



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

PEMFİGUS HASTALARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ:
TEK MERKEZLİ DENEYİM

Dr. Ali BOZDAĞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2021



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

PEMFİGUS HASTALARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ:
TEK MERKEZLİ DENEYİM

Dr. Ali BOZDAĞ

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Kenan AYDOĞAN

BURSA-2021

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Tanım.....	2
Sınıflama.....	2
Tarihçe.....	2
Epidemiyoloji.....	2
Etiyoloji.....	3
Patogenez.....	5
Klinik Bulgular.....	8
Tanı.....	12
Tedavi.....	18
Takip.....	23
Gereç ve Yöntem.....	25
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	40
Kaynaklar.....	49
Ekler.....	58
Teşekkür.....	59
Özgeçmiş.....	60

ÖZET

Pemfigus, mukokutanöz büller ve erozyonlar ile karakterize kronik seyirli otoimmün büllöz bir hastalıktır. Pemfigus hastalarında demografik özellikler, alt tipi, tutulum yerleri, laboratuvar özellikleri gibi tanımlayıcı özellikler ve tedavi parametreleri arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirildi ve tedavi sonuçları, prognoz, sağkalım gibi özellikleri aydınlatılmaya çalışıldı.

İkiyüzbir hasta kadın/erkek oranı 1.26:1, tanı yaşı ortalaması 49.10 ± 14.35 , tanıya kadar geçen süre ortalama 6.16 ± 0.58 ay idi. En sık 178 olgu (%88.6) ile Pemfigus vulgaris saptandı. Pemfigus foliaceus 18 hasta (%9) ile ikinci sıradaydı. Tanı anı anti desmoglein 1 ve 3 (dsg1, dsg3) değerleri, tedavinin 6. ve 12. ayında belirgin azalma gösterdi (sırasıyla ve tümünde $p=0.001$). Tanı anında anti-dsg 3 değeriyle, ilk tedavi sonrası hastalık aktivite kontrol süresi ve yatış süresi arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0.004$ ve $p=0.012$). Takibin 12. ayındaki anti-dsg 3 değeriyle relaps sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.022$, $r=0.261$). Başlangıç tedavisinde kortikosteroid (KS)+azatiopürin 148 hastada (%79.6), sadece KS tedavisi 39 hastada (%19.4) ve KS+mikofenolat tedavileri 14 hastada (%7) uygulandı. Hastaların 135'inde (%67.2) en az bir yan etki görüldü. En sık görülen yan etkiler kandidiyazis 77 hasta (38.3), Cushingoid görünüm 47 hasta (%23.4), Diyabetes Mellitus 28 hasta (13.9) ve hipertansiyon 15 hasta (7.5) idi. İmmüsupresif tedaviye bağlı mortalite gelişen beş hastanın (%2.5) tamamında neden pnömoniydi. Bir yıllık sağkalım %95.2, beş yıllık %94 ve on yıllık sağkalım %79.3 iken, intravenöz immunoglobülin G kullanımının sağkalımı uzattığı saptandı.

Bu çalışma Güney Marmara bölgesindeki geniş bir seride pemfigus hastalığının yukarıda bahsedilen tanımlayıcı özelliklerin sunulduğu bir çalışma olması nedeniyle önemlidir. Tanı ve takip laboratuvar sonuçları literatür ile uyumlu iken; tedavi sonuçları incelendiğinde immüsupresif ve

immünmodölatör tedavi kullanımı daha fazla tercih edilmiş olduğu; bu nedenle mortalitenin literatüre göre daha düşük saptandığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: pemfigus, epidemiyoloji, tedavi, mortalite, sağkalım.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PEMPHIGUS PATIENTS: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

Pemphigus is a chronic autoimmune bullous disease characterized by mucocutaneous bullae and erosions. The relationship between the descriptive characteristics such as demographic characteristics, subtype, involvement sites, laboratory features and treatment parameters in pemphigus patients were evaluated retrospectively, and features such as treatment results, prognosis, and survival were tried to be elucidated.

Two hundred and one patient female / male ratio was 1.26: 1, the mean age at diagnosis was 49.10 ± 14.35 , and the mean time to diagnosis was 6.16 ± 0.58 months. Pemphigus vulgaris was detected most frequently with 178 cases (88.6%). Pemphigus foliaceus ranked second with 18 patients (9%). Anti-desmoglein 1 and 3 (dsg1, dsg3) values at the time of diagnosis decreased significantly at 6 and 12 months of treatment ($p = 0.001$, respectively, and all). A positive correlation was found between the anti-dsg 3 value at the time of diagnosis and the disease activity control period after the first treatment and the hospitalization period ($p = 0.004$ and $p = 0.012$, respectively). A positive correlation was found between the anti-dsg 3 value at the 12th month of follow-up and the number of relapses ($p = 0.022$, $r = 0.261$). In the initial treatment, corticosteroid (CS) + azathioprine was administered in 148 patients (79.6%), only CS treatment in 39 patients (19.4%), and CS + mycophenolate treatments in 14 patients (7%). At least one side effect was observed in 135 (67.2%) of the patients. The most common side effects were candidiasis 77 patients (38.3), Cushingoid appearance 47 patients (23.4%), Diabetes Mellitus 28 patients (13.9) and hypertension 15 patients (7.5). Pneumonia was the cause in all five patients (2.5%) who developed mortality due to immunosuppressive therapy. One-year survival was 95.2%, five-year 94% and ten-year survival 79.3%, while intravenous immunoglobulin G use was found to prolong survival.

This study is important because it is a study in which the above-mentioned descriptive features of pemphigus disease were presented in a large series in the South Marmara region. While the diagnosis and follow-up laboratory results are compatible with the literature; When the treatment results were examined, the use of immunosuppressive and immunomodulatory treatment was more preferred; Therefore, it can be said that mortality is lower than the literature.

Keywords: pemphigus, epidemiology, treatment, mortality, survival.

GİRİŞ

Pemfigus, deride ve mukozalarda büller ve erozyonlar ile karakterize nadir görülen otoimmün bir hastalıktır. Histopatolojik olarak akantoliz sonucu gelişen intraepidermal ayrışma ile karakterizedir (1). İmmünolojik olarak serumda ve deride keratinositlerin hücre yüzeyi antijenlerine karşı gelişmiş IgG tipi otoantikörler mevcuttur (2).

Pemfigus vulgaris (PV) ve Pemfigus foliaceus (PF) başta olmak üzere 5 ana klinik varyantı mevcut olup, en sık görülen alt tipi PV'dir (3). Pemfigusun dünyadaki yıllık insidansı milyonda 0.76-9.3 arasında değişmektedir (4). Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte sıklıkla 40-60 yaş arası başlangıç gösterir (5). Pemfigusun standart ve ideal bir tedavisi yoktur. Kortikosteroidlerin tedavide kullanılmaya başlamasından sonra mortalitesi dramatik biçimde azalmıştır. Kortikosteroidlerle kombine edilen adjuvan immünsüpresif ajanlar hastaların çoğu için geçerliliğini koruyan en önemli tedavi yaklaşımıdır (6).

Çalışmamızın amacı, pemfigus hastalarının demografik, klinik ve tanımlayıcı özelliklerini ve tedavi parametrelerini ortaya koymak, tedavi sonuçları, prognoz, sağkalım gibi özellikleri saptamaya çalışmaktır. Çalışmamız, Güney Marmara bölgesindeki pemfigus hastalığının demografik ve klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını geniş bir hasta serisinde ortaya koyan çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir.

Genel Bilgiler

Tanım

Pemfigus deri ve müköz membranların akantolizi ile seyreden ciddi, yaşamı tehdit eden, kronik seyirli, otoimmün, büllöz bir hastalıktır.

Sınıflama

Sınıflamada fikir birliği sağlanamamakla birlikte önceden pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF), IgA pemfigusu, paraneoplastik pemfigus (PNP) ve ilaca bağlı pemfigus olmak üzere 5 klinik form tanımlanırken son zamanlarda derin formlar, yüzeysel formlar ve nadir formlar olmak üzere 3 başlık altında sınıflandırılması Tablo-1’de gösterilmiştir (7,8).

Tarihçe

Pemfigus, bül veya baloncuk anlamına gelen Yunanca “pemphix” kelimesinden gelmektedir (9). İlk kez 1971 yılında Wichmanns tarafından tanımlanmıştır (10). Pemfigus vulgaris Willan tarafından 1808’de, PF Cazenave tarafından 1844’de, PVg Neumann tarafından 1876’da, pemfigus eritematozus Senear tarafından 1926’da tanımlanmıştır (11). Beutner ve Jordon 1964 yılında hastaların serumlarında keratinositlerin yüzeysel antijenlerine karşı dolaşan otoantikörleri göstermiştir (12).

Epidemiyoloji

Pemfigus yıllık insidansı bölgeden bölgeye değişmekle beraber yıllık insidansı yüzbinde 0.76 ile 1.61 arasında değişmektedir (13). Tüm etnik grupları etkileyebilir, fakat en sık Askenazi Yahudileri, Japonlar, Akdeniz ve Güney Asya halklarında görülmektedir (14). Ülkemizde geneli kapsayan çalışma yoktur. Akdeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada yıllık insidans

milyonda 2,4 olarak saptanmış ve kadınlarda biraz daha sık görülmüştür (K/E:1.4) (3). Doğu Anadolu bölgesinde Metin ve ark. tarafından yapılan çalışmada %82.4 ile en sık görülen PV olmuştur (15).

