerinde erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bertram ve ark.'larının çalışmasında 80 yaş üzerinde hastalığı insidansı 189/milyon olarak bildirilmiştir². Bir diğer çalışmada Jung ve ark. 90 yaş üzerinde yıllık insidansı erkekler için 398/milyon, kadınlar için 87/milyon olarak bildirmişlerdir³⁷. Bu çalışmada 90 yaş üzerinde hastalığa yakalanma riskinin 60 yaş ve daha genç yaşta olanlara göre 297 kat yüksek olduğu hesaplanmıştır. BP kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Çalışmalar irdelendiğinde kadın erkek oranının 1,04-5,1 arasında değiştiği görülür (Tablo 2).

Çoğu olguda hastalık ataklarla uzun süreli bir seyir gösterir. Bu nedenle pemfigus kadar olmasa da belirgin bir morbiditeye sahiptir. Hastalığın mortalitesi de özellikle PV'le karşılaştırıldığında daha düşüktür. Langan ve ark. nın yakın tarihli çalışmalarında İngiltere'de BPlı hastaların mortalite riski kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat pemfiguslu hastaların ise 3 kat daha yüksek bulunmuştur⁹. Literatürde BP için bildirilen mortalite hızları ise oldukça değişkendir. Colbert ve ark. Amerikada yıllık mortalite hızını %6 bulmuşlardır⁴⁰. Aynı oran Fransa'da Roujeau ve ark. tarafından %41 olarak bildirilmiştir⁴¹.

BP'e eşlik edebilen hastalıklar olarak nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar ve malinensi üzerinde sık durulanlardır. Ancak bu hastalıklar yaş ile de sıklığında artış görülen hastalıklardır. Bu nedenle rastlantısal birliktelik söz konusu olabilir. Malinensi ile birliktelikte artış veya erkek BP'li hastalarda malinensi sıklığında artış bildirilmiştir. Ancak, bu konudaki en geniş seri olan Lindelöf ve ark.'larının 497 hastalık serisinde BP ile malinensi arasında bir ilişki saptanmamıştır⁴². Yine de BP'in malinensi nedeniyle ortaya çıkabileceği unutulmamalı, orta yaşlı veya tedaviye yanıtızsız hastalarda olası bir malinensi araştırılmalıdır.

İlaçlara bağlı olarak da BP gelişebilir. Özellikle diüretikler, analjezikler, D-penisilamin, antibiyotikler ve kaptopril BP nedeni olarak bildirilmiştir⁴³.

BP'de bazı HLA sınıf II antijenleri sıklığının arttığı bildirilmiştir. Değişik çalışmalarda beyazlarda (kafkas) HLA-DQB1*0301 ve Japon toplumunda DRB1*04, DRB1*1101 ve DQB1*0302 antijenleriyle güçlü birliktelik bildirilmiştir⁴⁴⁻⁴⁸. Hastalığın belli bir coğrafik alanda yığılımı bildirilmemiştir.

Sonuç olarak çoğunlukla retrospektif ve az sayıda prospektif desenli çalışmalarla elde edilen verilere göre OBH'ler genel olarak toplumda nadir görülen hastalıklar olup, pemfigusun tüm dünyadaki yıllık insidansı 0,5-16,1/milyon arasında büllöz pemfigoidin ise 2,5-42,8/milyon arasında değişmektedir. Pemfigus grubu içerisinde en sık pemfigus vulgaris alt tipi gözlenmekte olup daha çok 40-50 yaş aralığında büllöz pemfigoid ise tipik bir yaşlılık hastalığı olarak en çok 70 yaş üzerinde görülmektedir.

Tablo 2. Büllöz pemfigoid hastalarının demografik bulguları ve hastalığın insidansı

Çalışma	Çalışmanın Deseni	Ülke	Kıta	Hasta (n)	Cinsiyet (K/E)	Ortalama yaş (yıl)	İnsidans/milyon
Servin ve ark.	Prospektif	Polonya	Avrupa	35	5	68,9 (K), 67,3 (E)	4,47
Jung ve ark.	Retrospektif	Almanya		94	1,04	73,7 (K), 76,1 (E)	6,1
Zillikens ve ark.	Prospektif	Almanya		61	1,1	73,7	6,62
Bernard ve ark.	Prospektif	Fransa		69	1,48	82,4	7,4
Cozzani ve ark.	Prospektif	İtalya		32	1,46	74	10
Bertram ve ark.	Prospektif	Almanya		27	1,2	74,6	13,4
Gudi ve ark.	Retrospektif	İskoçya		83	1,5	79,2	14
Baricault ve ark.	Retrospektif	Fransa		298	1,6	82	28,6
Langan ve ark.	Retrospektif	İngiltere		869	1,59	80	42,8
Baican ve ark.	Prospektif	Romanya		40	1,5	73	2,5
Marazza ve ark.	Prospektif	İsviçre		140	1,3	77,2	12,1
Wong ve ark.	Retrospektif	Singapur	Asya	59	2	77	7,6
Nanda ve ark.	Retrospektif	Kuveyt		43	5,1	65,2	2,6
Waisbourd-Zinman ve ark.	Retrospektif	İsrail		79	1,5	-	23,6

