



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PEMFİGUSTA ANTI-DESMOGLEİN-1 VE ANTI-DESMOGLEİN-3 ANTİKOR
SERUM DÜZEYLERİ İLE DİREKT İMMÜNFLORESAN
İNCELEMELERİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mediha YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

PEMFİGUSTA ANTI-DESMOGLEİN-1 VE ANTI-DESMOGLEİN-3 ANTİKOR
SERUM DÜZEYLERİ İLE DİREKT İMMÜNFLORESAN
İNCELEMELERİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mediha YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PEMFİGUSTA ANTI-DESMOGLEİN-1 VE ANTI-DESMOGLEİN-3 ANTİKOR
SERUM DÜZEYLERİ İLE DİREKT İMMÜNFLORESAN
İNCELEMELERİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mediha YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Summary.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	13
Bulgular.....	16
Tartışma ve Sonuç.....	25
Kaynaklar.....	34
Ekler.....	39
Teşekkür.....	44
Özgeçmiş.....	45

ÖZET

Pemfigus deri ve mukozalarda bül oluşumuyla seyreden, otoimmün bir hastalıktır. Hücre yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikörler, hücrelerin adezyon özelliklerini kaybetmelerine ve bül oluşmasına neden olurlar. Antijenlerdeki farklılıklar yanında antijenlerin vücudun farklı yerlerinde, epiderminin ayrı tabakalarındaki dağılımı hastalığın farklı iki formunun oluşmasının sebebidir. Pemfigusun iki klasik formu olan pemfigus foliaceus ve pemfigus vulgariste hedef antijenler sırasıyla desmoglein-1 (dsg-1) ve desmoglein-3 (dsg-3)'tür.

Otoantikörlerin takibinin pemfigus hastalarının izlemi ve tedavisinin yönlendirilmesinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada antikörlerin saptanmasında kullanılan iki yöntem olan direkt immünfloresan (IF) inceleme ve ELISA (anti-dsg-1, anti-dsg-3 serum antikörlerinin ölçümü) yönteminin hastalık aktivitesi ve tedaviyle ilişkisi araştırılmaktadır.

Çalışmaya 23'ü pemfigus vulgaris, 2'si pemfigus foliaceus tanısı almış toplam 25 hasta alındı. Hastaların tedavi öncesi ve klinik remisyonun 3., 6. ve 12. aylarındaki anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 serum antikör düzeyleri ELISA ile araştırıldı. Eş zamanlı olarak aktif hastalıkta lezyon kenarından, remisyonunda ise sağlam deri/mukozadan direkt IF inceleme yapıldı. Nüks halinde tetkikler tekrarlandı.

Pemfigus vulgaris hastalarının tedavi öncesi 17'sinde (%73,9) anti-dsg-1 antikörü, hepsinde (%100) anti-dsg-3 antikörü pozitif saptandı. İki pemfigus foliaceus olgusunda tedavi öncesi anti-dsg-1 pozitif değerlerde iken anti-dsg-3 negatif saptandı. Anti-dsg-1 antikör serum düzeyleri deri şiddet skoru ile ($r:0,577$; $p:0,003$), anti-dsg-3 antikör serum düzeyleri ise oral mukoza şiddet skoru ile korele idi ($r:0,539$; $p:0,008$). Tam remisyonuna giren hastaların 16'sında (%84,2) tedavi öncesi direkt IF'da saptanan birikim remisyonla birlikte negatifleşti. Anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 değerlerinde remisyonuna girince gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Takiplerinde nüks gözlenen 9 hastanın 5'inde (%55,5) remisyonunda

direkt IF incelemede immün birikim negatifleşmişken nüks edince pozitifleşti. Nüks gözlenen 9 hastanın hepsinde nüks sırasında anti-dsg-1 ve/veya anti-dsg-3 serum düzeylerinde artış saptandı. Dokuz olgunun 3'ünde ise klinik remisyon halinde iken nüksten 1-4 ay öncesinde serum antikor düzeylerinde yükselme tespit edildi.

Bu çalışmada serum desmoglein otoantikör değerlerinin hastalık şiddeti ve aktivitesi ile ilişkili olduğunu saptadık. Hastalık aktivitesi ile paralel seyir gösteren direkt IF incelemelere göre ELISA ile serum antikor seviyelerinin ölçülmesi hastalık takibinde daha hassas bir yöntemdir. Klinik remisyon esnasında desmoglein antikorlarının seri ölçümleri takip ve tedavi modifikasyonunda yardımcı olabilir. Bu bulguların ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Pemfigus vulgaris, Pemfigus foliaceus, Direkt immünfloresan, Desmoglein antikorları, Hastalık aktivitesi.

SUMMARY

The Relationship Between The Anti-Desmoglein-1, Anti-Desmoglein-3 Antibody Serum Levels, Direct Immunofluorescence Investigations and The Disease Activity, Therapy in Pemphigus

Pemphigus is an autoimmune disease that results in blistering of the skin and mucous membranes. Autoantibodies directed against cell-surface antigens on keratinocytes cause loss of cellular adhesion and formation of blisters. Differences in the antigens and in the distribution of these antigens in the different regions of the body and in the separate layers of the epidermis result in different clinical forms of the disease. In two classical forms of pemphigus; pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris targeted antigens are desmoglein-1 (dsg-1) and desmoglein-3 (dsg-3), respectively.

Measurements of the antibodies can be a guide for the clinical follow up and modification of therapy in pemphigus. In this study the relationship between the disease activity, therapy and the two methods for the detection of the antibodies; ELISA scores and direct immunofluorescence (IF) were investigated.

Twenty three pemphigus vulgaris patients and 2 pemphigus foliaceus patients were enrolled in the study. Anti-dsg-1 and anti-dsg-3 antibody serum levels were measured with ELISA before therapy and in the 3th, 6th, 12th months of clinical remission. Concurrently direct IF was performed on perilesional skin in active disease, on normal buttock skin/mucosa of the lower lip in remission. The tests were repeated if relapse has occurred.

Anti-dsg-1 was detected in 17 (%73.9) pemphigus vulgaris patients, anti-dsg-3 in 23 (%100) pemphigus vulgaris patients. In two pemphigus foliaceus patients anti-dsg-1 values were positive, while anti-dsg-3 values were negative. A statistically significant correlation was seen between anti-dsg-1 antibody serum levels and skin severity scores ($r:0,577$; $p:0,003$), as well as anti-dsg-3 antibody serum levels and oral mucosa severity scores

($r:0,539$; $p:0,008$). Patients in whom complete remission has been observed, 16 patients' (%84,2) direct IF results detected negative. In remission decrease in anti-dsg-1 and anti-dsg-3 values was statistically significant ($p<0,001$). During clinical follow up in 9 patients (%36) whom relapse has occurred, 5 patients' (%55,5) direct IF results became positive with relapse. In 9 patients who relapse, anti-dsg-1 and/or anti-dsg-3 serum values were increased. Three of the 9 patients, increase of serum antibody levels have been observed 1-4 months before the relapse.

In this study we observed that serum desmoglein antibody levels correlate with disease severity and activity. Measurement of serum antibody values with ELISA is more sensitive than direct IF tests which also have a parallel course with disease activity. In clinical remission serial measurements of desmoglein antibodies can serve as an adjuvant means for clinical follow up and treatment modification. These findings must be supported with further studies.

Key words: Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus, Direct immunofluorescence, Desmoglein antibodies, Disease activity.

GİRİŞ

Pemfigus yaşamı tehdit eden, kronik seyirli, otoimmün, büllöz bir hastalıktır. Pemfigusun klasik iki formu pemfigus vulgaris (PV) ve pemfigus foliaseus (PF) tur. Her iki pemfigus formu da akantolizis denen epidermal hücrelerin birbirinden ayrılması ile karakterizedir. Akantolizis sonucu deri ve mukozalarda intraepidermal bül oluşumu gerçekleşir (1-3).

Pemfigus nadir görülen bir hastalık olup yıllık insidansı milyonda 0.75-5'tir (4). Hastalığın değişik formlarının insidansı bölgeden bölgeye değişmektedir; ülkemizde Akdeniz bölgesindeki pemfigus yıllık insidansı milyonda 2.4 olarak bildirilmiştir (5).

Klasik iki pemfigus formundan başka belirgin ağırlı oral ve konjonktival erozyonlar ile seyreden paraneoplastik pemfigus, ilaç nedenli pemfigus, immünglobulin (Ig) A antikoru ile karakterize IgA pemfigusu ayrı birer pemfigus formu olarak tanımlanmıştır. Bunların yanında pemfigus vulgarisin bir varyantı olan pemfigus vejetans, pemfigus foliaseusun lokalize formu pemfigus eritematozus ile endemik varyantı *fogo selvagem* de pemfigus sınıflamasında yer almaktadır (2, 4) (Tablo-1).

Tablo-1: Pemfigus sınıflandırması.

Pemfigus herhangi bir yaşta görülebilmesine karşın bulgular en sık 40-60 yaşları arasında ortaya çıkar. Pemfigus vulgaris en sık görülen pemfigus

formudur ve sıklıkla ağız içinde ağrılı, iyileşmeyen ülserasyonlarla başlar (2, 3). Ülserler, gevşek büllerin erode olmasıyla, sağlam görünümlü mukoza zemininde genellikle çok sayıda, yüzeysel, düzensiz kenarlı lezyonlar olarak ortaya çıkarlar. Ülserasyonlar ağız içinde herhangi bir yerde görülebileceği gibi en sık yanak ve dudak mukozası, damak ve dilde yerleşir. Kendiliğinden iyileşmeyen pemfigusun oral ülserlerini haftalar, aylar sonra deride oluşan içi berrak sıvı dolu büller izler. Büllerin üzerindeki epidermis ince olduğundan; büller kolayca açılarak yerini yüzeysel, kenarda bül artıklarının eşlik ettiği, üzerinde yer yer krutların olduğu erozyonlara bırakırlar. Büller daha çok saçlı deri, gövdenin üst kısmı ve sırtta yerleşir. Gövde lezyonlarının medial bölgede yerleşme eğilimi vardır. Deride çok katlı yassı epitel ile döşeli tüm alanlar tutulabileceği gibi hastaların %7.3'ünde hastalık sadece oral mukozada görülebilir (5). Oral mukoza dışında larenks, farenks, özofagus, burun mukozası, vagina, serviks, anorektal mukozada da pemfigusa ait lezyonlar gözlenebilir (5, 6). Pemfigusta göz tutulumu nadirdir; hastaların %10'undan azında görülür. Göz tutulumunda hafif konjonktivitten belirgin göz kapağı erozyonlarına kadar değişik tablolar olabilir (2, 7).

Pemfigus vulgarisin nadir bir varyantı olan pemfigus vegetans verrüsiform ve papillomatöz vejetasyonlara dönüşme eğiliminde olan bül ve püstüllerle karakterizedir (1-4). Otoimmün hasara karşı derinin reaktif bir cevabı olabileceği düşünülmektedir. İki subtipi tanımlanmıştır; tipik pemfigus gibi seyreden Neumann tipi ve hafif, lokalize form Hallopeau tipi. Lezyonlar tipik olarak aksilla, kasıklar, meme altı gibi major kıvrım yerlerine lokalizedir. Oral mukoza lezyonları ve dilde serebriform değişiklikler görülebilir (4).

Pemfigusun yüzeysel formu olan pemfigus foliaseus sporadik veya endemik olarak ortaya çıkabilir. Endemik pemfigus foliaseus (*fogo selvagem*) sıklıkla Brezilya, Tunus, Kolombiya gibi ülkeler başta olmak üzere dünyanın belli kırsal bölgelerinde görülür. Klinik ve histopatolojik olarak sporadik pemfigus foliaseus ile benzedir, ancak endemik form 10-20 yaşlarda sık olmak üzere daha genç hastalarda ortaya çıkar (3, 4). Sporadik pemfigus foliaseus ise daha ileri yaşlarda görülür ve ülkemizde pemfigus vulgarise göre insidansı daha düşüktür (5). Histopatolojik olarak bül subkorneal

yerleşir. Klinik olarak bül çatısı çok ince olduğundan sağlam bül görmek zordur, genellikle bülün açılmasıyla oluşan krutlar gözlenir. Seboreik bölgelere yerleşen lezyonlar eritemli zeminde, üzeri sarı krutlu ve skuamli erozyonlardır. Tedavi edilmeyen hastalarda tüm vücuda yayılım gözlenebilir. Pemfigus vulgarisin aksine şiddetli hastalıkta dahi oral mukoza ve diğer müköz membranlarda lezyon oluşumu çok beklenmez (2, 4). Pemfigus vulgarise göre hastaların genel durumu daha iyidir.

Senear-Usher sendromu olarak da bilinen pemfigus eritematozus pemfigus foliaceusun lokalize formudur. Yüz ve gövde üst kısmı gibi güneş gören alanlarda keskin sınırlı, eritemli, skuamli plaklarla karakterizedir (2, 3). Yüzdeki lezyonlar lupus eritematozusta olduğu gibi kelebek tarzı dağılım gösterebilir. Klinik benzerlik yanında direkt immünfloresanda intersellüler aralıkta immün depolanmaya ek olarak lupus eritematozustaki gibi dermoepidermal bileşkede granüler immünglobulin birikimi de gözlenebilir. Bu durum hastalığın pemfigus ile lupus arasında bir geçiş sendromu olabileceğini düşündürmektedir (1-3).