Tablo-1: Pemfigus hastalıklarının sınıflandırılması

Derin formlar <ul style="list-style-type: none">➤ Pemfigus vulgaris (%70-95)<ul style="list-style-type: none">-Mukozal tip-Mukokutan tip➤ Pemfigus vejetans (PVg) (%1)➤ İlaça bağlı pemfigus
Yüzeyel formlar <ul style="list-style-type: none">➤ Pemfigus foliaceus (%20-30)➤ Pemfigus eritematozus (Senear-Usher sendromu)➤ Fogo salvagem (Endemik pemfigus foliaceus)*
Nadir formlar <ul style="list-style-type: none">➤ Pemfigus herpetiformis (PH) (%1-3)➤ IgA pemfigusu (%1)<ul style="list-style-type: none">-Subkorneal püstüler dermatoz tipi (SPD)-İntraepidermal nötrofilik tip (İEN)➤ Paraneoplastik tip (%1-3)

*Endemik olduğu bölgelerde %50-80 oranla en sık görülür.

Etyoloji

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış otoimmün bir hastalıktır. Genetik zeminde endojen ve/veya eksojen faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Fakat çoğu hastada hastalığın bir sebebi bulunamamaktadır (16).

1) Genetik

Ailesel pemfigus çok nadir görülen bir durumdur (17). En az bir otoimmün hastalığı olan birey bulunan ailenin başka bir üyesinde pemfigus görülme riski artabilmektedir (18)

Farklı etnik gruplarda insan lökosit antijeni (HLA) ile pemfigus ilişkisini göstermek için çalışmalar yapılmıştır (19). Bu çalışmalarda HLA sınıf II allelleri

ile pemfigus grubu hastalıklar arasında ilişki gösterilmiştir (20-22). Yahudi toplumlarda pemfigus ile HLA-A*10 birlikteliği gösterilmiştir (23). Ülkemiz Kuzey Marmara bölgesinde yapılan bir çalışmada HLA-DR3 haplotipi pemfigus hastalarında sık bulunmuştur (24).

2) İlaçlar

Çok sayıda ilaç pemfigus grubu hastalıkları tetikleyebilir. Bu ilaçların başında tiyol grubu ve fenol grubu ilaçlar gelmektedir. Tiyol grubu olan ilaçlardan penisilamin, kaptopril, penisilin türevleri, sefalosporin türevleri, altın ve piritinol başta gelmektedir (25-28). Diğer sık tetikleyici olan fenol grubu ilaçlardan ise eroin, aspirin, rifampisin ve bazı sefalosporinler sayılabilir (29-31). Bunların yanında bazı aşılar, interferon, ACE inhibitörleri ve nifedipin de pemfigus tetikleyicisi olarak rol oynamaktadır (25).

3) Maligniteler

Hematolojik malignitelerden non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, Castelman hastalığı, timoma, plazma hücre diskrazileri PNP ile beraber görülen malignitelerdir (32,33).

4) Enfeksiyonlar

Kronik enfeksiyonlar (HIV, HBV, HCV vb.) kullanılan immünsüpresif ajanlar nedeni ile aktive olabilmektedir. Bundan kaçınmak için tedavinin süresi ve dozu azaltılırken pemfigus grubu hastalıklarda alevlenme görülebilir (34). Bu dolaylı bir aktivasyon yoludur. Ayrıca bu enfeksiyonların T hücre yanıtını değiştirmesi nedeniyle de direk olarak aktivasyonu yapabileceği öne sürülmektedir. Bunun yanısıra HSV, CMV ve EBV enfeksiyonlarında pemfigusu tetikleyebileceği belirtilmektedir (35,36).

5) Besinler

Bazı yiyeceklerin in vitro olarak akantoliz yapabileceği gösterilmiş ve pemfigus grubu hastalıkların alevlenmesinde rol alabileceği öne sürülmüştür. Soğan, sarımsak ve pırasa gibi alüminyum grubu içeren sebzeler, mango, çay, kırmızı şarap, fenol ve tanen içeren besinler olası tetikleyiciler olarak görülmüştür (37-40).

6) Fiziksel ajanlar

Bir çalışmada pemfiguslu hastaların sağlam derisi kontrollü UVB'ye maruz bırakılmış, sonrasında sağlam deride bül oluşumu gösterilmiş, PUVA ve cerrahi işlem sonrası pemfigus tetiklenebildiği belirtilmiştir. Bu hastalarda güneş maruziyetinin azaltılması, fototerapiden kaçınılması ve güneş koruyucu kullanımı önerilmektedir (41-44).

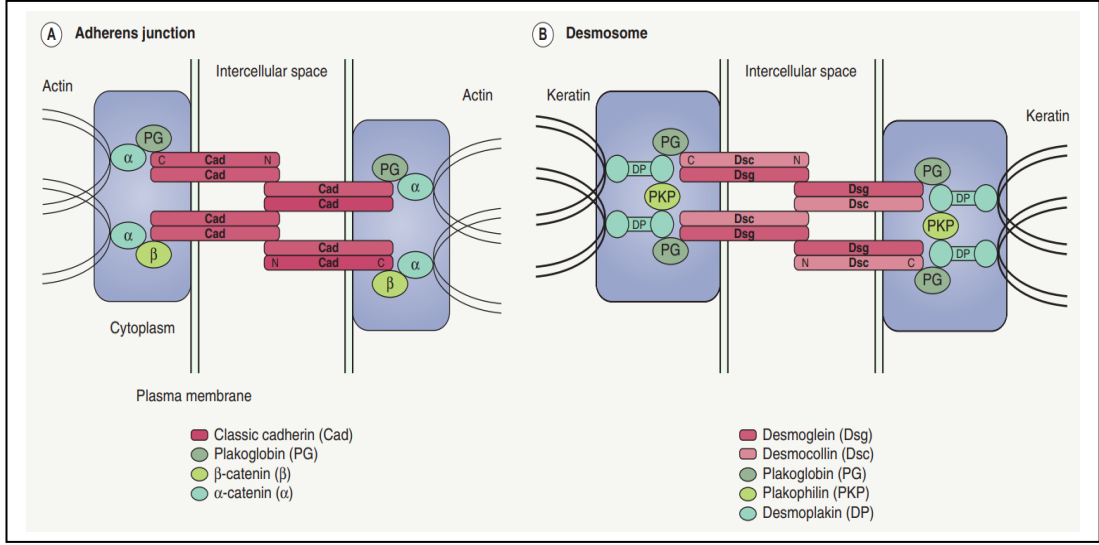
7) Stres

Pemfigusun başlamasında veya aktivasyon durumlarına stres gibi psikososyal faktörlerin etkili olduğu düşünölmektedir (45,46).

Patogenez

Keratinosit yüzeyine karşı gelişen antikörler nedeniyle hücreler arası adezyonun bozulması sonucu pemfigus grubu hastalıkların ortak patolojisi olan akantoliz gelişir (47).

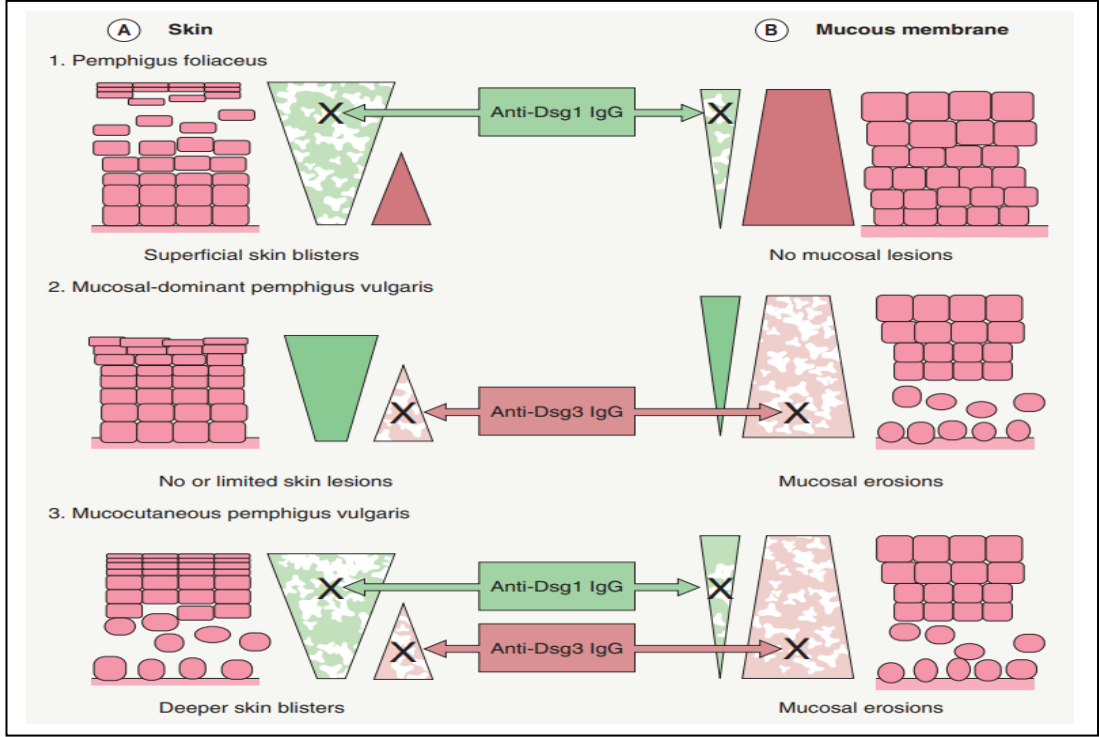
Keratinositler arasındaki bağlantıyı sağlayan yapılar desmozomlardır (48). Sitoplazmik parçaları plakofilin, plakoglobin ve desmoplakin, transmembranöz parçaları desmozomal kaderinlerdir. Desmozomal kaderinler desmogleinler ve desmokolindirler (7). İnsanlarda yedi adet desmozomal kaderin mevcuttur. Desmoglein dört (dsg 1-2-3-4), desmokolinler ise üç (dsc 1-2-3) izoform halinde bulunur (49). Desmoglein 1 ve 3 çok katlı yassı hücrelerde, dsg 2 tüm desmozom içeren dokularda, dsg 4 kıl foliküllerinde eksprese edilir (şekil-1) (7). Desmoglein 1 epidermis üst tabakalarında ve az miktarda mukozada, dsg 3 epidermisin alt tabakalarında ve mukozalarda yoğun olarak bulunur (1).