Kaynaklar

1. Marazza G, Pham HC, Schärer L, et al.: Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:861-8.
2. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E: Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:434-40.
3. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB: Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region in central Germany. *Arch Dermatol* 1995;131:957-8.
4. Wong SN, Chua SH: Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol* 2002;147:476-80.
5. Baican A, Baican C, Chiriac G, et al.: Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol* 2010;49:768-74.
6. Uzun S, Durdu M, Akman A, et al.: Pemphigus in the mediterranean region of Turkey: A study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-8.
7. 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.
8. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, 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.
9. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J: Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:180.
10. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadou DZ: Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol* 2007;46:356-61.
11. 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.
12. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V: Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995). *Int J Dermatol* 2000;39:104-8.
13. V'lkova-Laskoska MT, Laskoski DS, Kamberova S, Caca-Biljanovska N, Volckova N: Epidemiology of pemphigus in Macedonia: a 15-year retrospective study (1990–2004). *Int J Dermatol* 2007;46:253-8.
14. Golusin Z, Poljacki M, Jovanović M, Ethuran V, Stojanović S, Rajić N: Some epidemiological features of pemphigus chronicus in South Vojvodina: a 12-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2005;44:792-3.
15. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, Mourad M, Ibrahim K: The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2001;40:570-2.
16. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Rahman-Shenas MR: Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991–2000). *Int J Dermatol* 2006;45:103-5.
17. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, et al.: Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005;44:470-6.
18. Kumar KA: Incidence of pemphigus in Thrissur district, south India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:349-51.
19. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA: Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol* 2004;43:876-81.
20. 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.
21. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R: Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 1980;116:1035-7.
22. Mahé A, Flageul B, Bobin P: Bullous IgA linear dermatosis of children in Mali. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:544-8.
23. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, 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.
24. Culton DA, Qian Y, Li N, et al.: Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) phenotype: a paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun* 2008;31:311-24.
25. Meyer N, Misery L: Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010;9:379-82.
26. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M: Pemphigus-analysis of epidemiological factors in 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1232-5.
27. Hashimoto K, Miki Y, Nakata S, Matsuyama M: Increased frequency of HLA-A10 in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1973;108:803-5.
28. Park MS, Terasaki PI, Ahmed AR, Tiwari JL: HLA-DRW4 in 91% of pemphigus vulgaris patients. *Lancet* 1979;2:441-2.
29. Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, et al.: Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:7658-62.
30. Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, et al.: Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:5056-60.
31. Delgado JC, Hameed A, Yunis JJ, et al.: Pemphigus vulgaris autoantibody response is linked to HLA-DQB1*0503 in Pakistani patients. *Hum Immunol* 1997;57:110-19.
32. Delgado JC, Yunis DE, Bozon MV, et al.: MHC class II alleles and haplotypes in patients with pemphigus vulgaris from India. *Tissue Antigens* 1996;48:668-72.
33. Vega-Memije ME, Sáez de Ocariz-Gutiérrez MM, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L, Granados-Arriola J: Analysis of HLA-DR in Mexican patients with pemphigus. *Gac Med Mex* 2001;137:535-40.
34. Kaya Koc C, Sallakci N, Akman A, Alpsoy E, Yegin O: HLA class I and class II antigens in the patients with pemphigus in Southern Turkey. 18th European Academy of Dermatology and Venerology, Berlin, 2009.
35. Akman A, Uzun S, Alpsoy E: Immunopathologic features of pemphigus in the east Mediterranean region of Turkey: a prospective study. *Skinmed* 2010;8:12-6.
36. Akman A, Kacaroglu H, Yilmaz E, Alpsoy E: Periodontal status in patients with pemphigus vulgaris. *Oral Dis* 2008;14:640-3.
37. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzyany B: Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:266-8.
38. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al.: Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995;131:48-52.
39. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, et al.: Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:41-8.
40. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA: Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol* 2004;122:1091-5.
41. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P: High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998;134:465-9.
42. Lindelöf B, Islam N, Eklund G, Arfors L: Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 1990;126:66-8.
43. Lee JJ, Downham TF 2nd: Furosemide-induced bullous pemphigoid. case report and review of literature. *J Drugs Dermatol* 2006;5:562-4.
44. Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L: Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol* 2007;23:257-88.
45. Hertl M: Humoral and cellular autoimmunity in autoimmune bullous skin disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:91-100.
46. Bourdon-Lanoy E, Roujeau JC, Joly P, et al.: Bullous pemphigoid in young patients: a retrospective study of 74 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:115-22.
47. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al.: A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-7.
48. Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, et al.: Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:7658-62.