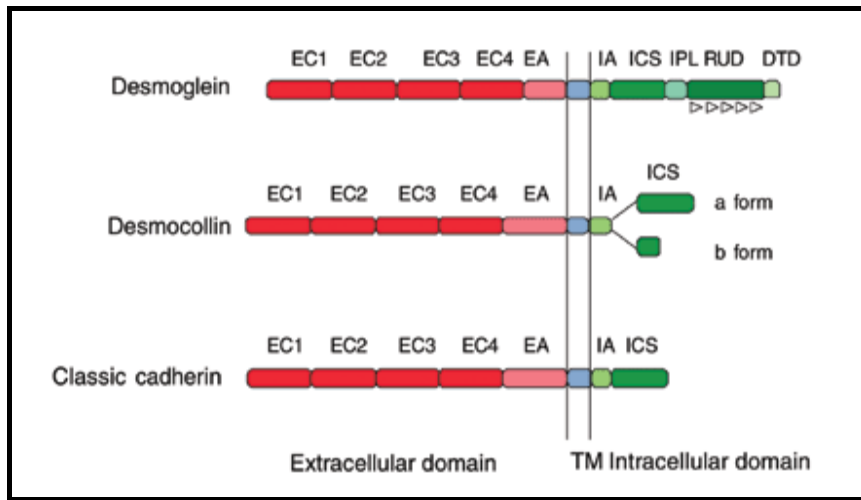
Anhalt ve ark. (8), 1990 yılında genellikle altta yatan lenfoproliferatif bir neoplazi ile ilişkili olan paraneoplastik pemfigusu tanımlamışlardır. Tümör hücreleri tarafından anormal biçimde üretilen tümöral antijenlere karşı gelişen otoantikörlerin, epitelyal antijenler ile çapraz reaksiyon vermesi ile hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Şiddetli mukozal tutulum, polimorf deri döküntüsü, eşlik eden bir neoplazinin olması, tedaviye dirençli olması bu hastalığın önemli özellikleridir (9, 10).

Belirli ilaçlar pemfigusu tetikleyebilir. İlaça bağlı pemfigusun klinik, histolojik ve IF bulgular açısından idiopatik pemfigustan herhangi bir farkı yoktur. Pemfigusa yol açan ilaçların çoğu tiyol ve tiyollere dönüşebilen sülfür grupları içerir. D-penisilamin, kaptopril, propanalol, indometasin, fenilbutazon, piroksikam ve tüberkülostatik ilaçlar en sık suçlanan ilaçlardır ancak penisilin, sefalosporin, fosinopril, ramipril, aspirin, nifedipin, fenobarbital, levodopa, interlökin de ilaca bağlı pemfigus nedeni olabilir (2, 11).

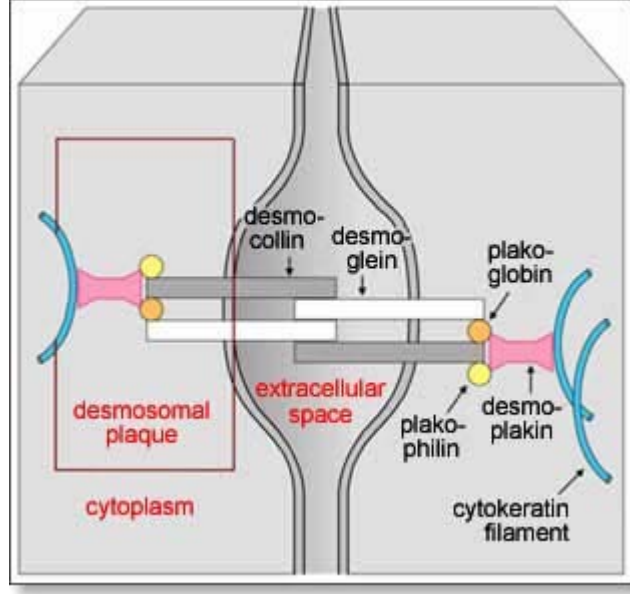
IgA pemfigusu intraepidermal bül oluşumuyla seyreden, vezikülopüstüller, nötrofilik infiltrasyon, intersellüler aralıkta IgA

depolanmasıyla karakterize bir pemfigus formudur (4). IgA pemfigusunda IgG antikorları bulunmaz. Lezyonlar gevşek vezikül veya püstüller ile başlayıp; ortadaki krutun etrafında yerleşmiş anüler ya da sirsine vezikülopüstüllerle seyreder.

Pemfigus grubu hastalıklardaki temel patoloji olan akantolizis gelişiminde, hücreler arası bağlantıyı sağlayan desmozomal bütünlüğün bozulması rol oynar. Desmozomal bütünlüğün bozulması bir adezyon molekülü olan desmogleinin ekstrasellüler kısmına karşı gelişen otoantikolar tarafından oluşturulur. Bunların arasında desmoglein-1 (dsg-1) ve desmoglein-3 (dsg-3) en iyi tanımlanmış olanlarıdır (12-16). Her iki molekül de kaderin gen ailesine ait desmozomal transmembranöz proteinlerdir. Kaderinler, Ca^{+2} -bağımlı adezyon ile epitelyal ve nöronal doku bütünlüğünün sağlanmasında rol oynarlar (16, 17). Diğer desmozomal kaderin ise desmokollindir. Klasik kaderinlere benzer olarak hem dsg-1 hem de dsg-3 molekülü kalsiyum bağlayıcılar içeren beş hücre dışı bölüm (EC1-EC5), bir transmembran bölüm ve hücre içi sitoplazmik kuyruktan oluşur (18) (Şekil-1). Dsg-1'in hücre dışı bölümlerinin, özellikle EC1-EC3'ün, dsg-1/dsg-1 (homofilik) adezyonunda rolü olduğu gibi; dsg-1/desmokollin adezyonunda da fonksiyonu vardır (18). Dsg-3 için ise homofilik bağlanmada EC1 bölümü önemlidir (19) (Şekil-2).



Şekil-1: Desmozomal kaderinlerin yapısı (20).



Şekil-2: Desmozomun yapısı (21).

Pemfigusun iki temel formunda farklı antijenler hedef alınır. Pemfigus vulgariste intersellüler antikorlar ağırlıklı olarak dsG-3 ve daha az olarak dsG-1'e karşı gelişirler. Buna karşın pemfigus foliaceusta antikorların çoğu dsG-1'e karşı gelişir (3). Ayrıca pemfigus foliaceus otoantikorları esas olarak EC1 bölümüne bağlanırken pemfigus vulgariste esas antijenik bölgeler EC1, EC2 ve EC4 bölümleridir (18, 19, 22). Dsg-3'ün EC1 ve EC2 bölümlerine karşı oluşmuş antikorlar yenidoğan farelerde suprabaziller akantolizise neden olduğu halde EC3-5'e karşı gelişen antikorların böyle bir etkisi saptanmamıştır (19).

Bu antikorlar genellikle IgG tipinde ve poliklonaldır. IgG4 antikor alt sınıfı hemen her zaman aktif pemfigus vulgarisli bireylerde saptanmaktadır (23). Remisyonda olan pemfigus hastalarında ağırlıklı olarak IgG1 tipinde antikorlar bulunurken, pemfigus vulgaris hastalarının sağlıklı akrabalarında IgG1 otoantikorları düşük seviyededir (23). Son dönem çalışmalar göstermiştir ki dsG-3'ün EC2 kısmına karşı gelişen IgG4 tipi antikorlar akantolizise neden olan ana antikorlardır. Buna karşın EC1'e karşı gelişen IgG4 tipi antikorlar ise daha çok akantolizisi kolaylaştırıcı veya arttırıcı bir etkiye sahiptirler. IgG1 ve IgG4 antikorlarının farklı patojenik aktivite göstermeleri hedef antijenin farklı epitoplarına karşı gelişmiş olmalarına bağlı

olabileceği düşünülmektedir (24). Pemfigusta IgG dışında başta C3 olmak üzere IgA ve IgM gibi başka antikolar da bulanabilir (3).

Serolojik analizler pemfigus patogenezinde rol alan antikoların dsg-1 ve dsg-3'den başka antijenik yapılara karşı geliştiğini de göstermektedir (25). Pemfigus serumunda 12-190kD arasında değişen farklı keratinosit antijenlerine karşı gelişmiş otoantikolar bulunmaktadır (26). Desmogleinler, plakoglobin, E-cadherin, kollajen XVII/BP180 pemfigus antikoları için hedef olabilirler. Bunların dışında FcεR1α, aneksinler ve asetilkolin reseptörleri gibi reseptör molekülleri de antijenik yapı oluşturabilir (26-28). Son yıllarda ise insan genomik bilgilerinin analizi sonucu dsg-1 ile %41, dsg-3 ile %50 oranında özdeşlik gösteren yeni bir desmoglein geni; desmoglein 4 tanımlanmıştır (29). Desmoglein 4 bir grup pemfigus vulgarisli hastanın serumu ile reaktivite göstermiştir (30). Ancak desmoglein 4'ün patolojik rolü netlik kazanmamıştır; desmoglein 4'ün pemfigus serumu ile reaktivitesinin dsg-1 otoantikolarının küçük bir bölümüyle desmoglein 4'ün çarpaz etkileşime girmesi sonucu olduğu bildirilmiştir (31).

Ancak hücreler arası antikoların hangi mekanizmalarla akantolize yol açtıkları bilinmemektedir. Antikoların desmoglein veya diğer adezyon moleküllerindeki bağlanma noktalarını fiziksel olarak bloke edebileceği, desmozomların yapı ya da fonksiyonlarını bozabileceği öne sürülmektedir (32-34). Antikoların proteolitik enzimlerin salınımlarını arttırmaları diğer bir olasılıktır. Stafilokoksik haşlanmış deri sendromunda dsg-1'e bağlanan ve onu parçalayan bir toksin tarafından pemfigus foliaseustakine benzer büller oluşur. Bir serin proteaz tarafından bül gelişiminin gözlenmesi bu anlamda dikkate değer bir bulgudur (35). Akantolizis gelişimini antikoların tetiklediği sinyalizasyonu takiben keratinosit hücre iskeletinde yeniden yapılanmanın gelişmesi ve bunun sonucunda etkilenen hücrelerde çekilme-büzüşmenin meydana gelmesi ile de açıklamak mümkündür. Bu hipoteze göre büzülme sonucunda keratinositler birbirinden ayrılır (36).

Pemfigus etyopatogenezinde antikolar tarafından hücre adezyonunun bozulması temel mekanizma iken bunun sonucunda oluşan klinik tablolar daha karmaşıktır. Pemfigus foliaseusta subkorneal bül oluşumu gözlenirken

pemfigus vulgariste daha derinde, suprabazal alanda bül oluşur. Pemfigus vulgariste oral mukoza lezyonları gelişirken, pemfigus foliaceusta oral mukoza tutulumu beklenmez. Bazı hastalarda pemfigus vulgaris sadece oral mukoza lezyonları ile seyrederken bazı hastalarda hem deri hem mukoza lezyonları gelişir. Her tabloda desmoglein antikor profili farklıdır (37). Pemfigus foliaceusta sadece anti-dsg-1 otoantikörleri bulunurken, mukozal pemfigus vulgariste sadece anti-dsg-3 otoantikörleri, mukokütanöz pemfigus vulgariste hem anti-dsg-1 hem de anti-dsg-3 otoantikörleri bulunur. Ayrıca hastalığın iki formunda hedef antijenler bülün yerleşim yerine uygun olarak epidermisin farklı tabakalarında yoğunlaşma gösterirler. Deride dsg-1 epidermisin yüzeysel tabakalarında yoğun olarak bulunurken, dsg-3 derin tabakalarda yoğunlaşır. Mukozada her iki desmoglein molekülü de eksprese edilir ancak dsg-1 daha düşük seviyede bulunmaktadır. Bu gözlemler ışığında “desmoglein kompensasyon teorisi” gündeme gelmiştir (38). Sadece anti-dsg-1 IgG ile bül yüzeysel epidermiste oluşur çünkü derin dermiste dsg-3 dsg-1’i kompanse etmektedir. Anti-dsg-1 IgG mukozaya da bağlanır fakat dsg-3 kompensasyonundan dolayı lezyon oluşumu gözlenmez. Sadece anti-dsg-3 IgG varlığında ise dsg-1’in kompasyonuna bağlı olarak deride lezyon gözlenmezken mukozada dsg-1 düşük olduğundan dsg-3’ü kompanse edemez ve lezyon oluşur. Her iki antikorun varlığında ise hem deride hem de mukoza da lezyonlar oluşur.

Pemfigus grubu hastalıkların tanısında kullanılan *Nikolsky* belirtisi akantolizisin klinik karşılığıdır. *Nikolsky* belirtisinde deriye basınç uygulanmasıyla epidermis altta yatan dermisten ayrılır. Hem lezyon kenarındaki normal görünümlü deriye hem de lezyondan uzak normal deriye bası uygulanmasıyla bu bölgelerde erozyon oluşumu gösterilebilir. Ayrıca bülün çatısından veya erozyonun kenarındaki bül artığından tutulup çekildiğinde epidermisin normal görünümlü deri boyunca sıyrılabilmesi de pozitif *Nikolsky* belirtisinin işaretidir. Lezyon kenarında *Nikolsky* belirtisinin gösterilmesi marjinal, lezyondan uzak bölgede işaretin ortaya çıkarılması ise direkt *Nikolsky* belirtisidir. *Nikolsky* belirtisinin bu modifikasyonlarından marjinal olanı yüksek duyarlılığa sahip iken direkt olan yüksek özgülüğe

sahiptir (39). *Nikolsky* belirtisinin tanısal değerinin yanı sıra prognostik değeri de vardır (2).