Şekil-1: Adherens bileşke ve desmosomlar (7)

Desmogleinlerin farklı yerleşimleri sonucu 'desmoglein kompensasyon teorisi' ortaya çıkmıştır (Şekil-2) (50). Keratinositlerin adezyon devamlılığını sağlaması bu teorinin temelidir. Bir desmogleine karşı antikor geliştiğinde diğer desmosomlar fonksiyonu devam ettirmek için kompensasyon geliştirir. Epidermis bazalinde dsg 1 az olduğu için dsg 3 fonksiyon kaybında kompensasyon sağlanamaz ve PV lezyonları görülür. Epidermis yüzeyinde dsg 3 az olduğundan dsg 1 fonksiyon kaybında kompensasyon sağlanamaz ve PF kliniği oluşur. Mukozalarda ise dsg 3, dsg 1'e göre daha fazladır. Pemfigus vulgariste dsg 3 fonksiyon kaybında kompensasyon gelişemez ve mukozal tutulum görülür (51).

Pemfigus gelişiminde keratinosit hücre yüzeyine karşı gelişen İgG yapısında otoantikorlar görülür. Desmoglein 3'e karşı İgG1 ve İgG4 antikorları oluşur, fakat sadece İgG4'ün patojenik olduğu düşünülmektedir (52). Pemfigus vulgaris tanılı hastalarda HLA sınıf II alleli sık rastlanırken, bu alleli taşıyan normal sağlıklı bireylerin serumlarında İgG1 otoantikoru düşük titrede saptanabilir (7). Nadiren İgG2, İgG3 ve İgM antikorları da görülebilir. İgA birikimi ise özellikle İgA pemfigusunda görülür (53).



Şekil-2: Desmoglein Kompansasyon Teorisi (51)

Aktif pemfigus olgularının %80'inde patojenik otoantikor bulunur. Oluşan antikorların patojenik olduğunu gösteren deliller şunlardır (54-57):

1. İn vitro koşullarda antikorların akantolize sebep olması
2. Pemfiguslu hastaların antikorlarının yenidoğan farelere verildiğinde pemfigus kliniğinin oluşması
3. Pemfigus hastası annenin İgG tipi antikorlarının transplental transferi sonucu yenidoğanda bül oluşumuna neden olması

Pemfigus vulgariste temel olarak dsg 3'e karşı antikor oluşumu varken, daha az dsg 1'e karşı da otoantikor oluşumu vardır (58). Pemfigus foliaceusta ise ana hedef antijen dsg 1'dir (59). Pemfigus vulgarisli hastalarda ayrıca desmokolin, desmoplakin ve asetilkolin reseptörlerine karşı da otoantikor saptanmış, fakat patogenezdaki rolü halen anlaşılamamıştır (60-61). İgA pemfigusunun hedef antijenler desmokolin 1 ve desmokolin 2, PNP'de hedef antijenler desmoplakin I, BPAG1, envoplakin ve periplakindir (Şekil-1) (62). Pemfigus vulgariste otoantikorlarının titresini genellikle hastalığın aktivitesiyle koreledir (63).

Pemfigus hastalıklarında otoreaktif T hücreleri patojenik otoantikor üretiminde B hücrelerine yardım ederler (64). Hastalığa yatkınlık sağlayan HLA allelleri otoreaktif T lenfositlere (sıklıkla Th2 lenfositler) dsg 3 peptidlerini sunar ve Th2 sitokinleri B lenfositleri aktive edip patojenik antikorların üretilmesine yol açar (52,65). Th1 hücreleri de kronik süreçte antikor üretiminde rol alabilir (52). Th1 hücreleri pemfigus hastalarında ve pemfigus ilişkili HLA sınıf II allelleri taşıyan sağlıklı bireylerde saptanmıştır, ancak pemfigus hastalarında farklı olarak dsg 3 reaktif Th2 hücreleri de saptanmıştır (66).

Klinik bulgular

1) Pemfigus Vulgaris

En sık görülen klinik tipidir. Deri ve mukozalarda bül ve erozyonlara sebep olur (Şekil-3). Hastaların çoğunda en sık prezentasyonu oral mukozada ağrılı erozyonlardır (67). Sağlam büller genellikle görülmez. İnce ve gevşek büller olduğu için ağız hareketleri ile kolayca patlarlar. En sık yanak ve damak mukozasında görülür. Bu lezyonlar kronik ve inatçıdır, non-spesifik tedavilere yanıt vermezler. Oral mukoza dışında tüm mukozalarda lezyon görülebilir. Tutulan mukozal bölge ile ilişkili olarak ses kısıklığı, dispne (larinks tutulumu), odinofaji, disfaji ve retrosternal ağrı (farinks, özefagus tutulumu), nazal konjesyon, epistaksis (nazal kavite tutulumu), kanlı pürülan genital akıntı (vagina, serviks tutulumu), hematokezya (anorektal tutulum) gibi bulgular gözlenebilmektedir (68).

Deri lezyonları normal veya eritemli zemin üzerinde ince duvarlı, gevşek ve kolay patlayan büllerdir. Deri lezyonları sıklıkla gövde, kasık, aksilla, saçlı deri ve yüzde görülür. Buller kolay patladığından büllerin açılmasıyla erozyonlar oluşur ve sonrasında üzeri kurutlanır. Bu lezyonlar skatris bırakmaz ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon ile iyileşirler. Nadiren mukoza lezyonlarında skar görülebilir (69-71).

Pemfigus vulgariste tırnak tutulumu da görülebilir. Paronişi hastalığının ilk bulgusu veya alevlenme belirtisi olabilir. Tırnak distrofisi, onikomadezis ve subungual hematoma da gelişebilir (3,69).



Şekil-3: Bursa Uludağ Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Klinik Arşivinden Pemfigus Vulgaris tanılı hasta

Hastaların %5-10'unda hastalık oral mukoza ile sınırlı kalır. Buna "eroziv deskuamatif gingivostomatit" denir (3,72).

2) Pemfigus Vejetans

Pemfigus vulgarisin nadir gözlenen klinik varyantıdır. Vejetatif lezyonlar intertriginöz alanlarda (aksiller, inguinal, intergluteal, intermamarial) görülür (Şekil-4) (73). Oral mukoza tutulumu da sık görülür. Neumann ve Hallopeau tipleri vardır. Hallopeau tipinde vejetatif lezyonlar hastalığın başından beri vardır, Neumann tipinde ise PV gibi vezikülobüllöz lezyonlar ile başlar ve vejetatif lezyonlar erode lezyonlar üzerinde gelişir (10).



Şekil-4: Bursa Uludağ Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Klinik Arşivinden Pemfigus Vegetans tanılı hasta

3) Pemfigus Foliaceus

Pemfigus foliaceus bülün subkorneal veya intragranüler olarak yerleştiği yüzeysel pemfigus tipidir. Başlangıç lezyon büldür, fakat hemen erode olur. Sağlam bülle görülmez. PF'de lezyonlar; gövdenin üst kısmı, yüz ve saçlı deri gibi seboreik bölgelerde daha sıktır (Şekil-5). Oral mukoza tutulumu nadirdir. Prognozu PV'den daha iyidir. Nadiren eritrodermi tablosu da görülebilir (74).

Pemfigus eritematozus ve fogo selvagem olmak üzere iki alt tipi vardır. Pemfigus eritematozus, seboreik alanlarla sınırlı formdur (75). Lokalize ve daha benign seyirlidir. Hastaların %30'unda ANA pozitifliği ve %80'inde lupus bant testi pozitifliği olması; PE'nin pemfigus ile lupus eritematozus arasında bir geçiş sendromu olabileceğini düşündürmektedir (1,76). Fogo selvagem Güney Amerika'da endemik olarak görülen formdur. Genç erişkinlerde sık görülür. Klinik, histopatolojik ve immünolojik yönden PF'e benzer (77).



Şekil-5: Bursa Uludağ Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Klinik Arşivinden Pemfigus Foliaceus tanılı hasta

4) Pemfigus Herpetiformis

Klinik olarak dermatis herpetiformis benzeri, nadir görülen bir tiptir. Lezyonlar kaşıntılı ve ürtikeryal plaklara herpetiform vezikülobüllöz lezyonların eşlik ettiği bir tablodur. Mukozal tutulum nadir görülür (76).