Tüm pemfigus formları için en güvenilir ve hassas tanı yöntemi olan direkt IF incelemede hastanın deri ve müköz membranlarında hücreler arası IgG birikimini *in vivo* olarak gösterilmektedir (4, 40). Direkt IF inceleme için biyopsi örnekleri perilezyonel normal deri veya mukozadan alınmalıdır. Alınan doku örneklerinden frozen ile kesitler alınarak bir lam üzerine aktarılır. *Fluorescein isothiocyanate* (FITC) ile konjuge edilmiş anti-human globulinle inkübe edilen örnekler floresan mikroskopta incelenir. Bu yöntemde tüm epidermis boyunca hücreler arasında kesintisiz “balık ağı” veya “tavuk kümesi” görünümündeki elma yeşili floresan veren depolanma, pemfigus açısından patognomonik bulgudur (2, 3). Depolanmanın yoğunluğu pemfigus vulgariste biraz daha suprabazal alanlarda pemfigus foliaseusta ise daha çok üst epidermiste olabilirse de direkt IF ile kesin ayırım yapmak mümkün olmayabilir.

İndirekt IF yöntemde dolaşan antikorların saptanması için hasta serumu incelenir. İmmünofloresans boyamada substrat olarak dsg-3 için maymun özofagusu daha hassas iken dsg-1 için normal insan derisi veya kobay özofagusu daha hassastır (4). Bu incelemede hasta serumlarının seri dilüsyonları substratın frozen kesitleri ile inkübe edilir. Daha sonra FITC ile konjuge edilmiş anti-human globulin ile işaretlenen antikorlar floresan mikroskopta incelenir. Kullanılan substrata bağlı değişkenlik göstermekle birlikte hastaların %80-90'ında pozitif saptanan indirekt IF incelemenin özgüllüğü direkt IF yöntemine göre daha düşüktür. Çünkü ABO kan grubu antijenleri ile yanıklarda ve alerjik reaksiyonlarda düşük titrasyonlarda da olsa indirekt IF pozitif saptanabilmektedir (2, 3).

Direkt ve indirekt IF yöntemler tuzla ayrıştırılmış deride de uygulanabilirler. Bu yöntemde büllöz pemfigoid, akkiz epidermolizis büllöza gibi dermoepidermal bileşkede bül oluşumuyla seyreden hastalıkların ayırıcı tanısı yapılabilir (1).

Son dönemde geliştirilen immüno serolojik yöntemlerden biri olan ELISA sayesinde hasta serumunda anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 antikorları

kantitatif ve kalitatif olarak saptanabilir hale gelmiştir (15). ELISA yönteminde rekombinan dsg-1 ve -3 antijenleri ile hasta serumundaki desmoglein antikörlerinin bağlanması; enzim aracılığıyla renkli ürünlere dönüştürülür ve fotometrik olarak değerlendirilir. ELISA testi ile serolojik olarak pemfigus formlarını ayırt etmek mümkündür; sadece anti-dsg-1 antikör pozitifliği pemfigus foliaceus, sadece anti-dsg-3 antikör pozitifliği mukozal pemfigus vulgaris tanısını düşündürürken her iki antikörün varlığı mukokütanöz pemfigus vulgaris tanısını koydurur. Pemfigus tanısında ELISA ile desmoglein otoantikörlerinin saptanması oldukça hassas ve özgül bir yöntemdir. Değişik çalışmalarda pemfigus foliaceus için ELISA ile anti-dsg-1 antikör tespitinin tanısal hassasiyeti %97,9-100 olarak bildirilmektedir (15, 41, 42). Pemfigus vulgariste anti-dsg-1'in ELISA ile ölçümüyle tanısal hassasiyet %69,1-95 iken anti-dsg-3 için %85-100 olarak saptanmıştır (15, 41, 42). Her iki tip pemfigusta özgüllük anti-dsg-1 için %85,7, anti-dsg-3 için %92,3 olarak bulunmuştur (42).

Pemfigus tedavisinde kullanılan ajanların temel etki mekanizması doku hasarı yaratan antikörlerin sentezini azaltmalarıdır. Bu nedenle de tedavide sadece antikör üretimini azaltacak ajanların geçerliliği vardır. Sistemik kortikosteroid tedavisi hemen her zaman başlangıç tedavisidir. Steroid tedavisi için başlangıç dozu genellikle 1 mg/kg/gün (60-80 mg/gün) prednizolondur (2, 4, 43, 44). Başlangıçta başka bir immünsüpresif ajan ile kombinasyon tedavi etkinliğini artırır ve steroide bağlı yan etki riskini azaltır (2, 44). En sık azatiyoprin ve mikofenolat tercih edilir. Azatiyoprin 2-4 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Lökopeni, pansitopeni, hepatotoksisite, bulantı ve ilaç ateşi en sık gözlenen yan etkileridir. Daha az yan etkiye sahip olan mikofenolat mofetilin etkili dozu 25-35 mg/kg/gündür. Ancak bazı araştırmacılar ilk basamakta steroidi tek başına kullanmakta, yanıt alınamazsa bir immünsüpresif eklemektedir (44). Fakat bu ajanların etkilerinin ortaya çıkması 8 haftaya kadar uzayabilmektedir (3, 45). Dolayısıyla kliniği hızlı ilerleyen hastalarda, zaman kazanma açısından steroidle birlikte başlamak uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Steroide adjuvan olarak siklofosfamid ve metotreksat da kullanılmaktadır. Siklofosfamid pemfigus tedavisindeki en etkili ilaçlardan birisidir (2). Dozu 1-2 mg/kg/gün olan siklofosfamidin yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Erken dönemde hemorajik sistit, miyelosüpresyon; geç dönemde lenfoma, lösemi, mesane kanseri gelişme riski ve sterilite olası yan etkileridir. Metotreksat 10-30 mg/hafta dozunda kullanılır ve bazı ötorler tarafından ilk tercih edilen adjuvan immünsüpresif ajandır (44).

Pemfigus tedavisinde steroid dozu remisyon elde edilene kadar tedrici olarak artırılır (2, 3, 43). Ancak hastaların bir kısmında tüm doz artırımlarına rağmen hastalık ilerler veya klinik düzelmeye dair belirti gözlenmez. Bu durumdaki hastalar dirençli kabul edilip tedavide alternatif yöntem (pulse steroid, plazmaferez) ve ilaçlara (intravenöz immünglobulin, biyolojik ajanlar) gereksinim duyulabilir.

İntravenöz yüksek doz pulse metilprednizolon tedavisi (1 gr/gün, 3-5 gün süre ile); total kümülatif steroid dozunu ve dolayısıyla yan etki riskini azaltmak için gündeme gelmiştir. Şiddetli ve tedaviye dirençli vakalarda pulse steroid tedavisinin etkili olduğu bildirilmektedir (46). Ancak tek başına pulse steroidin kullanılmasının tedavi etkinliğini arttırmadığı, idame tedavisine adjuvan olarak kullanılabileceği de belirtilmektedir (43). Dolayısıyla pulse metilprednizolon tedavisi ilk seçenek tedaviden çok, şiddetli ve dirençli hastalarda adjuvan olarak kullanılabilir.

Plazmaferez steroid ve immünsüpresif ajanlar ile kombine edildiğinde dirençli ve şiddetli pemfigusta iyi bir seçenek olabilmektedir (2). Ancak yeni tanı konmuş olgularda etkisiz olduğu ve mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (47). Antikor gelişimini uyardığından beraberinde siklofosfamid gibi immünsüpresif bir ajan kullanılmalıdır. Bu da yan etki riskini daha da artırmaktadır. Trombositopeni, hipokalsemi, ürtiker, ateş, hipotansiyon, sepsis, tromboemboli, akut hepatit, bulantı, baş dönmesi ve bacak kas krampları plazmafereze ait olası yan etkilerdir.

İntravenöz immünglobulin serumda bulunan ve pemfigusa yol açan antikorların seviyesini hızlı ve selektif olarak azaltmaktadır (2, 44, 48). Akut hastalık tedavisinde klasik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, kronik

hastalık tedavisinde ise remisyonu sağlamak ve standart tedaviyi nüks olmadan azaltmak için kullanılır. İntravenöz olarak birkaç saat içerisinde ve 2 g/kg dozunda 3-4 günlük dönemler halinde kullanılan ilaç duruma göre 2-4 haftada bir tekrarlanır. Birlikte siklofosfamid veya azatiyoprin gibi bir immünsüpresif ajan kullanımı etkiyi artırır (2, 43, 44).

Son dönemde dolaşan B hücre miktarını azaltan ve B hücrelerinin antikor üreten plazma hücrelerine dönüşümünü engelleyen anti-CD20 antikorü (rituksimab) ile pemfigus tedavisinde olumlu sonuçlar bildirilmiştir (2, 44). Biyolojik ajanlardan TNF- α inhibitörleri ile sınırlı sayıda olguda iyi sonuçlar elde edilmiştir (46).

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde öncelikli rehber klinik düzelmelerin durumudur. Tedaviye yanıt ve klinik remisyona takibi; yeni lezyon çıkışının durması, mevcut lezyonların iyileşmesi ve *Nikolsky* belirtisinin negatifleşmesinin değerlendirilmesi ile yapılabilir (2). Klinik değerlendirmeyi daha objektif yapabilmek için çeşitli klinik şiddet derecelendirme sistemleri geliştirilmiştir (49-51). Tüm şiddet derecelendirme sistemlerinde, deri ve mukoza ayrı ayrı değerlendirilirken, derecelendirme sistemlerinin bazıları lezyonların yaygınlığı yanında hastalık aktivitesini yansıtan kuru erozyonlar, re-epitelizasyon veya *Nikolsky* belirtisinin durumu gibi şiddet katsayılarını da kullanmışlardır (50, 51). Klinik remisyonda hastalık aktivitesinin izlenmesi etyopatogenezde rol alan otoantikorların laboratuvar takibi ile de yapılabilir (2, 24, 40, 49).

Pemfigusta remisyon lezyonsuz dönem olarak tanımlanır. Ancak çalışmalarda remisyon tanımı için farklı kriterler esas alınmıştır. Herbst ve Bystryn (52) tam remisyona hastanın sistemik tedavi almadığı ve 1 aydan uzun süredir lezyonsuz olduğu dönem olarak kabul etmişken; kısmi remisyona 15 mg/gün veya daha düşük prednisone, 100 mg/gün veya daha düşük siklofosfamid/azatiyoprin ya da sadece dapson/altın tedavisi alırken 1 aydan daha uzun süren lezyonsuz dönem olarak kabul etmişlerdir. Balighi ve ark. (53) ise klinik remisyona idame tedavisi olarak prednizolon 5-7,5 mg/gün alırken 3 ay boyunca bül, erozyon, krut ve vejetasyon da dahil mukozal ve kutanöz lezyonun olmaması olarak tanımlamıştır. İki bin sekiz yılında

yayınlanan konsensus raporunda ise tedavisiz tam remisyon 2 aydır tedavi almayan hastada lezyonsuz dönem; tedavi altında tam remisyon ise minimal tedavi alan hastada lezyonsuz dönem olarak kabul edilmiştir (54). Tedavisiz kısmi remisyon; 2 aydır sistemik tedavi almayan hastada 1 haftada iyileşen geçici lezyonların olması, tedavi altında kısmi remisyon; minimal tedavi alan hastada 1 haftada iyileşen geçici lezyonların olması olarak tanımlanmıştır (54).

Remisyon sağlandıktan sonra ilaç dozu yavaş olarak azaltılır. Pemfigus dinamik bir hastalık olduğundan doz değişikliklerine hızlı yanıt verir, bu yüzden steroid dozu azaltılırken hastalar daha yakın takip edilmelidir. Pemfigus hastalarının takibinde klinik düzelmelerin yanında hastalık aktivitesini izlemek için adjuvan, objektif verilere gereksinim duyulmuştur. Bu amaçla değerlendirilen direkt IF yöntem hem tanıda hem de hastalığın immünolojik aktivitesinin saptanmasında indirekt IF yöntemine göre daha değerli bulunmuştur (40, 53, 55). Direkt IF yanında kantitatif veri elde edilmesine olanak sağlayan ELISA yöntemi ile otoantikörlerin takibinin de hem hastalık şiddeti hem de hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3, 24).

Bu çalışmada pemfigusta anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 antikor serum düzeyleri ile direkt IF incelemelerin hastalık aktivitesi ve tedavi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubunu Nisan 2007 ile Haziran 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde takip edilen 12'si kadın, 13'ü erkek 25 hasta oluşturmaktaydı. Klinik, histopatolojik ve IF incelemeler sonucunda pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus tanıları alan hastalar çalışmaya alındı. Diğer pemfigus formları (paraneoplastik pemfigus, ilaca bağlı pemfigus, IgA pemfigusu) için tanı almış olmak ve doğurgan çağıdaki bayanlarda gebelik dışlanma kriterleriydi.

Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (etik kurul onay no: 2007-7/31) ve çalışma kriterlerine uygun olarak tedaviye alınan hastalara aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı.

Hastaların tedavi öncesi ve eğer nüks gelişmişse nüks esnasındaki hastalık şiddetleri Harman ve ark. (49) tarafından önerilen skorumaya sistemine göre deri ve oral mukoza için ayrı olmak üzere derecelendirildi (Tablo-2).

Tablo-2: Pemfigusta hastalık şiddet derecelendirilmesi.