5) IgA Pemfigusu

IgA pemfigusu, vezikülopüstüler döküntü, nötrofilik infiltrasyon ve keratinosit hücre yüzeyine karşı gelişmiş IgA antikoru ile karakterize otoimmün intraepidermal büllöz bir hastalıktır. Aynı zamanda epidermal nötrofilik dermatozlardandır. SPD ve İEN olmak üzere iki formu vardır. Klinik olarak anüler ve sirsine dizilim gösteren püstüllerle karakterize nadir bir pemfigus varyantıdır. En sık tutulum bölgeleri aksilla ve inguinal bölgelerdir. Ek olarak gövde, ekstremiteler üst kısımları ve karın alt kısımları da tutulabilmektedir. Her ikisinde de kaşıntı önemli bir belirtidir (78). İEN tipinde püstüllerin ayçiçeği benzeri dizilimi karakteristik bulgudur. Mukozal tutulumu nadirdir. IgA pemfigusunun monoklonal IgA gamopatisi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkisi bildirilmiştir (79,80).

6) İlaça bağlı pemfigus

Klinik ve histopatolojik olarak idiopatik pemfigus ile benzer özellikler gösterir. İlaça maruziyet devam ettikçe hastalıktaki ilerleme devam eder. Sorumlu ilacın kesilmesi ile sıklıkla remisyona girer, ancak birkaç ay daha devam edebilir (52).

7) Paraneoplastik Pemfigus

Benign veya malign neoplazilerin eşlik ettiği nadir görülen pemfigus tipidir. Genellikle hematolojik maligniteler ile birliktelik gösterir. Klinik sıklıkla şiddetli mukozal lezyonlar ile başlar ve dudaklarda hemorajik krutlar tipiktir. Deri lezyonları polimorfik karakterde olması ve özefagus, mide, barsak, bronşiyoller gibi diğer mukozaları da sık tutmasından dolayı paraneoplastik otoimmün multiorgan sendromu terimi de öne sürülmüştür (81). PNP seyrinde palmoplantar alanları sık tutulurken, saçlı deri tutulumu daha azdır (82). PNP'li hastalarda %30-40 oranında pulmoner tutulum sonrası oluşan bronşiolitis obliterans mortalitesi yüksek bir durumdur (83). Mukokutanöz tutulum hastaların 2/3'ünde neoplazm ile birlikte gözlenirken, 1/3'ünde neoplastik lezyonlardan önce saptanır (84). Tablo-2'te PNP tanı kriterleri belirtilmiştir (85).

Tablo-2: Camisa ve Helm PNP tanı kriterleri

Majör Kriterler <ul style="list-style-type: none">• Polimorfik kutanöz döküntü• Eşlik eden internal neoplazi• Serumda spesifik immünopresipitasyon paterni
Minör Kriterler <ul style="list-style-type: none">• Histolojik olarak akantoliz gösterilmesi• Direkt immünflorasan (DİF) incelemede İgG ve C3 interselüler ve bazal membranda depolanma• Substrat olarak sıçan mesanesinin kullanıldığı indirekt immünflorasan (İİF) incelemede interselüler depolanma (desmoplakin antikorları)

Tanı

Pemfigus grubu hastalıkların tanısı klinik özellikler, histopatolojik bulgular ve immünolojik incelemeler sonucu konulur (1).

Klinik tanıda önemli olan "Nikolsky işareti" pemfigusun subepidermal büllöz hastlıklardan ayırmada önemlidir. Akantolizin klinik karşılığını temsil

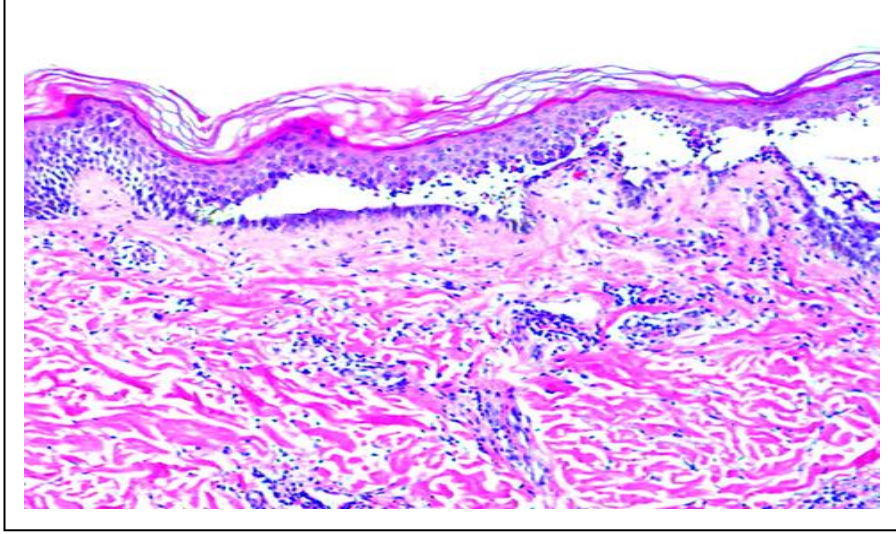
etmektedir. Marjinal Nikolsky işareti (=İndirekt Nikolsky işareti, =Asboe-Hansen belirtisi), bül çatısından veya erozyon kenarındaki bül artığından tutup çekildiğinde normal deri boyunca ayrılması, bül kenarına bastırıldığında uygulanan alanda erozyon gelişmesidir. Direkt Nikolsky işareti, lezyondan uzak normal görünümlü deri dokusuna burğu şeklinde bastırıldığında yeni lezyon oluşumudur. İndirekt Nikolsky işaretinin sensitivitesi, direkt Nikolsky işaretinin ise spesifitesi yüksektir. Direkt Nikolsky işareti pozitifliği pemfigus tanısında değerlidir (86).

Tzanck yayma testi, klinik olarak pemfigus düşünölen hastalarda uygulanabilecek hızlı bir yöntemdir. Erode alan veya bül tabanından yapılan seröz kazıntı materyalin mikroskop ile incelenmesiyle akantolitik keratinositlerin görölmesine dayanır. Akantolitik keratinositler, yuvarlak, nükleus/sitoplazma oranı artmış, perinökleer halo içeren, hiperkromatik nükleuslu hücrelerdir (87).

1) Histopatoloji

Pemfigusun temel patolojik bulgusu akantolitik hücrelerin eşlik ettiği intraepidermal ayrışmadır. Pemfigus vulgariste temel olarak intraepidermal bül ve subrabazal akantoliz görölür. Komşu keratinositlerden ayrılan bazal keratinositlerin bazal membrana tutunmalarının devam etmesi sonucu oluşan dizilim “mezar taşı sırası” olarak diye tanımlanmıştır (Şekil-6) (88). Prebüllöz fazda epidermal spongiöz gözlenenebilir, eozinofil içerebilir (89). Pemfigus vejetans histopatolojisinde suprabazal akantolize ek olarak papillomatoz, hiperkeratoz izlenir. Eozinofil ve nötrofilden zengin intraepidermal mikroabseler de görülebilir.

Pemfigus foliaceusta ayrışma stratum granülozum içerisinde, subkornealdır. Akantolitik hücrelerin varlığı ve eozinofilik spongiöz izlenmesi ve/veya granüler tabakada diskeratotik keratinositlerinin varlığı PF’yi düşöndürmelidir. Pemfigus eritematozus ve fogo selvagemde histolojik değişiklikler PF ile benzer iken; ayrıca PE’de ek olarak bazı olgularda interface dermatiti tabloya eklenebilir, lupus eritematozus ile karışabilir (88).



Şekil-6: İntraepidermal bül ve subrabazal akantoliz

Pemfigus herpetiformiste histopatolojik bulgular PF'ye benzer. Eozinofilik spongioz sıklıkla gözlenir. Seyrek akantolitik hücreler vardır. Ancak nötrofillerin infiltrasyonda yer alması ve intraepidermal püstül oluşumu da beklenir (50).

IgA pemfigusunda akantoliz minimaldir. İntraepidermal püstül oluşumu görülür ve püstül içeriği nötrofil ağırlıklıdır. SPD tipinde subkorneal püstüller, İEN tipinde subrabazal püstüller görülür (89).

Paraneoplastik pemfigusta deri lezyonları polimorfik olduğundan oldukça farklılık gösterir. Genellikle suprabazal akantoliz görülür. Eritema multiforme, liken planus ve PV benzeri özellikler içerebilir (85).

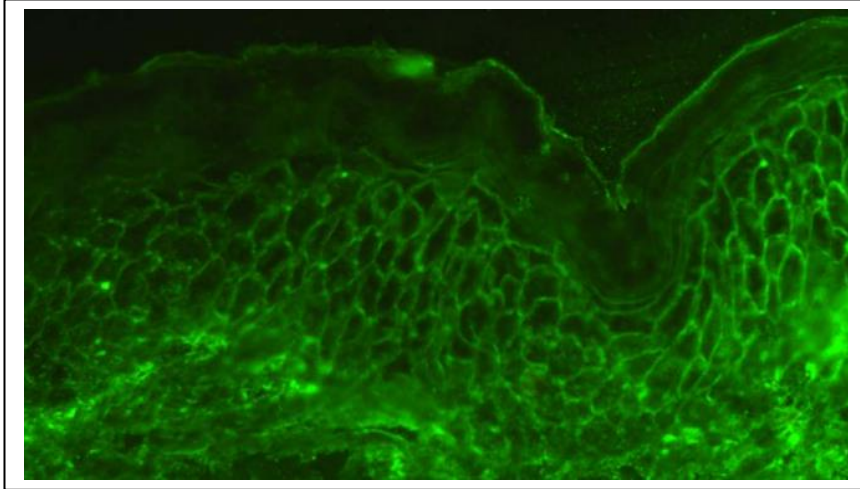
İlacı bağı pemfigusta erken dönemde spongioz, parakeratoz ve değişebilen bir dermal infiltrat gibi spesifik olmayan bulgular saptanırken lezyonlar eskidikçe PF ve PV ile benzer özellikler görülmektedir. Eozinofilik infiltrat baskın olabilmektedir. İdiopatik ve ilacın başlattığı pemfigusu histopatolojik olarak ayırmak mümkün değildir (90).

2) İmmüno Floresan inceleme

Flourescein ile işaretli antikorların doku veya hücredeki belirli antijene bağlanıp floresan ışık veren kaynağa sahip mikroskopik inceleme ile görünebilir hale gelmesine dayanır. Dokuya fikse otoantikoları göstermeye yönelik olarak direkt immüno floresan (DİF) ve serumdaki dolaşan otoantikoları göstermeye yönelik olarak indirekt immüno floresan (İİF) test

uygulanır (87). Otoimmün büllöz hastalıklarda altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (91).

Direkt immünfloresan inceleme için biyopsi bülün veya eritemli lezyonun kenarındaki sağlam görünümlü perilezyonel alandan yapılmalıdır. İntersellüler aralıkta balık ağı tarzında immünreaktan depolanması pemfigus için karakteristik DİF bulgusudur (Şekil-7). PV'de suprabazal IgG ve kompleman (C3) birikimi görülürken, PF'de ise daha çok subkorneal depolanma görülür. PNP'de ilave olarak bazal memran zonunda da görülebilir (92). PE'de intersellüler IgG depolanması yanında dermoepidermal bileşkede IgM ve IgG'nin granüler depolanması da görülür. İntersellüler aralıkta tek başına IgA depolanması IgA pemfigusuna işaret eder (91). DİF testinin pemfigustaki spesifitesi %80-95 arasındadır (92). Pozitif prediktif değeri yaklaşık %100 iken, negatif prediktif değeri ise %85-90'dır. Negatif prediktif değerinin daha düşük olmasının nedeni ise inflame veya büllöz alanlardan alınan biyopsilere bağlı yalancı negatifliktir (93).



ŞEKİL-7: Epidermiste yeşil floresan veren “balık ağı” tarzı İgG birikimi

İndirekt immünfloresan mikroskopi ile dolaşan antikorlar hastaların %80-90'ında gösterilebilir (52). DİF'e göre duyarlılığı düşüktür. Duyarlılık kullanılan substrat ile ilişkili olup, sırasıyla en yüksek olanlar normal insan derisi, maymun özefagusu, sıçan özefagusudur. Antikor titrasyonları sıklıkla hastalık aktivitesi ile korele olsa da hastalık şiddetini yansıtmaya açısından güvenilir değildir. Yanık, penisiline bağlı ilaç erüpsiyonu, deri greftleri, büllöz

pemfigoid, mukozal pemfigoid ve toksik epidermal nekroliz gibi durumlarda yalancı pozitiflik görülebilir (94,95).

3) Enzim aracılı immünokimyasal tetkik (ELİSA)

Pemfigus hastalarının serumlarındaki anti desmoglein 1 ve anti desmoglein 3 IgG otoantikörlerini kantitatif olarak saptamaktadır. Tanıda oldukça sensitif ve spesifiktir. ELİSA hızlı, uygulaması kolay ve standardizasyonu iyi olması gibi avantajlara sahiptir. Substrat gerekmediğinden İİF incelemede olduğu gibi substrata ait farklı sonuçlar görülmez. Hastalık aktivitesinde ve takibinde tedavi planlamada yardımcı olur.

PV için anti-dsg 3, PF için anti-dsg 1, mukokütanöz PV için anti-dsg 3 ve anti-dsg 1 otoantikörleri saptanmaya çalışılır (96). ELİSA'nın sensitivitesi dsg 3'e karşı %95, dsg 1'e karşı %92 iken; İİF yöntemin sensitivitesi sırasıyla %79 ve %84 olarak saptanmıştır (97).

Pemfigus alt tiplerinin klinik ve laboratuvar anahtar özellikleri Tablo-3'te gösterilmiştir (98).

Tablo-3: Pemfigus alt tiplerinin anahtar klinik ve laboratuvar özellikleri (98)

	Epidemiyoloji	Otoantijenler	Klinik Özellikler	Histopatoloji	Direkt İmmü Floresan	İndirekt İmmü Floresan	ELISA	Varyantlar
Pemfigus Vulgaris	Genellikle orta yaş yetişkinlerde	Desmoglein 1 ve Desmoglein 3, Diğerleri	Mukoza erozyon, deride gevşek büller ve erozyonlar	Suprabazal akantoliz; bazal keratinositlerin 'mezar taşı dizilimi' paterni	İnterselüler IgG birikimi	Maymun özefagusun ile hazırlanan substratta, interselüler IgG birikimi	Sadece desmoglein 3 ya da desmoglein 1 ve desmoglein 3 ikisine karşı gelişen otoantikorlar	Pemfigus vejetans ve pemphigus herpetiformis
Pemfigus Foliaceus	Genellikle orta yaş yetişkinlerde, endemik formu genellikle çocuklarda ve ileri yaş yetişkinde	Desmoglein 1	frajil büller, yüzeysel erozyonlar, eritemli yamalar, kurutlar; mukozal tutulum yok	Subkorneal ve granüler tabakada akantoliz	İnterselüler IgG birikimi	İnsan derisi ve fare özefagusu ile hazırlanan substratlarda, interselüler IgG birikimi	Desmoglein 1'e karşı gelişen otoantikorlar	Endemik pemphigus foliaceus (fogo sevalgem), pemphigus herpetiformis
Paraneoplastik Pemfigus	Genellikle yetişkinlerde, ama her yaşta görülebilir	Envoplakin, periplakin, others	Şiddetli stomatit, çeşitli deri bulguları (büller, erozyonlar, likenoid döküntü), bronşiolitis obliterans	Çok çeşitli bulgular, yaygın görülenler suprabazal akantoliz, keratinosit nekrozu ve likenoid interfaz dermatit	İnterselüler ve/veya bazal membrane zonda IgG ve/veya C3 birikimi	Fare mesanesi ile hazırlanan substratta interselüler IgG birikimi	Envoplakin ve periplakine karşı gelişen otoantikorlar	
IgA Pemfigus								
Subkorneal püstüller dermatoz tip IgA pemfigusu	Herhangi bir yaş	Desmokollin 1	Deride veziküller, püstüller ve kurutlar; anüler, sirsine yada herpetiform morfoloji; mukozal tutulum genellikle yok	Subkorneal ayrışma ve püstüller; minimal akantoliz; dermiste miks infiltrasyon	İnterselüler IgA birikimi	Maymun özefagusu ile hazırlanan substratta interselüler IgA birikimi*	Desmokollin 1'e karşı gelişen otoantikorlar**	
İntraepidermal nötrofilik dermatoz	Herhangi bir yaş	Net tanımlanmamış	Deride veziküller, püstüller ve kurutlar; anüler, sirsine yada herpetiform morfoloji; mukozal tutulum genellikle yok	İntraepidermal püstüller; minimal akantoliz; dermiste miks infiltrasyon	İnterselüler IgA birikimi	Maymun özefagusu ile hazırlanan substratta interselüler IgA birikimi	Bazı hastalarda desmokollin 1 ve 3'e karşı gelişen otoantikorlar bildirilmiştir	

*IgA pemfiguslu hastaların yaklaşık %50'sinde indirekt immü floresan mikroskopi negatif saptanmıştır.

** Test kullanılabilirliği özel laboratuvarlarla sınırlıdır.

Tedavi

Pemfigus tedavisinde birincil amaç, tedavi yan etkilerini en aza indirirken deri ve mukoza lezyonlarının kontrolünü ve iyileşmesini sağlamaktır. Tedavinin amacı; lezyonların iyileşmesi ve hastalıkla ilişkili fonksiyon bozukluğunu ortadan kaldırmak, nüksleri önlemek, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek ve immünsüpresif veya kortikosteroid (KS) ile ilişkili yan etkileri sınırlamaktır. Hastalığın ilk yönetimi genellikle dermatoloji bölümünde hastaneye yatmayı ve hastalık kontrol altına alınana kadar devam etmeyi gerektirir. Sınırlı formlarda ise yatarak veya ayaktan tedavi şeklinde gerçekleştirilebilir. Hastalığın genel yönetimi, bölge hastanesi ve/veya üçüncü basamak merkezinde dermatolog tarafından, aile hekimi ve diğer uzman doktorlarla işbirliği halinde koordine edilir.

Kortikosteroidlerin kullanılmaya başlandığı 1950 yılına kadar pemfigus mortalitesi %90'ın üzerinde iken, KS ve diğer immünsüpresif tedaviler kullanımıyla %5-10'a gerilemiştir. Hastalığın başvuru sırasındaki şiddeti, pemfigus tipi ve hastanın komorbiditeleri tedavi seçimini belirlemede rol oynar (99). Tedavi genellikle KS ve adjuvan tedaviden oluşur (Tablo-4) (100,101). Adjuvan tedavinin amacı tedavinin etkinliğini artırmak, KS'lerin dozunu düşürmek ve yan etkilerini azaltmaktır.