Oral mukoza hastalık şiddet derecelendirmesi	0 → Lezyon yok 1 → Hafif aktivite; 1-3 erozyon 2 → Orta aktivite; 4-10 erozyon veya generalize deskuamatif gingivit 3 → Şiddetli aktivite; 10 < erozyon veya generalize deskuamatif gingivite oral mukozanın diğer alanlarında erozyonların eşlik etmesi
Deri hastalık şiddet derecelendirmesi	0 → Lezyon yok 1 → Hafif aktivite; 1-5 lezyon 2 → Orta aktivite; 6-20 lezyon 3 → Şiddetli aktivite; 20 < lezyon veya geniş, birleşme eğiliminde erozyonlar

Çalışmaya alınan hastalardan tedavi öncesinde, aynı gün lezyonlu deri kenarından doku örneği ve periferik venöz kan alındı. Prednizolon \leq 20 mg/gün tedavisi alan ve 3 aydır yeni lezyon çıkışı olmayan hastalar tam remisyon; tedavi öncesindeki lezyonların iyileşmesi ancak kısa sürede iyileşen geçici yeni lezyonların çıkışının görülmeye devam etmesi ise kısmi remisyon olarak kabul edildi. Remisyonun 3., 6. ve 12. aylarında hastalardan periferik venöz kan örnekleri ve lezyonsuz kalça bölgesinden doku örnekleri tekrar alındı. Oral mukozaya sınırlı hastalığı olanlardan doku örneği alt dudak mukozasından alındı. Takip esnasında nüks gelişen hastalardan aynı gün lezyonlu deri kenarından doku örneği ve periferik venöz kan örnekleri tekrarlandı.

Hastaların laboratuvar tetkikleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELISA ve İmmünoloji Laboratuvarları'nda çalışıldı. Periferik venöz kan örnekleri 3000 rpm.de 4 dakika santrifüje edilip serumları ayrıldı. Serumlar anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 çalışması yapılmaya kadar derin dondurucuda (-80°C) saklandı. Serum anti-dsg-1 ve -3 IgG antikor düzeyleri ELISA (Mesacup Desmoglein Test "Dsg 1 ve Dsg 3"; Medical & Biological Laboratuvarları, Nagoya, Japonya) ile araştırıldı. Test kitinin prosedürüne göre; 1:101 oranında dilue edilen serum örnekleri rekombinan dsg-1 ve -3 ile kaplı kuyucuklara ilave edildi, 1 saat oda sıcaklığında enkübasyonu takiben kuyucuklar 4 kez yıkandı, kuyucuklara horseradish peroksidaz ile konjuge anti-human IgG monoklonal antikorları ilave edilip tekrar 1 saat oda sıcaklığında enkübe edildi. Yıkama işlemi takiben kuyucuklara substrat olarak 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin dihidroklorid/hidrojen peroksit (TMB/ H_2O_2) ilave edildi ve 30 dakika oda sıcaklığında enkübasyon sonunda enzimatik reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 1 N H_2SO_4 eklendi. Optik dansite değerlendirmesi 450 nm'de ELISA okuyucusunda (Tecan Sunrise, Avusturya) yapıldı. Sonuçlar aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Ünite (U/ml)} = \frac{\text{Örnek (OD)} - \text{Kalibratör 1 (OD)}}{\text{Kalibratör 2 (OD)} - \text{Kalibratör 1 (OD)}} \times 100$$

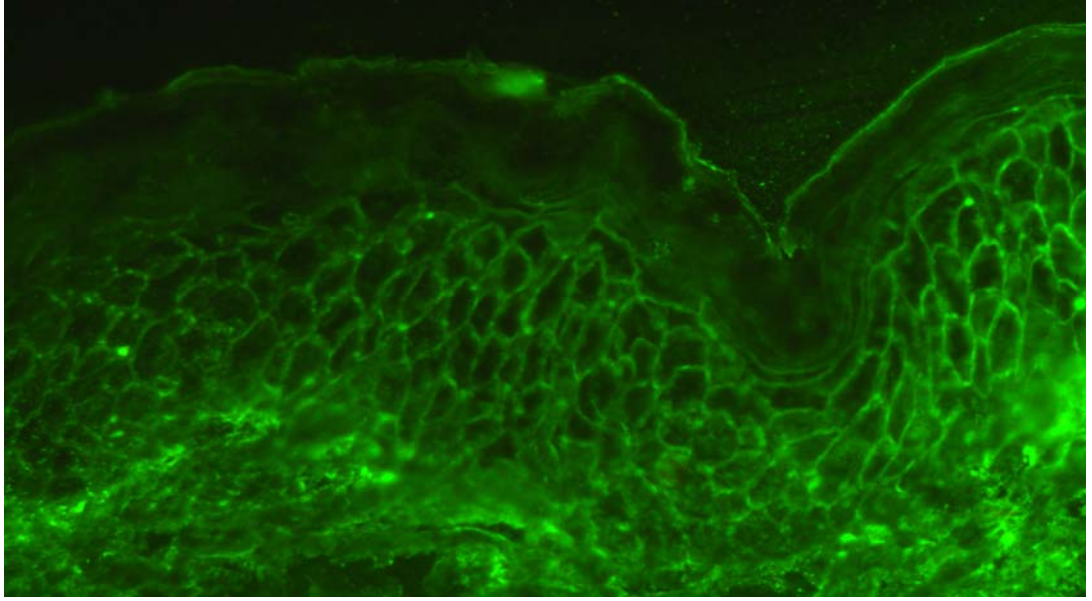
Doku örneklerinden frozen ile 4-6 µm kalınlığında kesitler alınıp lam üzerine aktarıldı. Kesitler IF çalışması yapıncaya kadar derin dondurucuda (-20°C) saklandı. Doku kesitlerinde IF ile immün birikimler (IgG, IgA, IgM, C3) araştırıldı. Çalışmanın yapıldığı gün kesitlerin derin dondurucudan çıkartılıp 1 saat boyunca soğuk hava üfleyen vantilatör karşısında bekletilerek tespit edilmeleri sağlandı. Her immün birikim için ayrı kesitler (toplam 4 kesit) kullanıldı, üzerlerine phosphate buffer saline (PBS) ile 1/10 dilue edilmiş FITC ile konjuge anti-human IgG, IgA, IgM, C3 (Dako, Amerika Birleşik Devletleri) ilave edilerek 30 dakika oda sıcaklığında, nemli ve karanlık ortamda enkübe edildi. Enkübyasyonu takiben lamlar PBS içeren şaleler içinde önce 5 dakika sonra 3 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırılarak toplam 2 kez yıkandı. Yıkama işlemini takiben süzdürülüp fazla sıvısı alınan lamların üzerine gliserol/PBS damlatılarak lamel kapatıldı. Değerlendirme floresan mikroskopta yapıldı. Epidermis boyunca hücreler arasında kesintisiz “balık ağı” görünümündeki elma yeşili floresans pozitif olarak değerlendirildi.

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda 'SPSS for Windows Version 13,0' istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubu 12 kadın (%48), 13 erkek (%52) olmak üzere toplam 25 kişiden oluşuyordu. Olguların yaşları 37-87 arasında değişmekte olup, ortalama $53,4 \pm 11,3$ (ortalama \pm SS) idi. Yirmi beş pemfigus hastasının 23'ü (%92) klinik ve histopatolojik olarak pemfigus vulgaris tanısı, 2'si (%8) pemfigus foliaceus tanısı almıştı. Pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus tanısı alan hastalar içerisinde bu hastalıkların varyantları (pemfigus vejetans, pemfigus eritematozus) olan diğer subtiplere ait hasta yoktu. Pemfigus vulgaris hasta grubunda 6 olguda (%26,1) hastalık oral mukozaya sınırlı iken, 17 olgu (%73,9) mukokütanöz pemfigus vulgaris formunda idi. Hastaların 19'u (%76) yeni tanı alan hastalar iken, 6'sı (%24) daha önce tanı almış ancak klinik izleme devam etmeyen ve çalışmaya alınma sırasında tedavisiz dönemi takiben hastalık aktivasyonu olan hastalar idi. Olguların hastalık süreleri 1,5-19 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $4,4 \pm 4,4$ idi.

Çalışmaya alınan 25 hastanın 2'si (biri PV, biri PF) direkt IF için deri punch biyopsi örneğini vermeyi kabul etmediği için, 1 PV hastasının da tedavi öncesi alınan doku örneğinde dermoepidermal bileşke gözlenmediğinden direkt IF sonuçları değerlendirilmeye alınmadı. Yirmi iki hastanın 21'inde (%95) tedavi öncesinde direkt IF'da balık ağı immün birikim saptandı (Şekil-3). On altı (%72,7) olguda Ig G ve C3'te birikim saptanırken 1 olguda Ig A ve C3; 1 olguda Ig G, Ig A ve C3; 1 olguda Ig G, Ig M ve C3; 1 olguda sadece Ig G; 1 olguda sadece C3 birikimi mevcuttu. Bir olguda (%5) tedavi öncesi epidermiste immün birikim saptanmadı.



Şekil-3: Olgu 6'nın tedavi öncesi epidermiste yeşil floresans veren “balık ağı” görünümünde IgG birikimi.

Tüm hastaların tedavi öncesi ve remisyonun 3. ayındaki anti-dsg-1 ve -3 antikor değerleri, 24 hastanın remisyonun 6. ayındaki anti-dsg-1 ve -3 antikor değerleri, 14 hastanın remisyonun 12. ayındaki anti-dsg-1 ve -3 antikor değerleri ELISA ile ölçüldü. Bir hastada remisyonun 5. ayında iken nüks gelişmesi nedeniyle remisyonun 6 ve 12. aylarındaki anti-dsg-1 ve -3 antikor değerleri ölçülemedi. Beş hastada remisyon süresi 1 yıla tamamlanmadan nüks gözleendiğinden, 4 hastada çalışma sonlandırıldığında 12. ay remisyon süresine erişilmediğinden, 6. ay remisyon süresini tamamlayan 1 hastada ise exitus geliştiğinden remisyonun 12. aylarındaki anti-dsg-1 ve 3 antikor değerleri ölçülemedi.

Mukokütanöz pemfigus vulgarisli hastaların tedavi öncesinde tamamında anti-dsg-3, 15 hastada da (%88.2) anti-dsg-1 pozitif bulundu. Mukozal pemfigus vulgarisli hastaların tedavi öncesinde hepsinde anti-dsg-3, 2 olguda da (%33.3) anti-dsg-1 pozitif saptandı. Pemfigus vulgarisli olan toplam 17 hastada (%73.9) tedavi öncesi anti-dsg-1 antikor pozitif iken hepsinde anti-dsg-3 pozitif. Pemfigus foliaceuslu iki olguda tedavi öncesinde anti-dsg-1 pozitif, anti-dsg-3 negatifti (Tablo-3). Tedavi öncesinde anti-dsg-1 negatif olan 2 pemfigus vulgaris olgusunda deri lezyonları gözlenirken, anti-

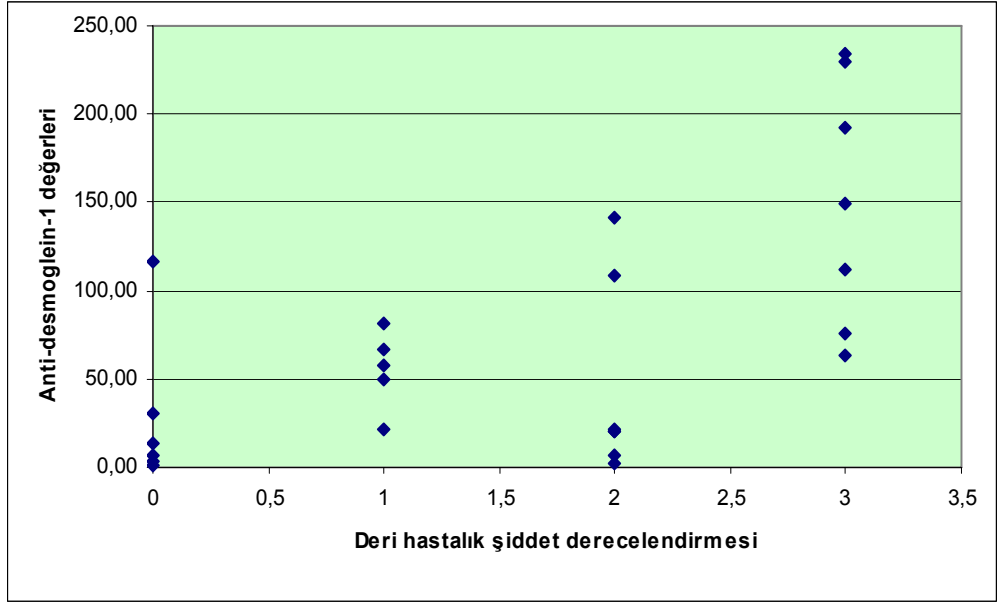
dsg-1 pozitif olduğu halde 2 pemfigus vulgaris olgusunda deri lezyonu yoktu. Tedavi öncesi anti-dsg-1 (p:0,225) ve -3 (p:0,740) değerlerinde ve cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Yaş ile anti-dsg-1 (p:0,125) ve -3 (p:0,287) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo-3: Tedavi öncesi pemfigus tiplerinde desmoglein antikörlerinin pozitif saptanma oranları.