Tablo-4: Pemfigus tedavi algoritması (100-101)

Birinci Seçenek Tedaviler	Kortikosteroidler Anti-CD20 monoklonal antikor (Ritüksimab) (RTX)
İkinci Seçenek Tedaviler	Azatiopürin (AZA) Mikofenolat mofetil (MMF)/Mikofenolik asit (MFA)
Üçüncü Seçenek Tedaviler	İntravenöz İmmünoglobülinler (İVİG) İmmünoadsorpsiyon, Plazmaferez Siklofosamid Dapson Metotreksat

1) Sistemik tedaviler

A. Birinci seçenek tedaviler

a) Kortikosteroidler (KS)

Pemfigus tedavisinde uzun süredir ilk seçenek olup tedavinin temelini oluşturur. KS tedavisi mortaliteyi azaltmıştır, ancak günümüzde mortalitenin en önemli nedeni uzun süre kullanılan KS'lerin komplikasyonlarıdır.

Prednizolon ve metilprednizolon gibi orta etkili steroidler kullanılır (101). Önceleri yüksek doz (2-2.5 mg/kg/gün) KS tedavileri önerilirken, yan etkilerin fazla olması ve remisyon ile 5 yıllık nüks oranlarında anlamlı farklılık olmaması üzerine günümüzde düşük doz (0.5-1.5 mg/kg/gün) KS önerilmektedir (102). Hastalık tedavi başlangıcından iki hafta içerisinde yanıt alınamassa 2 mg/kg/gün dozuna kadar arttırılabilir. KS'in uzun süre (>4 ay) kullanıma bağlı komplikasyon gelişiminde veya minimal tedavi dozunun (10 mg/gün) altına düşürülemediği durumlarda sistemik KS tedavisine immünsüpresif adjuvanlar eklenebilir. Ancak adjuvan tedavi eklenmesinin sadece KS kullanımına üstünlüğü ile ilgili yeteri kadar kanıt yoktur. Adjuvan tedavilerin etkilerinin ortaya çıkması 8 haftaya kadar uzayabilir. Bu nedenle şiddetli klinik tutulumda ve komorbidite nedenli KS tedavinin uzun süre ve yüksek doz kullanılmayacağı hastalarda adjuvan tedavilerin KS ile birlikte başlanması uygun olabilir (100).

Sistemik pulse KS tedavisi (250-1000 mg/gün, 1-5 gün) diğer tedavilerin başarısız olduğu dirençli hastalarda düşünülebilir (103). Ancak, oral KS ve adjuvan tedavilere üstünlüğü görülmemiştir (104).

Kortikosteroid tedavinin yan etkileri doza ve kullanım süresine bağlıdır. Enfeksiyon, hipertansiyon, diyabet, Cushing sendromu, psikoz, katarakt, femur başı aseptik nekrozu ve peptik ülser gibi çok sayıda bilinen yan etkisi mevcuttur.

b) Ritüksimab

B lenfositler üzerinde CD20 antijenini hedef alan, kimerik monoklonal antikordur. Dolaşan B lenfositleri azaltarak antikor üreten plazma hücrelerine dönüşümünü engeller. Romatoid artrit protokolü (2 hafta ara ile 2 kez 1000 mg/gün), lenfoma protokolü (1 hafta ara ile 4 kez 375 mg/m²/gün) ve düşük

doz (2 hafta ara ile 2 kez 500 mg/gün) tek başına veya İVİG ile kombine edilerek uygulanır (105). İnfüzyon sırasında baş ağrısı, ateş, titreme, ürtiker, kaşıntı ve hipotansiyon gibi yan etkiler veya anafilaksi gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Premedikasyon olarak uygulanan parasetamol, KS ve antihistaminikler infüzyon reaksiyonu riskini azaltabilir. Sistemik enfeksiyonlar, derin ven trombozu, uzun süreli hipogamaglobülinemi ve nötropeni gibi yan etkiler de bildirilmiştir (106). Ülkemizde geri ödeme kapsamında olmadığından sağlık bakanlığından izin alınarak kullanılabilir.

B. İkinci seçenek tedaviler

a) Azatiopürin

Azatiopürin, pürin sentez inhibitörüdür ve Tiopürin S-Metil Transferaz (TPMT) enzimi ile metabolize edilir. Pemfigus tedavisinde genellikle ilk tercih edilen adjuvan tedavidir. 1-3 mg/kg/gün doz aralığında kullanılır. TPMT enzim aktivitesi olmayan hastalarda önerilmezken, düşük enzim aktiviteli hastalarda 0.5-1.5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. 50 mg/gün dozu ile başlanıp sonrasında doz artırımı yapılır (100,107). Miyelosüpresyon, pansitopeni, hepatotoksisite, bulantı-kusma, artralji, ilaç ateşi ve pankreatit en sık bildirilen yan etkileridir (108). Mikofenolat mofetil ve siklofosfamid tedavilerinden daha etkili olduğu ve remisyonu sağlayan kümülatif steroid dozunu azalttığı gösterilmiştir (109).

b) Mikofenolat mofetil/Mikofenolik asit

İnozin monofosfat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek pürin sentezini daha selektif inhibe ederek T ve B lenfosit fonksiyonlarını baskılayan adjuvan tedavidir. Günde iki doz şeklinde MMF 1500-2000 mg, MFA ise 1440 mg/gün dozunda önerilir. Etkinliği 8-12 haftada ortaya çıkar. Gastrointestinal semptomlar, enfeksiyon, hafif kemik iliği baskılanması, halsizlik ve kemik ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. Azatiopürine göre etkinlik ve yan etkiler açısından bir fark gözlenmemiş ve KS tedavi dozunu düşürmede etkileri yakın bulunmuştur (105).

C. Üçüncü seçenek tedaviler

a) İntravenöz İmmünglobülin G

Sağlıklı donörlerin plazmasından ayrıştırılarak elde edilen kan ürünüdür. Pemfigus tedavisinde otoantikörlerin serum seviyelerini hızlı ve

selektif şekilde azaltarak etki gösterir (110). Etki mekanizması makrofajlar üzerindeki Fc reseptörlerinin blokajı, aktif komplemanların hedef hücreler tarafından alınımının engellenmesi, sitokin ve antagonistlerinin sentez ve salınımının düzenlenmesi, T ve B hücre fonksiyonu ve proliferasyonunun değiştirilmesi, otoantikörlerin nötralizasyonu yolu ile olmaktadır (111). Klasik tedavilere yanıt vermeyen veya tedavilere bağlı ciddi yan etkiler gelişen hastalarda tercih edilir. Tedavi öncesi IgA yetmezliği araştırılmalıdır. İntravenöz olarak 2 g/kg dozunda, 3-5 günlük süreyle ve 2-4 hafta aralıklarla uygulanmaktadır. Diğer tedavilere göre avantajı güvenli olması, dezavantajı ise oldukça pahalı olmasıdır. Ateş, baş ağrısı, myalji, flushing, hipotansiyon, taşikardi ve gastrointestinal sistem yan etkileri bildirilmiştir.

b) İmmünoadsorpsiyon, Plazmaferez

Plazmaferez, plazmadan otoantikör, immünkompleks, endotoksin, lipoprotein ve benzeri patojenlerin hızlı ve etkili bir biçimde uzaklaştırılması amacı ile kullanılan hastanın plazmasının alınması ve replasman solüsyonu ile değiştirilmesi işlemine verilen isimdir. Antikörlerin rebound artışını önlemek için immünsüpresyon ve immünomodülatör tedavi verilmelidir (112). Enfeksiyonlar, akut hepatit, trombositopeni, anemi, hipokalsemi, bulantı, baş dönmesi, ürtiker, ateş ve hipotansiyon gibi yan etkilerin yanında en ciddi komplikasyonu sepsistir.

İmmünoadsorpsiyon pemfigus otoantikörlerini daha selektif ve daha güvenli olarak uzaklaştıran yöntemdir. Plazmaferez işlemlerinde ardışık birkaç seansın ardından, İmmünoadsorpsiyonda ise tek bir işlemin ardından serum Ig miktarında %75 düşüş gözlenir. Ekstravasküler alandaki Ig'lerin intravasküler alana göç etmesi nedeni ile İmmünoadsorpsiyon işleminden sonra Ig seviyesi, pre-aferez seviyesinin %40'ına yükselir. Bu nedenle 3-4 işlem içeren sikluslar uygulanır. Bu siklusların ardından Ig seviyelerinde %80-90 düşüş gözlemlenir. En sık gözlenen yan etki katater ilişkili sepsistir. Ayrıca pulmoner emboli, derin ven trombozu, hipotansiyon ve anafaksi de bildirilmiştir (113,114).

c) Siklofosfamid

Siklofosfamid, B lenfositleri baskılayarak lenfopoetik hücreleri alkileyici bir ajandır. KS tedavi ile beraber oral 2-3 mg/kg/gün dozunda veya deksametazon ile beraber aylık intravenöz 500 mg/gün dozunda uygulanabilir. Pemfigus tedavisinde etkilidir, ancak yan etki nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Erken dönemde hemorajik sistit ve miyelosüpresyon, uzun dönemde lenfoma, lösemi ve mesane kanseri yan etkileri bildirilmiştir. İnfertilite geliştirme riski yüksektir (112).

d) Dapson

Dapson paraaminobenzoik asidin folik aside dönüşümünü engelleyerek, nötrofillerin kemotaktik göçünü ve kemotaktik uyarılara hücrel yanıtı önleyerek etki gösterir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bulunanlarda hemoliz ve methemoglobinemiye yol açması nedeniyle kullanımı sınırlanır. KS tedavi ile beraber 100 mg/gün veya 1.5 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Dapsona bağlı yan etkiler idiosinkratik ve doza bağımlı olarak gelişebilir. Dapson Hipersensivite Sendromu, ateş, lenfadenopati, eritematöz deri döküntüleri ve hepatik tutulum ile karakterize nadir idiosinkratik yan etkidir. Doz bağımlı yan etkiler ise hemolitik anemi ve methemoglobinemidir (115).

e) Metotreksat

Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eden folik asit antagonistidir. Pratikte daha az tercih edilir. Genellikle 10-20 mg/hafta dozunda kullanılır. Gastrointestinal sistem yan etkileri (bulantı, kusma, diyare) sık görülür. Enfeksiyonlar, pansitopeni ve hepatotoksisite diğer görülen yan etkilerdir (116).

2) Topikal ve destekleyici tedaviler

Doğrudan lezyonlara potent kortikosteroidler (klobetazol propionat) veya kalsinörin inhibitörleri veya orofarengeal erozyonlara doğrudan uygulanan oral topikal kortikosteroidler (triamsinolon asetonid jel, inhaler steroidler) yararlı olabilir. Deri lezyonlarına göre tedaviye daha yavaş yanıt verir. Oral lezyonlara bağlı şiddetli ağrılar hastanın oral alımını, beslenmesini bozabilir. Ağrıyı kontrol altına almak için intralezyonel KS'lere ek olarak

anestezikler ve analjezikler kullanılabilir. Ağız hijyeninin iyi olması, uygun diş bakımı ve periodontal hastalıkların tedavisi oral ülserlerin iyileşmesi için önemlidir. Aktif dönemde periodontal girişimlerden kaçınmak gerekir. Ağız mukozasında sekonder kandidiyal enfeksiyon genellikle her hastada kolayca gelişir. Günde 3-4 kez yapılan bikarbonatlı gargaraların ardından nistatin solüsyon uygulamaları hem profilakside hem de mevcut enfeksiyonu tedavi etmede etkilidir. Sistemik antifungal gerekirse günde 200 mg ketokonazol veya haftalık 150 mg flukonazol ile sistemik tedavi yapılabilir (6).

Yerel bakımda intakt büller steril enjektör ile boşaltılmalı, bül tavanı ayrılmamalı ve doğal yara örtüsü olarak görev yapması sağlanmalıdır. Erozyonlar düşük yapışkan özellikte yara örtüleri veya yerel nemlendiriciler ile örtülebilir. Klorheksidin veya potasyum permanganat solüsyonu gibi antiseptikler banyo uygulamasında kullanılabilir (117).

Takip

Avrupa Dermatoloji Forumu tarafından klinik seyir parametreleri oluşturulmuş (100);

- Hastalık aktivitesinin kontrolü: Yeni lezyon çıkışının durduğu, var olan lezyonların iyileşmeye başladığı zaman
- Pekiştirme fazının sonu: En az 2 hafta süre ile yeni lezyon çıkışının olmadığı, var olan lezyonların da %80'ine yakınının iyileştiği ve çoğu klinisyenin steroid dozunu azaltmaya başladığı zaman
- Tedavide tam remisyon: Minimal tedavi altındaki hastada yeni ve eski lezyonların olmaması
- Tedavisiz tam remisyon: En az 2 aydır sistemik tedavi almayan hastada yeni ve/veya eski lezyonların olmaması
- Relaps/Alevlenme: Hastalığın kontrol altına alındığı bir hastada, 1 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşmeyen ayda üç veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkışı veya mevcut lezyonların yayılması

- Minimal tedavi: En az 2 ay süredir ≤ 10 mg/gün dozda prednizolon (veya eşdeğeri) ve/veya minimal adjuvan tedavi olarak tanımlanmıştır.

Hastalık kontrol altına alınır alınmaz veya pekiştirme fazının sonundan itibaren oral KS tedavisi kademeli olarak azaltılır. İki haftalık basamaklarda KS %25 oranında azaltılır, < 20 mg altında ise daha yavaş azaltılır. Oral KS tedavisinin doz azaltımı sırasında 3 veya daha fazla lezyon çıkarsa son doza geri dönülür. Relaps durumunda 2 hafta içerisinde lezyon çıkışı kontrol altına alınana kadar 2 basamak önceki doza gidilip, takiben kademeli olarak doz azaltımı sürdürülür. Hastalık eğer kontrol altına alınamamışsa başlangıç dozuna geri dönülür. Oral KS tedavi tek başına verilmişse; yüksek doz KS tedavisine rağmen erken dönemde relapsın geliştiği durumlarda bir immünosüpresan eklenir. Oral KS tedavi zaten bir immünosüpresan ile kombine edilmişse; ilk seçenek immünosüpresanlar arasında değişiklik yapmak ya da immünoadsorbsiyon, İVİG veya ritüksimabın içerisinde olduğu ikinci seçenek bir immünosüpresan kullanımı değerlendirilir. ELISA anti-dsg 1 antikörlerinin yüksek seviyelerde ısrarı, deri relapsı açısından pozitif prediktif değere sahiptir. Fakat, ELISA anti-dsg 3 IgG antikörlerinin ısrarla yüksek seyretmesi mutlaka mukozal relapsa işaret etmez (100).

Hastalığın başlangıcında, 3 ay sonra ve ardından 3-6 aylık dönemlerde veya relaps durumunda serum otoantikör düzeylerinin belirlenmesi (anti-dsg 1 ve/veya anti-dsg 3 IgG), ELISA yok ise İİF mikroskopi gerekir. Genel olarak dsg 1 ve dsg 3'e karşı gelişmiş IgG otoantikörlerinin serum konsantrasyonları pemfigusun klinik aktivitesi ile korelasyon gösterir ve bu tedaviye ilişkin verilecek olan kararlarda yardımcı olabilir (100).

Tedavinin kesilmesi kararı, başlıca klinik semptomlara dayanmakla birlikte, ELISA ve/veya DİF bulguları da destekleyicidir. Deri biyopsisinde DİF'in negatifleşmiş olması tedavi sonlandırılması için kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi minimal tedavide tam remisyonda olan hastalarda düşünülebilir. Adjuvanlar ise tedavide tam remisyon durumu sağlandıktan 6-12 ay sonra kesilebilir (100).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2005-Ocak 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği ve polikliniğinde takip edilen, klinik, histopatolojik ve direk immünflorasan inceleme bulguları ile Pemfigus tanısı konulmuş toplam 297 hasta kaydı içinde yeterli verisi olan 201 hasta dahil edildi. Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.03.2020 tarihli ve 2020-4/16 no'lu kararı ile onaylandı. Hastaların cinsiyet, komorbidite, tanı yaşı, takip süresi, tanıya kadar geçen süre, başlangıç ve tutulum yerleri, tanı anı, altıncı ve on ikinci ay anti desmoglein düzeyleri, kullandığı tedaviler, pemfigus tipleri gibi tanımlayıcı özellikleri ve steroid kullanım süresi, ilk tedavi sonrası hastalık aktivite kontrol süresi, ilk tanı sonrası yatış süresi, relaps sayısı, tedavide tam remisyona geçiş süresi, tedavide tam remisyonda takip süresi, tedavisiz tam remisyona geçiş süresi, tedavisiz tam remisyonda takip süresi, tedavisiz tam remiyon sonrası nüks süresi ve nedenleri, tedavisiz tam remiyon sonrası relaps varlığı, alt tipler arası dönüşüm, yan etkiler, tedaviye bağlı mortalite ve sağkalım gibi hastalık takip parametreleri arşiv kayıtları üzerinden elde edildi. Eksik veriler hastalar çağrılarak veya hasta yakınlarından öğrenildi. Pemfigus alt tip tayini klinik, histolojik ve immünolohistokimyasal kriterlere göre yapıldı. Çalışmamız; pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF), pemfigus vejetans (PVg), pemfigus herpetiformis (PH) ve Paraneoplastik Pemfigus (PNP) tanıları konulan olguları içermektedir. Pemfigus tanısı için klinik olarak mukozal erozyonları, deride gevşek vezikül, bül ve erode alanlar, vejetatif plaklar, Nikolski bulgusunun varlığı, lezyonların yerleşim yeri ve yerleşim paternleri referans alındı. Histopatolojik olarak akantolizin izlenmesi ve seviyesi ve direkt immünofloresan (DİF) incelemelerde intersellüler aralıkta balık ağı şeklinde IgG±C3 birikimi esas alındı. PV tanısında, mukozal tutulum ve suprabazal bül lokalizasyonu; PVg tanısı için ise suprabazal bül yerleşiminin yanı sıra fleksör alanlarda lokalize, papillomatöz-verrüköz vejetasyonlara dönüşme eğilimi taşıyan bül ve püstüllerin varlığı kriter olarak

alındı. PF tanısında, seboreik dağılım gösteren skuamlı-kurutlu erozyonlar ve subkorneal veya stratum granulozum lokalizasyonlu bül gözlenmesi esas alındı. PH için ürtikeryal papüller, herpetiform paternli veziküller ve histopatolojik olarak seyrek akantoliz varlığı göz önüne alındı. PNP tanısı için Camisa ve Helm (85) kriterleri kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, diğer pemfigus tipleri tespit edilmedi. Hastalara uygulanan tedaviler pemfigus tipi, klinik şiddeti, komorbiditelere göre karar verildi.

İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS v.25 programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı (yüzde), ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) değerler kullanılmıştır. Değişkenlerin normalliğini test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Veriler normal dağılanlar için ortalama±standart sapma, normal dağılmayanlar için sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerler olarak sunulmuştur. Normal dağılan iki bağımsız grup için t-test, iki bağımsız grubu karşılaştırmak için Mann-Whitney U-testi yapıldı. Bağımsız grupları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Kategorik değişkenler sayılar ve yüzdeler ile ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar, kategorik değişkenler için ki-kare, Fisher'ın kesin ki-kare testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Klinik, histopatolojik ve immunolojik değerlendirmeler sonucu pemfigus tanısı konulan 201 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışma grubunu oluşturan 201 hastanın 2005-2019 yılları arasındaki insidansı 100,000'de 0.52 saptandı. Dosyaların analizinden elde edilen demografik özellikler Tablo-5'te sunulmuştur.