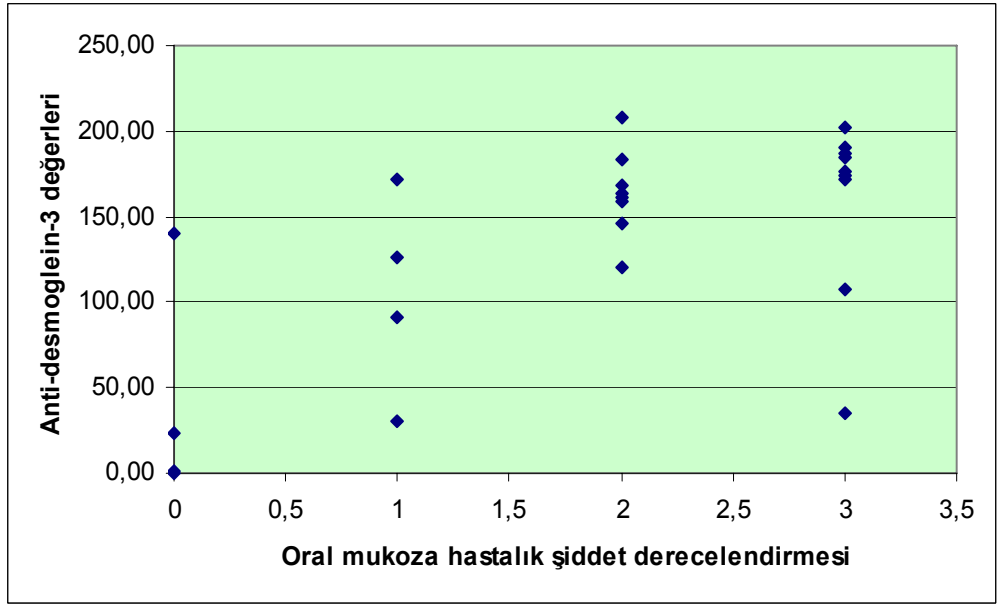
	Mukokütanöz PV (n:17) n (%)	Mukozal PV (n:6) n (%)	PF (n:2) n (%)
Anti-dsg-1	15 (%88.2)	2 (%33.3)	2 (%100)
Anti-dsg-3	17 (%100)	6 (%100)	0

PV: Pemfigus vulgaris, PF: Pemfigus foliaceus, Anti-dsg-1: Anti-desmoglein-1, Anti-dsg-3: Anti-desmoglein-3

Hastalık şiddet derecelendirmesi deri tutulumu yönünden 7 hastada (%28) şiddetli, 7 hastada (%28) orta, 5 hastada (%20) hafif şiddette idi. Oral mukoza hastalık şiddet derecelendirmesi ise 9 hastada (%39) şiddetli, 8 hastada (%34,8) orta, 4 hastada (%17,4) hafif şiddette idi. Anti-dsg-1 antikör serum düzeyleri deri şiddet derecelendirmesi ile (r:0,577; p:0,003), anti-dsg-3 antikör serum düzeyleri ise oral mukoza şiddet derecelendirmesi ile ilişkili bulundu (r:0,539 ; p:0,008) (Şekil-4, Şekil-5). Anti-dsg-3 antikör serum düzeyleri ile deri şiddet derecelendirmesi arasında, anti-dsg-1 antikör serum düzeyleri ile oral mukoza şiddet derecelendirmesi arasında ilişki saptanmadı (p>0,05).



Şekil-4: Anti-dsg-1 serum antikor düzeyleri ile deri hastalık şiddet derecelendirmesi.



Şekil-5: Anti-dsg-3 serum antikor düzeyleri ile oral mukoza hastalık şiddet derecelendirmesi.

Yirmi iki olguda (%88) tam remisyona ortalama 4.7 ± 1.7 ay, 3 olguda (%12) kısmi remisyona ortalama 4 ± 1 ay sonunda gözlemlendi. Tam remisyona giren hastaların 16'sında (%84,2) tedavi öncesi direkt IF'da saptanan immün birikim remisyona girince negatifleşti.

Anti-dsg-1 değerleri tedavi öncesi pozitif saptanan 17 PV hastasının 15'inde (%88,2) remisyona girince anti-dsg-1 değerlerinde belirgin azalma gözlemlendi, 13 (%76,4) olguda remisyona girince anti-dsg-1 negatifleşti. Anti-dsg-1 düzeylerinde azalma gözlenmeyen 2 olgunun 1'inde takiplerinde nöks gelişirken, 1 olgu ise kısmi remisyona gözlenen hasta grubunda idi. İki pemfigus foliaceus olgusunda ise remisyona girince anti-dsg-1 düzeylerinde belirgin azalma gözlemlendi ancak remisyona girince 6. ayda negatifleşme gözlemlendi. Yirmi üç pemfigus vulgaris hastasının 14'ünde (%60,8) remisyona girince anti-dsg-3 düzeyleri belirgin azalma gösterdi, 14 olgunun 8'inde (%34,7) remisyona girince anti-dsg-3 negatifleşti. Anti-dsg-3 düzeyleri azalmakla birlikte negatifleşmeyen 7 olgunun (%30,4) 2'sinde takiplerde nöks gelişirken 2 olgu ise kısmi remisyona girdi. Anti-dsg-3 düzeyleri yüksek seyreden 1 (%4,3) olguda takipte nöks gelişti. Desmoglein değerlerinde remisyona girince gözlenen değişiklikler Tablo-4'te yer almaktadır. Desmoglein düzeyleri yüksek seyreden hastalarda remisyona girince kalıcı olmadığı gözlemlendi (Tablo-5).

Tablo-4: Desmoglein değerlerinde remisyona girince gözlenen değişiklikler.

	Anti-dsg-1		Anti-dsg-3	
	PV	PF	PV	PF
Tedavi öncesi pozitif saptanma (%)	73,9	100	100	0
Remisyonda belirgin azalma gözlenme (%)	65,2	100	60,8	0
3. ay remisyonda negatif saptanma (%)	56,5	0	34,7	0
Dsg değerlerinin yüksek seyretmesi(%)	8,6	0	8,6	0
Dsg değerlerinde azalmayla birlikte yükseklik (%)	0	0	26	0

Anti-dsg-1: Anti-desmoglein-1, Anti-dsg-3: Anti-desmoglein-3

Tablo-5: Pemfigus vulgarisli hastalarda tedavi sonrası desmoglein değişimlerinin hastalık seyriyle ilişkisi.

	Tam remisyon (n)	Kısmi remisyon (n)	Nüks (n)
Dsg-1 Remisyona girince belirgin azalma	15	-	-
3. ay remisyonda negatif saptanma	13	-	-
Remisyonda azalma ancak negatifleşmeme	-	-	-
Remisyonda yüksek saptanma	-	1	1
Dsg-3 Remisyona girince belirgin azalma	14	-	-
3. ay remisyonda negatif saptanma	8	-	-
Remisyonda azalma ancak negatifleşmeme	3	2	2
Remisyonda yüksek saptanma	-	-	1

Dsg-1: Desmoglein-1, Dsg-3: Desmoglein-3

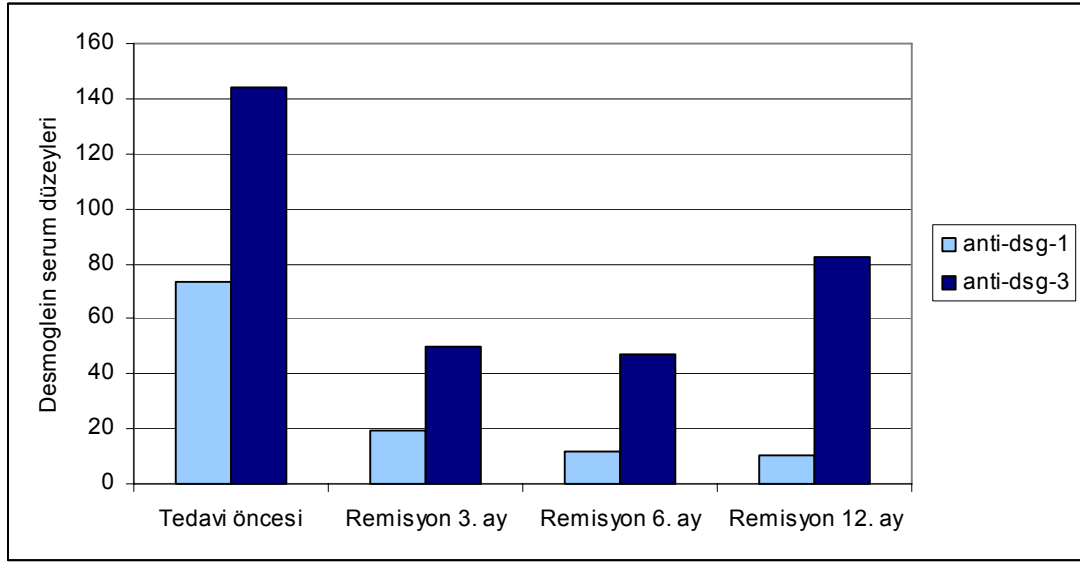
Anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 değerlerinde remisyona girince gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Bulunan anti-dsg-3 ortalama değerlerinin anti-dsg-1 ortalama değerlerine göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Remisyonun 12. ayında ortalama anti-dsg-3 değerlerinde saptanan yükselmenin 3 olguda nüks öncesi anti-dsg-3 değerlerindeki artışa bağlandı. Ayrıca remisyonun 12. ayında anti-dsg-3 değerlerinde gözlenen artış gözlenen 3 olgunun 1'inin serum örneklemeinden hemen önce tedaviye kısa süreli ara verdiği saptandı. Bu olguda tedavinin devamı ile klinik olarak nüks gözlenmedi. Anti-dsg-3 değerlerinde gözlenen artış gözlenen diğer 2 olguda örneklemeden 1 ay sonra yapılan takipte klinik remisyonun devam ettiği gözlemlendi. Desmoglein değerlerinde remisyona girince gözlenen yüzde değişimlerinde cinsiyet ve yaşıya göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Mukozal ve mukokütanöz pemfigus vulgaris hastaları arasında da remisyona girince gözlenen yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tedavi öncesi ve remisyon esnasındaki ortalama anti-dsg-1 ve -3 değerleri Tablo-6 ve Şekil-6'da gösterilmektedir.

Tablo-6: Tedavi öncesi ve remisyonun 3.,6. ve 12. aylarındaki ortalama desmoglein-1 ve -3 değerleri.

	Tedavi öncesi	Remisyon 3.ay	Remisyon 6.ay	Remisyon 12.ay
Dsg-1(U/ml)	73,1±71	19,5±36,8	11,5±24,7	10,1±18,7
Dsg-3(U/ml)	144,4±54	49,7±55,7	46,8±54,7	82,2±61

Dsg-1: Desmoglein-1, Dsg-3: Desmoglein-3



Şekil-6: Tedavi öncesi ve remisyonun 3.,6. ve 12. aylarındaki ortalama anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 değerleri.

Tam remisyona giren 9 (%36) pemfigus vulgaris hastasında nüks gözlemlendi. Nüks gözlenen hastaların 6'sı (%66,6) erkek, 3'ü (33,4) kadındı. Nüks gözlenen ve nüks gözlenmeyen grup arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Nüks esnasında ortalama anti-dsg-1 değeri $15,9\pm 22$ U/ml, ortalama anti-dsg-3 değeri $70,6\pm 50,9$ U/ml idi. Nüks gelişen olgularda deri hastalık derecelendirmesi 1 hasta (11,1) için orta şiddette, 3 hasta (%33,3) için hafif şiddette idi. Dokuz olgunun 5'inde (%55,6) nüks esnasında deri lezyonu yoktu. Nüks gelişen olgularda oral mukoza hastalık şiddet derecelendirmesi 2 hasta (%22,2) için orta şiddette, 5 hasta (%55,6) için hafif şiddette idi. Dokuz olgunun 2'sinde (%22,2) nüks esnasında oral mukoza lezyonu yoktu. Nüks gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında

hem deri hem de oral mukoza hastalık şiddet derecelendirmesi yönünden istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) ancak nüks gelişen hastaların nüks esnasındaki hastalık şiddet derecelendirmesinin tedavi öncesi hastalık şiddet derecelendirmesine göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Nüks gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında hem anti-dsg-1 hem de anti-dsg-3 değerlerinde remisyona girince gözlenen yüzde değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Nüks gelişen 9 olgunun 3'ünde nüksden 1-4 ay öncesinde anti-dsg-3 serum antikör düzeylerinde yükselme saptandı. İki olguda ise anti-dsg-3 değerleri klinik remisyona rağmen yüksek seyrediyordu. Nüks gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında remisyonun ortaya çıkma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Nüks gözlenen 9 hastanın 5'inde (%55,5) remisyonda negatifleşen direkt IF incelemede nüks sırasında immün birikim gözlemlendi. Ancak; anti-dsg-3 değerlerinde nüks öncesi 3 vakada gözlenen artış direkt IF incelemede gözlenmedi. Direkt IF incelemelerinde remisyon ve nüks sırasında gözlenen değişiklikler Tablo-7'de gösterilmektedir.

Tablo-7: Direkt IF incelemesinde remisyon ve nüks sırasında gözlenen Değişiklikler.

	Direkt IF	
	PV	PF
Tedavi öncesi pozitif saptanma (%)	95	100
Remisyona girince negatifleşme (%)	84,2	100
Nüks sırasında immün birikim gözlenme (%)	55,5	0

IF: İmmüno Floresan, PV: Pemfigus vulgaris, PF: Pemfigus foliaceus

Kortikosteroid tedavisi başlanan 25 olgunun ortalama prednizolon dozu $234,8\pm 389$ idi. İki olguya tedavi başlangıcında pulse steroid tedavisi uygulanmıştı. Yirmi üç pemfigus vulgaris hastasının 19'una (%82,6) tedavi başlangıcında adjuvan olarak azatiyoprin 50-150 mg/gün, 4'üne (%17,3) mikofenolat sodyum 1440 mg/gün tedavisi eklendi. Adjuvan olarak mikofenolat sodyum tedavisi tercih edilen hastalar daha önce tanı almış

ancak tedavisiz dönemi izleyen hastalık aktivasyonu olan hastalardan önceki tedavilerinde azatiyoprin ile yan etki gözlenen hastalardı. İki pemfigus foliaceus hastası sadece steroid ile tedavi edildi. Başlangıç steroid dozlarıyla, remisyon ile gözlenen desmoglein yüzde değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Nüks gözlenmeyen grupta ortalama steroid başlangıç dozu $248,7\pm440,2$ iken nüks gözlenen grupta ortalama steroid başlangıç dozu $210\pm299,5$ idi. Nüks gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında steroid başlangıç dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Pemfigusta epidermal antijenlere karşı oluşmuş otoantikolar bül oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (2-4, 12-15). Klinik ve histopatolojik tanıyı bu otoantikoların çeşitli yöntemler ile saptanması desteklemektedir. Son dönemde ELISA yöntemi ile anti-dsg-1 ve -3 antikor seviyelerinin tespiti hassas bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (15, 41, 56). Pemfigus vulgariste anti-dsg-3 antikorları için tanısal hassasiyet değişik çalışmalarda %85-100 olarak bildirilmektedir (15, 41, 56, 57). Anti-dsg-1 antikorları ise pemfigus vulgarisli hastalarda değişik oranlarda pozitif bulunmuştur; İspanya'da yapılan bir çalışmada %36 (58), Avrupa'da %46 (59), Japonya'da %55,6 (15), İtalya'da %76,5 (56), İran'da %77 (57), Tayvan'da %95 (41), Hindistan'da %96 (60) gibi değişik sıklıkta pozitif anti-dsg-1 değerleri bildirilmiştir. Bu çalışmada klinik ve histopatolojik olarak pemfigus vulgaris tanısı almış olan 23 hastanın hepsinde (%100) anti-dsg-3 antikorları pozitif saptanırken; anti-dsg-1 pozitifliği İtalya ve İran'dan bildirilen oranlara yakın (%73,9) bulunmuştur. Farklı çalışmalarda anti-dsg-1 otoantikolarında değişik sıklıkta pozitiflik saptanması klinik fenotiplerde görülebilen ırksal farklılıklara bağlanmaktadır (57,59). Ülkemizde Akdeniz bölgesi'nde yapılan bir çalışmada olguların %87'sinde, İran'da ise %69,9 oranında mukokütanöz hastalık bildirilmiştir (5, 57). Yüksek sıklıktaki anti-dsg-1 pozitifliğinin mukokütanöz fenotipin sıklığı ile ilişkili olabilir (57). Bu çalışma grubunda da yakın coğrafik bölgelerde bulunan oranlara benzer şekilde %73,9 oranda mukokütanöz hastalık saptanmıştır.

Literatürde tanı esnasında anti-dsg-3 antikor pozitifliği (%85-100) anti-dsg-1'e (%36-96) göre daha yüksek oranlarda bildirilmektedir (15, 41, 56-60). Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer olarak anti-dsg-3 (%100), anti-dsg-1'den (%73,9) daha yüksek oranlarda pozitif bulunmuştur.

Desmoglein otoantikolarının saptanmasında diğer bir yöntem olan direkt IF inceleme, çalışmalarda tedavi öncesinde %90-100 arasında değişen oranlarda pozitif bildirilmiştir (62, 63). Çalışmamızda benzer olarak tedavi

öncesi direkt IF inceleme %95 oranında pozitif saptanmıştır. ELISA ile anti-dsg-3 antikoları için tanısal hassasiyet %85-100 (15, 41, 56, 57) arasında iken anti-dsg-1 için ise %36-96 arasında değişmektedir. Direkt IF yönteminin ELISA ile anti-dsg-3 antikolarının saptanmasıyla benzer tanısal hassasiyete sahip olduğu görülmüştür.

Antikorların tespit edilebildiği diğer bir yöntem olan indirekt IF yöntemi için ise iki çalışmada tanı esnasında %81 pozitif saptanma oranı bildirilmiştir (64, 65). Ancak direkt IF yöntemi hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için indirekt IF yöntemine göre daha değerli bulunmuştur (40, 51, 55). Judd ve Lever (40) aktif hastalığı olan hastaların %41'inde negatif indirekt IF, lezyonu olmayan hastaların %45'inde ise pozitif indirekt IF saptamışlardır.

Pemfigus klinik formları desmoglein antikor profili ile ilişkilidir (37, 38). Pemfigus foliaseusta sadece anti-dsg-1 otoantikoları bulunması beklenirken, mukozal pemfigus vulgariste sadece anti-dsg-3 otoantikoları, mukokütanöz pemfigus vulgariste hem anti-dsg-1 hem de anti-dsg-3 otoantikoları bulunması beklenir. Daneshpazhooh ve ark. (57) mukokütanöz pemfigus vulgariste hem anti-dsg-1'i (%94,1) hem de anti-dsg-3'ü (%98) yüksek oranda; mukozal pemfigus vulgariste ise sadece anti-dsg-3'ü (%93,7) yüksek oranda pozitif saptamıştır. Huang ve ark. (41) pemfigus foliaseusta sadece anti-dsg-1 antikor (%100) pozitifliği bildirirken, pemfigus vulgariste hem anti-dsg-1 (%95) hem de anti-dsg-3 (%85) antikoları yüksek oranda pozitif bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da klinik formlar ile antikor profili uyumlu bulunmuştur. Pemfigus foliaseus tanısı alan 2 olguda sadece anti-dsg-1 antikor, mukozal pemfigus vulgaris tanısı olan 6 olgunun 4'ünde (%66,6) sadece anti-dsg-3 antikor, mukokütanöz hastalığı olan 17 vakanın 15'inde (%88,2) hem anti-dsg-1 hem de anti-dsg-3 antikoları pozitif bulunmuştur.

Literatürde anti-dsg-1 saptanmadığı halde deri lezyonu olan olgular, anti-dsg-1 pozitif saptandığı halde deri lezyonu olmayan olgular bildirilmiştir (57, 60). Çalışmamızda da benzer olarak anti-dsg-1 değerleri tedavi öncesi negatif olan 2 olguda deri lezyonları gözlenirken, mukozal hastalığı olan ancak deri lezyonu olmayan 2 olguda ise anti-dsg-1 değerleri yüksek bulunmuştur.

Anti-dsg-1 ve -3 otoantikörleri etyopatogeneizde esas rolü üstlense de yapılan araştırmalarda desmoglein dışında farklı otoantikörler de pemfigus serumunda gösterilmiştir (25-28). Desmoglein dışında asetilkolin reseptörlerine karşı oluşan antikörler en bilinenleridir. Çalışmalarda pemfigus serumunda %85'e varan oranlarda asetilkolin reseptör antikörlerinin varlığı bildirilmiştir (66, 67). Bunun dışında bir adezyon molekülü olan E-cadherine karşı oluşmuş antikörler 15 PF hastasının 14'ünde, 14 endemik PF hastasının 12'sinde, 35 mukokütanöz PV hastasının 26'sında saptanırken mukozal PV olgularında E-cadherine karşı antikörler gösterilememiştir (68). Anti-dsg-1 antikörlerinin negatif olduğu halde 2 hastada deri lezyonlarının saptanması asetilkolin reseptör antikörleri, E-cadherin antikoru gibi desmoglein dışı bir antikör tarafından tetiklenmiş olabilir. Ayrıca desmoglein dışı antikörlerden başka desmogleinin intrasellüler kısmına karşı da antikörlerin geliştiği bildirilmiştir (69). ELISA ile saptanamayan intrasellüler desmoglein antikörleri, anti-dsg-1 negatif olduğu halde oluşan deri lezyonlarını açıklayabilir.

Desmoglein antikör profilinde zaman içinde değişimlerin görülebileceği bilinmektedir (70). Birçok vaka sunumunda klinik, histopatolojik ve antikör profili ile pemfigus vulgaris tanısı almış hastalarda zamanla pemfigus foliaseusa dönüşüm veya tam tersi durum bildirilmiştir ve bu desmoglein antikör profili ile de desteklenmiştir (71, 72). İki-124 ay arasında değişen aralıktaki örnekleme yapılan bir çalışmada 37 hastanın 6'sında başlangıçta pozitif saptanan anti-dsg-1 ve -3 antikörlerinde zamanla anti-dsg-1'de negatife değişim bildirilmiştir. Başlangıçta mukokütanöz pemfigus vulgaris tanısı olan 6 hastanın 2'sinde anti-dsg-1 negatifleşmesine rağmen hastalık fenotipi mukokütanöz olarak devam etmiştir (70). Çalışmamızda da anti-dsg-1 değerleri tedavi öncesi negatif olan 2 olguda deri lezyonlarının gözlenmesi antikör profilindeki bu tarz bir değişime de bağlı olabilir. Antikör profilindeki değişimin hastaların şikayetlerinin başlaması ve tarafımıza başvuru, tanı alma esnasındaki zaman içinde olabileceği düşünölmektedir.

Hassas bir tanı yöntemi olarak kullanılan ELISA ile desmoglein antikörlerinin tespitinin aynı zamanda hastalık şiddeti ile de ilişkili olduğu

gösterilmiştir (3, 24, 49, 57). Bu çalışmada anti-dsg-3 antikor serum düzeyleri oral mukoza şiddet derecelendirmesi ile ilişkili, deri şiddet derecelendirmesi ile ilişkisiz iken; anti-dsg-1 antikor serum düzeyleri deri şiddet derecelendirmesi ile ilişkili, oral mukoza şiddet derecelendirmesi ile ilişkisiz idi. Benzer sonuç Harman ve ark. (49), Daneshpazhooh ve ark. (57) tarafından da bildirilmiştir. Çalışmamızda Harman ve ark.nın sonuçları ile uyumlu olarak anti-dsg-3 antikor serum düzeyleri ile deri şiddet derecelendirmesi arasında, anti-dsg-1 antikor serum düzeyleri ile oral mukoza şiddet derecelendirmesi arasında ilişki saptanmadı. Ancak Daneshpazhooh ve ark. anti-dsg-3 değerleri ile deri şiddet derecelendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır, ilişki oral mukoza şiddet derecelendirmesine göre daha zayıf saptanmıştır. Anti-dsg-3 ile deri lezyonları ilişkili olabilir çünkü sadece anti-dsg-3 antikorlarının varlığında ve anti-dsg-3 'knockout' farelerde hafif şiddette deri lezyonları görülebilir (73). Anti-dsg-3 ile deri şiddet derecelendirmesinde beklenen ilişkisinin gözlenmemesinin bir nedeni; hastalık şiddeti hafif olan bazı hastalarda yüksek ELISA değerlerinin saptanması olabilir. ELISA testi ile anti-dsg-1 ve 3'e karşı oluşmuş tüm Ig G antikorları ölçülmektedir. Poliklonal olan pemfigus antikorlarından IgG4 alt sınıfının patojenitede önemli olduğu düşünülmektedir (23). Hastalık şiddeti hafif ancak yüksek antikor seviyeleri tespit edilen hastalarda patojenik olmayan IgG alt sınıflarının varlığı muhtemeldir. Bunun yanında pemfigus antikorları desmoglein molekülün farklı epitoplarına karşı oluşabilmektedir (18, 24, 69). Çalışmalarda anti-dsg-3'ün EC2 kısmına karşı gelişen IgG4 tipi antikorlar akantolizise neden olan ana antikor olduğu buna karşın EC1'e karşı gelişen IgG4 tipi antikorların ise daha çok akantolizisi kolaylaştırıcı veya arttırıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (24). Desmoglein değerleri yüksek olduğu halde hafif şiddette hastalığı olan olgularda nonpatojenik epitoplara karşı gelişmiş antikorlar saptanabilmektedir.

Çalışmamızda tam remisyon %88, kısmi remisyon %12 oranında gözlenmiştir. Belirtilen remisyon oranları daha önce bildirilen oranlara göre yüksektir; 1996'da Bystryn ve Steinman (74) ortalama remisyon oranını

%28,9, 2000'de Herbst ve Bystryn (52) %25 olarak bildirmiştir. Ancak Herbst ve Bystryn (52) tam remisyonu, hastanın sistemik tedavi almadığı ve 1 aydır lezyonsuz olduğu dönem olarak tanımlanmıştır, %25'lik oran ise hastaların 6 aydır sistemik tedavi almadığı dönemde saptanmıştır. Çalışmamızda hastalarda idame tedavisi alan hastaların lezyonsuz dönemi tam remisyon olarak kabul edilmiştir; saptanan yüksek remisyon oranının buna bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca %25 remisyon oranı 2. yılda saptanmış iken, 5. yılda %50, 10. yılda %75 oranında tam ve uzun süreli remisyon elde edildiği bildirilmiştir (52). Bu konuda çalışmamızda hastaların sistemik tedavi almadığı uzun süreli takiplerinin yapılması gerektiği düşünmekteyiz.

Desmoglein antikoru hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gibi hastalık aktivitesiyle de paralel serum antikor düzeylerinde değişiklikler olmaktadır (3, 24, 48, 56, 57). Tedavi ve remisyon sırasında desmoglein değerlerinde belirgin azalma gözlenmiştir (48, 56, 57). Bu çalışmada da ELISA ile ölçülen hem anti-dsg-1 hem de anti-dsg-3 değerlerinde belirgin azalma saptanmıştır. Daneshpazhooch ve ark.nın (57) bulgularıyla uyumlu olarak anti-dsg-1 değerlerindeki remisyon ile gözlenen azalma anti-dsg-3'e daha belirgin bulunmuştur. Remisyona girince anti-dsg-1 antikoru'nun anti-dsg-3 antikoru'na göre daha hızlı kaybolması klinikte oral mukoza lezyonlarının daha geç iyileşmesi ile uyumludur.

Bu çalışmada remisyonda 17 hastada (%77,2) direkt IF negatif, 5 hastada (%28,8) pozitif saptandı. Benzer çalışmalarda direkt IF sırasıyla remisyonda %78,5; %42 oranlarında negatif, %21,5; %58 oranlarında pozitif bildirilmiştir (53, 55). Klinik remisyon elde edildiği halde immün birikim saptanması patojenik antikoru'nun nonpatojenik forma değişiminden kaynaklanabilir (75). Remisyonda saptanan pozitif İF sonuçlarını açıklamak için diğer ihtimal ise düşük ama saptanabilen otoantikoru'nun akantolizi indüklemediğidir (53). Ya da antikor varlığı devam ettiği halde ilaç ile sağlanan klinik iyileşme söz konusudur. Burada önemli bir noktayı vurgulamak gerekir; antikor varlığı devam ettiği halde ilaç ile sağlanan klinik remisyonun immünolojik inaktiviteden ayırt edilmesi hangi hasta grubunda remisyonun kalıcı olacağını belirlemede yararlı olabilir (54). Fakat

immünolojik inaktivite de ilaç ile sağlanmış olabilir ve bu hastalarda da tedavinin kesilmesi ile nüks görülebilir. Ayrıca tedavi kesildikten sonraki immünolojik remisyona girince negatifleşmiştir. Remisyon esnasında anti-dsg-1 %76,4 olguda, anti-dsg-3 %34,7 olguda negatif değerlerde idi. Direkt IF için remisyonda negatifleşme oranının anti-dsg-1 ile yakın oranlarda olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda 16 hastada (%84,2) tedavi öncesi direkt IF'da saptanan birikim remisyona girince negatifleşmiştir. Remisyon esnasında anti-dsg-1 %76,4 olguda, anti-dsg-3 %34,7 olguda negatif değerlerde idi. Direkt IF için remisyonda negatifleşme oranının anti-dsg-1 ile yakın oranlarda olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada desmoglein değerleri yüksek seyreden 4 olgunun 3'ünde nüks geliştiği, 1 olguda ise kısmi remisyon elde edildiği saptanmıştır. Benzer sonuç desmoglein değerleri yüksek olan olgularda hastalığın da aktif saptandığı Atzori ve ark.'nın (56) çalışmasında da bildirilmiştir. Bunun yanında desmoglein değerleri azalmakla birlikte yüksek seyreden 6 hastanın 3'ünde remisyon elde edilmiştir. Bu durum enzim reaksiyonu esasına dayanan ELISA yönteminde yüksek titrede antikor yoğunluğu içeren serumlarda enzimin doyumluğa ulaşmasından dolayı desmoglein değerlerinin beklenenden daha düşük saptanması ile açıklanabilir (61, 76). İleri dilüsyonlar ile aynı serumlar çalışılırsa aktif dönem ve remisyonda desmoglein değerleri arasında saptanan az farkın daha belirgin hale geleceği düşünülmektedir.

Pemfigus kortikosteroidlerin tedaviye girmesinden önce ölümcül seyredebilen bir hastalık iken kortikosteroidler ile beraber mortalite %5-10'a kadar gerilemiştir (43). Son dönemde mortalitenin esas nedeni kortikosteroidlere bağlı gelişen yan etkilerdir. Hastalarda kortikosteroidlere bağlı gelişen yan etkileri azaltmak amacıyla tedaviye adjuvan immünsüpresif ajanlar eklenmiştir. Ancak yine de steroidler tedavide önemli bir yer tutmaktadır (2-4, 43). Yan etki insidansını azaltmak için tedavide temel amaç en düşük ilaç dozu ile remisyona sağlamak, remisyona sürdürmek ve nihayet kür elde etmektir. Dolayısıyla remisyona sağlandıktan sonra en az yan etki ile steroid dozunu doğru bir şekilde azaltabilmek önem kazanmaktadır. Tedaviye iyi yanıtın ve klinik remisyona göstergeleri; yeni lezyon çıkışının durması,

mevcut lezyonların epitelize olması (iyileşme) ve *Nikolsky* belirtisinin negatifleşmesidir (2). Pemfigusta akantolizisin klinik karşılığı olan *Nikolsky* belirtisinin tanısal değerinin yanı sıra prognostik değeri de vardır. Tedavi sürecinde negatifleşmesi remisyonun işareti sayılır. Tersine durumda ise yani tedavi sonrası negatifken zaman içerisinde pozitifleşmesi ise klinik olarak nüksün habercisi sayılabilir (2). Ancak remisyonunda yani lezyonsuz dönemde de steroid dozu azaltılmaya devam edilir, klinik remisyonun göstergeleri bu aşamada hasta takibi açısından yetersiz kalmaktadır. Serum otoantikörlerinin takibi klinik remisyonunda olan hastaların takibi esnasında önem kazanmaktadır. Bu bağlamda çalışmamızın önemli sonuçlarından birinin nüks gelişen 9 olgunun 3'ünde nüksden 1-4 ay öncesinde ELISA ile ölçülen anti-dsg-3 serum antikör düzeylerinde yükselmenin gözlenmesi olduğunu düşünmekteyiz. Klinik remisyon esnasında steroid tedavisi kritik değerlere azaltılan hastalarda görülen hastalık nüksü tedavide güçlükler yaratmakta ve yan etki insidansını artırmaktadır. Bu yüzden remisyon esnasında serum desmoglein antikör düzeylerinde yükselme gözlenen hastalarda aynı dozda tedaviye devam edilmesini veya doz artırımına gidilmesi gerekmektedir. Ancak daha önce belirtildiği gibi remisyonunda da pozitif desmoglein serum düzeyleri saptanabilmektedir, bu açıdan antikörlerin ELISA ile seri ölçümleri tedaviyi yönlendirmede yol gösterici olabilir.

Nüks gözlenen 9 hastanın 5'inde (%55,5) ise remisyon ile negatifleşen direkt IF incelemede nüks sırasında immün birikim gözlenmiştir. Ancak; anti-dsg-3 değerlerinde nüks öncesi 3 vakada gözlenen artış direkt IF incelemede gözlenmemiştir. Bu açıdan direkt IF hastalık aktivitesi ile ilişkilidir; fakat remisyonunda immünolojik aktivitenin takibi ve tedaviyi yönlendirmesi bakımından ELISA ile dolaşan antikörlerin saptanması daha hassas bir yöntemdir.

Bu çalışmada ayrıca remisyonun 12. ayında anti-dsg-3 değerlerinde gözlenen artış gözlenen 3 olgunun 1'inin serum örneklemeinden hemen önce tedaviye kısa süreli ara verdiği saptanmıştır, tedavinin devamı ile olguda klinik olarak nüks gözlenmemiştir. Bu bulgu dinamik bir hastalık olan pemfigusta desmoglein antikörlerinin tedavi ile hızlı bir şekilde

değişebileceğini göstermektedir. Anti-dsg-3 değerlerinde gözlenen artış gözlenen diğer 2 olguda örneklemeden 1 ay sonra yapılan takipte klinik remisyona devam ettiği gözlenmiştir. Ancak doğru yorumun yapılabilmesi için bu olguların uzun süreli takipleri gerekmektedir.

Çalışmamızda başlangıç steroid dozlarıyla; remisyona ile gözlenen desmoglein yüzde değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nüks gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında da steroid dozları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Remisyona uzun süreli olmasında steroid başlangıç dozundan çok steroid dozunun azaltılma şeklinin etkili olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda standartlaştırılmış steroid doz azaltma şemalarının karşılaştırılabileceği ileri çalışmalara gereksinim vardır. Ancak hastalığın seyrinin ve buna bağlı olarak tedaviye verilen yanıtın hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterdiği pemfigusta her hastaya uygulanabilecek standart bir tedavi şeması ya da doz azaltma şeması belirlemek güç olabilir.

Çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumlu olarak ELISA ile saptanan serum desmoglein otoantikor değerlerinin hastalık şiddeti ve aktivitesi ile uyumlu olduğunu gözlemledik. Direkt IF incelemelerin de hastalık aktivitesi ile paralel seyir gösterdiğini saptadık. Ancak çalışmamızda literatürdeki araştırmalardan farklı olarak hastaların, remisyona esnasında 12 ay boyunca, daha uzun süreli takibini gerçekleştirdik. Dolayısıyla olguların uzun süreli immünolojik aktivitesi klinik bulgular ile ilişkilendirilerek izlendi. Çalışmamızda nüks öncesi hastaların bir kısmında desmoglein otoantikoru serum düzeylerinde yükselme saptayabildik. Bu hastalarda doz azaltımının yapılmaması veya doz artırımına gidilmesi yönündeki yaklaşımın uygun olacağı görüşündeyiz. Çalışmamızın sonuçları hastaların takipleri esnasında desmoglein antikor serum düzeylerinin ELISA ile seri ölçümlerinin daha anlamlı olacağını düşündürmektedir. Çalışmamızda remisyona sağlandıktan en erken 4 ay sonra nüks gözlenmiştir. Dolayısıyla pemfigus hastalarında remisyona esnasında doz azaltılırken en fazla 2-3 ayda bir desmoglein serum antikor düzeylerinin takibinin uygun olacağı görüşündeyiz. Bu konunun uzun süreli takipte daha fazla sayıda olgu ve daha sık aralıklarla desmoglein

ölçümlerinin yapılacağı ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. James WD, Berger TG, Elston DM. Chronic Blistering Dermatoses. James WD, Berger TG, Elston DM (editörler). *Andrew's Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. Canada: Saunders Elsevier; 2006. 459-478.
2. Uzun S. Pemfigus. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel; 2008. 807-830.
3. Bystryń JC, Rudolf JL. Pemfigus. *Lancet* 2005; 366: 61-73.
4. Amagai M. Pemfigus. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (editörler). *Dermatology*. New York: Mosby; 2002. 449-462.
5. Uzun S, Durdu M, Akman A ve ark. Pemfigus in the Mediterranean region of Turkey: A study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 523-528.
6. Espana A, Fernandez S, del Olmo J ve ark. Ear, nose and throat manifestations in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2007; 156: 733-737.
7. Palleschi GM, Giomi B, Fabbr P. Ocular involvement in pemphigus. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 149-152.
8. Anhalt GJ, Kim S, Stanley JR. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-1735.
9. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M ve ark. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 649-671.
10. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005; 23: 301-306.
11. Ruocco E, Aurilia A, Ruocco V. Precautions and suggestions for pemphigus patients. *Dermatology* 2001; 203: 201-207.
12. Stanley JR, Koulu L, Thivolet C. Distinction between epidermal antigens binding pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus autoantibodies. *J Clin Invest* 1984; 73: 313-320.
13. Amagai M, Hashimoto T, Gren KJ ve ark. Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 895-901.
14. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991; 67: 869-877.
15. Amagai M, Komai A, Hashimoto T ve ark. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 1999; 140: 351-357.
16. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251: 1451-1455.
17. Takeichi M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 237-252.
18. Gniadecki R. Desmoglein autoimmunity in the pathogenesis of pemphigus. *Autoimmunity* 2006; 39: 545-547.

19. Amagai M, Karpati S, Prussick R ve ark. Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic. *J Clin Invest* 1992; 90: 919-926.
20. Ishii K. Identification of desmoglein as a cadherin and analysis of desmoglein domain structure. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 6-7.
21. Waschke J, Drenckhahn D. Pathogenesis of the pemphigus disease. *Instüt für anatomie und zellbiologie*. 2008.
22. Sekiguchi M, Futei Y, Fujii Y ve ark. Dominant autoimmune epitopes recognized by pemphigus antibodies map to the N-terminal adhesive region desmogleins. *J Immunol* 2001; 167: 5439-5448.
23. Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M ve ark. The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2000; 143: 337-342.
24. Hertl M. Pemphigus. Hertl M (editörler). *Autoimmune Disease of the skin*. Wien: Springer; 2005. 45-69.
25. Sison-Fonacier L, Bystryń JC. Heterogeneity of pemphigus vulgaris antigens. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1507-1510.
26. Kurzen H, Brenner S. Significance of autoimmunity non-desmoglein targets in pemphigus. *Autoimmunity* 2006; 39: 549-556.
27. Nguyen VT, Ndoeye A, Schultz LD ve ark. Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. *J Clin Invest* 2000; 106: 1467-1479.
28. Grando SA. Autoimmunity to keratinocyte acetylcholine receptors in pemphigus. *Dermatology* 2000; 201:290-295.
29. Whittock NV, Bower C. Genetic evidence for a novel human desmozomal cadherin, desmoglein 4. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 523-530.
30. Kjuic A, Bazzi H, Sunberg JP ve ark. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris. *Cell* 2003; 113: 249-260.
31. Nagasaka T, Nishifuji K, Ota Takayuki ve ark. Defining the pathogenic involvement of desmoglein 4 in pemphigus and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1484-1492.
32. Funtei YM, Amagai M, Sekiguchi M ve ark. Use of domain-swepted molecules for conformational epitope mapping of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 829-834.
33. Caldelari R, de Bruin A, Baumann D ve ark. A central role the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 2001; 153: 823-843.
34. Aoyama Y, Kitajima Y. Pemphigus vulgaris: Ig G causes a rapid depletion desmoglein 3 (Dsg 3) from the triton X-100 soluble pools, leading to the formation of Dsg 3-depleted desmozomes in a human squamous carcinoma cell line, DJM-1 cells. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 67-71.

35. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZN ve ark. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets dsgr-1. *Nat Med* 2000; 6: 1275-1277.
36. Bystryn JC, Grando SA. A novel explanation for acantholysis in pemphigus vulgaris: the basal cell shrinkage hypothesis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 513-516.
37. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D ve ark. The clinical phenotype of pemphigus is defined by anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 167-170.
38. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger KL ve ark. Explanation of the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 461-468.
39. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 411-415.
40. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol* 1979; 115: 428-432.
41. Huang CH, Chen CC, Wang CJ ve ark. Using desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay as an adjunct diagnostic tool for pemphigus. *J Chin Med Assoc* 2007; 70: 65-70.
42. Kulkollakarn S, Watanakrai P, Vachiramon V ve ark. Evaluation of sensitivity and specificity of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting antidesmoglein 1 and 3 in Thai patients with pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 1663-1668.
43. Tóth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19: 761-767.
44. Ahmed AR. Drug therapy of pemphigus vulgaris. *G Ital Dermatol Venerol* 2007; 142: 391-408.
45. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M ve ark. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 622-628.
46. Dick SE, Werth VP. Pemphigus: A treatment update. *Autoimmunity* 2006; 39: 591-599.
47. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P ve ark. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1659-1663.
48. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Influence of IVIg therapy on autoantibody titers to desmoglein 1 in patients with pemphigus foliaceus. *Clin Immunol* 2002; 105: 192-198.
49. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ ve ark. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001; 144: 775-780.
50. Pfütze M, Niedermeier A, Hertl M ve ark. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 4-11.
51. Agarwal M, Walia R, Kochhar AM ve ark. Pemphigus area and activity score (PAAS)-a novel clinical scoring method for monitoring of pemphigus vulgaris patients. *Int J Dermatol* 1998; 37: 156-160.

52. Herbst A, Bystryn JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 422-7.
53. Balighi K, Taheri A, Mansoori P, et al. Value of direct immunofluorescence in predicting remission in pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1308-1311.
54. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR ve ark. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1043-1046.
55. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: Value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 547-550.
56. Atzori L, Deidda S, Aste N. Enzyme-linked immunosorbent assay in autoimmune blistering diseases: preliminary experience of the Dermatology Department of Cagliari. *G Ital Dermatol Venereol* 2008; 143: 1-8.
57. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Khamesipour A ve ark. Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity, and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1319-24.
58. Barnadas M, Gonzales M, Pui L ve ark. ELISA test in pemphigus: diagnostic value and relationship with clinical findings. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1089 (Abstract).
59. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS ve ark. A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and the association with a more severe phenotype. *Br J Dermatol* 200; 143: 343-348.
60. Sharma VK, Prasad HR, Khandpur S, Kumar A. Evaluation of desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in Indian patients with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2006; 45: 518-522.
61. Kwon EJ, Yamagami J, Nishikawa T, Amagai M. Anti-desmoglein IgG autoantibodies in patients with pemphigus in remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1070-5.
62. Bystryn JC. Interpretation of immunofluorescence tests in dermatology. *Prog Dermatol* 1985; 19: 1-8.
63. Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC ve ark. Sensivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2008; 13: 287-291.
64. Zagorodnuik I, Weltfriend S, Shtruminger L ve ark. A comparison of anti-desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in the serodiagnosis of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2005; 44: 541-544.
65. Cunha PR, Bystryn JC, Medeiros EPL ve ark. Sensivity of indirect immunofluorescence and ELISA in detecting intercellular antibodies in endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem). *Int J Dermatol* 2006; 45: 914-918.
66. Nguyen VT, Lee TX, Ndoye A ve ark. The pathophysiological significance of non-desmoglein targets of pemphigus autoimmunity: Pemphigus vulgaris and foliaceus patients develop antibodies against keratinocyte cholinergic receptors. *Arch Dermatol* 1998; 134: 971-980.

67. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human $\alpha 9$ acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol* 2000; 157: 1377-1391.
68. Evangelista F, Dasher DA, Diaz LA, Li N. The prevalence of autoantibodies against E-cadherin in pemphigus. *J Invest Dermatol Suppl.* 2006; 126: 8.
69. Dmochowski M, Hashimoto T, Amagai M ve ark. The extracellular aminoterminal domain of bovine desmoglein 1 (Dsg 1) is recognized only by certain pemphigus foliaceus sera, whereas its intracellular domain is recognized by both by pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 173-177.
70. Weitz D, Bystryn JC. Frequency of shifts over time in the profile of antidesmoglein antibodies in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1073-1074.
71. Ishii K, Amagai M, Ohata Y ve ark. Development of pemphigus vulgaris in a patient with pemphigus foliaceus: antidesmoglein antibody profile shift confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 859-861.
72. Kawana S, Hashimoto T, Nishikawa T ve ark. Changes in clinical features, histologic findings, antigen profiles with development of pemphigus foliaceus from pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1534-1538.
73. Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H ve ark. Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 1997; 137: 1091-1102.
74. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus-an update. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203-12.
75. Bhol K, Mohimen A, Ahmed R. Correlation of subclasses of Ig G with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1994; 189: 85-89.
76. Cheng SW, Kobayashi M, Tanikawa A ve ark. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol* 2002; 147: 261-265.

EKLER

EK-1

Tablo-1: Olguların demografik özellikleri, tanı ve hastalık süreleri

Hasta No	Hasta Adı	Cins	Yaş	Tanı	Hastalık Süresi
1	NH	E	51	PV	2.5
2	MH	E	55	PV	3
3	ZT	K	49	PV	4.5
4	KD	K	40	PV	2.5
5	KB	E	38	PV	6
6	ST	E	55	PV	2.5
7	İO	E	54	PV	2.5
8	SA	K	58	PV	2
9	NE	K	48	PV	17
10	İE	E	61	PV	1.5
11	DK	K	37	PV	2
12	HÇ	E	54	PV	3.5
13	AÖ	E	65	PV	4.5
14	FV	K	49	PV	10
15	ŞK	K	50	PV	3
16	KA	K	62	PV	19
17	MÇ	E	42	PV	2
18	Pİ	K	50	PV	2
19	BE	K	65	PV	2
20	ÖC	E	60	PF	5
21	BŞ	K	71	PV	5
22	MÇ	E	87	PF	2
23	CB	K	43	PV	1.5
24	MP	E	51	PV	4
25	HÇ	E	42	PV	1

E: Erkek, K: Kadın, PV: Pemfigus vulgaris, PF: Pemfigus foliaceus

EK-2

Tablo-2: Olguların tedavi öncesi ve remisyonun 3.,6. ve 12. aylarında anti-dsg-1 serum antikor değerleri

Hasta No	Hasta Adı	Tedavi öncesi dsg-1 (U/ml)	Remisyon 3.ay dsg-1 (U/ml)	Remisyon 6.ay dsg-1 (U/ml)	Remisyon 12.ay dsg-1 (U/ml)
1	NH	50,2	135,4	107	48,8
2	MH	75,8	7,4	0,7	4,1
3	ZT	192,5	3,3	2,5	2,1
4	KD	116,7	4,5	4,3	Nüks
5	KB	30,5	12,1	16,3	14,8
6	ST	6,8	1,3	0,3	Nüks
7	İO	234,5	0,5	1,4	2,6
8	SA	18,4	0,9	0,9	0
9	NE	18,2	2,9	2,2	0
10	İE	149,4	3,2	4,4	-
11	DK	13	0	1,7	0,4
12	HÇ	17,7	2,5	4,2	Nüks
13	AÖ	57,6	3,6	4,4	5,7
14	FV	141,2	98,9	67	61,3
15	ŞK	1,4	5,7	3,3	4,8
16	KA	3,7	3,3	Nüks	-
17	MÇ	81,1	1	1	Nüks
18	Pİ	63	0	0	0,5
19	BE	111,5	18,3	0	0
20	ÖC	67,2	48,1	23,9	-
21	BŞ	7	2,4	3,5	-
22	MÇ	229,7	102,9	13,3	-
23	CB	1,8	2,1	0	Nüks
24	MP	109	21	11,2	4,1
25	HÇ	15,3	0	2,1	-

Dsg-1: Desmoglein-1

EK-3

Tablo-3: Olguların tedavi öncesi ve remisyonun 3.,6. ve 12. aylarında anti-dsg-3 serum antikor değerleri

Hasta No	Hasta Adı	Tedavi öncesi dsg-3 (U/ml)	Remisyon 3.ay dsg-3 (U/ml)	Remisyon 6.ay dsg-3 (U/ml)	Remisyon 12.ay dsg-3 (U/ml)
1	NH	171,7	86,3	39,4	147,8
2	MH	174,4	60,3	0,1	124,6
3	ZT	125,6	26	31,6	46,5
4	KD	187	136	117,5	Nüks
5	KB	163,9	93,6	95,5	119,3
6	ST	119,9	2,7	4,3	Nüks
7	İO	171,6	7,6	25,7	85,7
8	SA	190,3	148,6	142,2	145,3
9	NE	207,3	152,1	120,3	155,7
10	İE	202,6	154	166,9	-
11	DK	146,2	0	4,4	0,4
12	HÇ	140,4	3,1	6,9	Nüks
13	AÖ	107,5	5,8	5,6	11,2
14	FV	23,1	2,4	4	3,9
15	ŞK	183,2	76,1	118,8	157,8
16	KA	91,1	94,9	Nüks	
17	MÇ	176,3	10,2	11,2	Nüks
18	Pİ	184,9	0	1,4	0,7
19	BE	161,6	18,3	0	0
20	ÖC	0	0	0	-
21	BŞ	29,9	1,1	0,7	-
22	MÇ	1,1	0	0	-
23	CB	34,5	2,1	20,9	Nüks
24	MP	158,7	35,8	20,8	95
25	HÇ	168,5	29,8	9,5	-

Dsg-3: Desmoglein-3

EK-4

Tablo-4: Olguların tedavi öncesi ve remisyonun 3.,6. ve 12. aylarında direkt IF tetkik sonuçları

Hasta No	Hasta Adı	Tedavi öncesi IF	Remisyon 3.ay IF	Remisyon 6.ay IF	Remisyon 12.ay IF
1	NH	+	-	-	-
2	MH	+	+	-	-
3	ZT	+	-	-	+
4	KD	+	-	+	Nüks
5	KB	+	-	+	-
6	ST	+	-	-	Nüks
7	İO	+	-	-	-
8	SA	+	+	+	+
9	NE	+	+	-	+
10	İE	+	-	-	∅
11	DK	∅	∅	∅	∅
12	HÇ	-	-	-	Nüks
13	AÖ	+	-	-	-
14	FV	+	-	-	+
15	ŞK	+	-	-	-
16	KA	+	-	Nüks	
17	MÇ	+	-	-	Nüks
18	Pİ	+	-	-	-
19	BE	+	-	-	+
20	ÖC	∅	∅	∅	∅
21	BŞ	∅	∅	∅	∅
22	MÇ	+	-	-	∅
23	CB	+	-	-	Nüks
24	MP	+	-	-	+
25	HÇ	+	-	-	∅

IF: İmmünfloresan

EK-5

Tablo-5: Olguların nüks esnasındaki anti-dsg-1, anti-dsg-3 serum antikör düzeyleri ve direkt IF tetkik sonuçları

Hasta No	Hasta Adı	Anti-dsg-1	Anti-dsg-3	DIF
1	NH	40	159,9	+
2	MH	17,5	154,4	+
4	KD	7,6	126,4	-
6	ST	0,2	38,8	-
12	HÇ	60,3	10,6	+
13	AÖ	81,1	62,9	+
16	KA	10,7	74,7	+
17	MÇ	1	81	-

Anti-dsg-1: anti-desmoglein-1, Anti-dsg-3: anti-desmoglein-3, IF: İmmünfloresan

TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde, tezimin oluşmasında büyük emeği olan hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN'a; mesleki eğitimimde büyük katkıları bulunan ve eğitimim boyunca bana her zaman destek olan Sayın Prof. Dr. Hayriye SARICAOĞLU'na; bilgisinden ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım hocam Sayın Prof. Dr. Şükran TUNALI'ya; bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen rahmetli hocam Sayın Prof. Dr. Necdet TOKGÖZ'e; çalışmalarım ve eğitimimde her konuda destek olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Kenan AYDOĞAN ve Sayın Uzm. Dr. Serap KÖRAN KARADOĞAN'a; birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Dermatoloji Anabilim Dalı çalışanlarına; tezimin her aşamasında ilgilerini esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden değerli hocam Sayın Prof. Dr. Güher GÖRAL'a, Doç. Dr. Ferah BUDAK'a; ELISA kitlerini çalışmamda bana yardımcı olan Sayın Raziye ÜLKER'e; tezimin istatistiksel hesaplamalarında yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Güven ÖZKAYA'ya, tezimde kullandığım kitlerin temininde yardımcı olan Novartis ilaç firmasına teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiştirip bugünlere getiren sevgili aileme ve bana her zaman destek olan değerli eşim Mertol YILMAZ'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

19.01.1979'da Bursa'da doğdum. İlkokulu Bursa'da Sakarya İlkokulu'nda; orta ve lise öğrenimimi Bursa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1997 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2003 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Haziran 2004'te Uludağ Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim. Evliyim.