Tablo-5: Demografik özellikler

Demografik özellikler	
Cinsiyet	
Erkek	89 (44.3)
Kadın	112 (55.7)
Tanı Yaşı (yıl)	49.40±14.35
Tanıya Kadar Geçen Süre (ay)	6.16±0.58 3 (1-72)
Komorbidite	93 (46.3)
Sigara Kullanımı	40 (19.9)
Ailede Pemfigus Öyküsü	3 (1.5)

n (%), ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum)

Çalışmaya alınan 201 hastanın 112'si kadın (%55.7), 89'u erkek (%44.3) ve kadın/erkek oranı 1.26:1 olarak bulundu. Cinsiyete göre pemfigus alt tiplerinin dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.225$). Başlangıçtan tanıya kadar geçen süre kadınlarda erkeklere göre daha uzun sürede olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.021$) (Tablo-6).

Tablo-6: Tanıya kadar geçen sürenin cinsiyete göre değişimi

	Erkek		Kadın		p
Ortalama Tanı Yaşı	50.00±14.42	51(15-86)	48.92±14.35	48.5(10-85)	0.600
Tanıya kadar geçen süre (ay)	4.68±0.50	3(1-72)	7.32±0.96	4(1-24)	0.021

n (%), ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum)

Hastalarda tedavi başlangıcında saptanmış olan komorbiditeler Tablo-7'de sunulmuştur. En sık komorbidite hipertansiyon (39 hasta, %19.4), ikinci

sıklıkta Diyabetes Mellitus (22 hasta, %10.9), üçüncü sıklıkta tiroid hastalıkları (15 hasta, %7.5) görülmüştür.

Tablo-7: Komorbiditeler ve Sigara Kullanımı

Komorbiditeler*	n (%)
Metabolik Hastalıklar	
Hipertansiyon	39 (19.4)
Diyabetes Mellitus	22 (10.9)
Hiperlipidemi	7 (3.5)
Osteoporoz	5 (2.5)
Kalp Hastalıkları	
Koroner arter hastalığı	10 (5.0)
Aritmiler	1 (0.5)
Kalp yetmezliği	2 (1.0)
Tiroid Hastalıkları	
Hipotiroidi	10 (5.0)
Hipertiroidi	5 (2.5)
Psikiyatrik bozukluklar	
Anksiyete	1 (0.5)
Depresyon	6 (3.0)
Otoimmün Hastalıklar	5 (2.5)
Maligniteler	9 (4.5)
Renal Hastalıklar	6 (3.0)
Karaciğer Hastalıkları	2 (1.0)
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	7 (3.5)
Nörolojik Hastalıklar	5 (2.5)
Akciğer Hastalıklar	7 (3.5)
Enfeksiyon Hastalıkları	
Hepatit B virüs enfeksiyonu	6 (3.0)
Hepatit C virüs enfeksiyonu	1 (0.5)
Septik artrit	1 (0.5)
Sigara Kullanımı	40 (19.9)

Komorbiditeye göre tanı yaşı değerlendirildiğinde komorbidite olan hastalarda ortalama 54.70 ± 14.00 yaş, olmayanlara göre ortalama 44.83 ± 13.07 yaş daha fazla olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Komorbiditesi olan hastalarda tanıya kadar geçen ortalama süre 3 ay (1-36), olmayan hastalara göre ortalama süre 4 ay (1-72) göre daha kısaydı, istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.021$).

En sık görülen tip olan PV'de 123 hastada (%69.1) mukozal başlangıç ve 55 hastada (%30.9) deri başlangıcı, ikinci sıklıktaki PF hastalarının hepsinde deri başlangıcı görülmüştü. Çalışmamızda sadece mukozal tutulum 33 hastada (%16.4), sadece deri tutulum 30 hastada (%14.9), mukoza ve deri tutulumu beraber 138 hastada (%82.1) saptanmıştı. Hastaların klinik ve

şikayetlerine göre laringeal tutulum düşünülerek Kulak Burun Boğaz hastalıkları bölümüne konsülte edilen 53 hastanın (%26.4) 32'sinde (%15.9) tutulum saptanmıştı. Laringeal tutulumu olan tüm hastalar PV hastasıydı. Konjonktival tutulum 9 hastada (%4.5), genital mukoza tutulum 8 hastada (%4), özefagial tutulum 2 hastada (%1) saptanmıştı. Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8: Tanımlayıcı özellikler

Tanımlayıcı özellikler	
Pemfigus Alt Tipleri	n (%)
Pemfigus vulgaris	178 (88.6)
Pemfigus foliaceus	18 (9.0)
Pemfigus vejetans	2 (1.0)
Pemfigus herpetiformis	1 (0.5)
Paraneoplastik pemfigus	2 (1.0)
Lezyon başlangıç yeri	
Mukoza	125 (62.2)
Deri	76 (37.8)
Tutulum yeri	
Mukoza	171 (85.1)
Deri	168 (83.6)
Mukoza+Deri	138 (82.1)
Laringeal	32 (15.9)
Histopatolojik doku örneği	201 (100)
Direk immünfloresan mikroskopi	161 (80.1)
Anti-desmoglein 1 ve 3 otoantikorları	142 (70.6)

n (%), ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum)

Lezyon başlangıç yerine göre değerlendirildiğinde komorbiditesi olanlarda deri başlangıcı istatistiksel anlamlı olarak daha az görüldü ($p=0.037$). Lezyon başlangıç yeri, mukoza ve deri tutulum başlangıçtan tanıya kadar geçen süreye göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, laringeal tutulumu olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı daha kısa sürede tanı aldığı saptandı ($p=0.001$). PF hastalarında mukoza tutulumu, beklendiği gibi PV hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha az görüldü ($p=0.001$) (Tablo-9).

Tablo-9: Pemfigus alt tiplerine göre başlangıç ve tutulum yerleri

	PV	PF	PVg	PH	PNP	P
Başlangıç Yeri						
Mukoza	123 (98.4)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.8)	0.001
Deri	55 (72.4)	18 (23.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
Mukoza tutulum	166 (97.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0)	2 (1.2)	0.001
Deri tutulum	146 (86.9)	18 (10.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0.118
Laringeal tutulum	32 (100)	0 (0)				0.396

PV: Pemfigus vulgaris PF: pemfigus foliaceus Pvg: Pemfigus vejetans
PH: Pemfigus Herpetiformis PNP: Paraneoplastik pemfigus

Çalışmamızda tanı anında 142 hastada (%70.6), tedavinin 6. ayında 104 hastada (%51.7) ve 12. ayında 77 hastada (%38.3) anti-dsg 1 ve 3 düzeyleri değerlendirilmiştir. Tanı anında 133 hastada (%93.7) otoantikordlardan en az biri pozitifmiş. PV tanılı 127 hastadan tanı anında bakılan değerlerinde 71 hastada (%55.9) her ikisi de pozitif, 46 hastada (%36.2) sadece anti-dsg 3 pozitif, bir hastada (%0.8) sadece anti-dsg 1 pozitif, 9 hastada (%7.1) hastada ise her ikisi de negatifmiş. PV'li hastaların %56.7'sinde anti-dsg 1 pozitifliği, %92.1'inde anti-dsg 3 pozitifliği saptanmıştı. PF tanılı 13 hastanın tanı anında bakılan değerlerinde tümünde sadece anti-dsg 1 pozitifliği varmış.

Tanı anında saptanan anti-dsg 1 düzeyi PF hastalarında, anti-dsg 3 değerleri ise PV hastalarında literatür ile uyumlu istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0.001 ve p=0.001). Başlangıç bölgesine göre değerlendirildiğinde ise deride başlayan hastalarda anti-dsg 1 düzeyleri, mukozada başlayan hastalarda anti-dsg 3 düzeyleri daha yüksek saptandı, istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0.001 ve p=0.001).

Sigara kullanımına göre tanı anı anti-dsg 1 değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptandı, sigara içenlerde ortanca 170 min-max (0-200) İU/ml, içmeyenlere göre ortanca 115 min-max (0-200) İU/ml ile yüksek saptandı (p=0.010).

Anti-dsg 1 ve 3 düzeyleri tedavinin hem 6. ayında hemde 12. ayında tanı anındaki düzeylerine göre belirgin olarak azaldı (Tablo-10). Ayrıca PV ve PF hastaları gruplanarak değerlendirildiğinde de anti-dsg 1 ve 3 düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001).

Tablo-10: Tanı anı, tedavinin 6. ve 12. ayında anti desmoglein düzeyleri

	Tanı Anı		6. Ay		12. Ay		p	
	İU/ml	İU/ml	İU/ml	İU/ml	İU/ml	İU/ml	6. Ay	12. Ay
Anti-dsg 1	90.94 ± 7.44	58.5 (0-200)	34.13 ± 6.56	0 (0-200)	22.10 ± 6.43	0 (0-200)	0.001	0.001
Anti-dsg 3	140.77 ± 6.61	200 (0-200)	57.61 ± 7.71	0 (0-200)	64.91 ± 9.54	0 (0-200)	0.001	0.001

Takip parametreleri Tablo-11'de özetlenmiştir.

Tablo-11: Takip Parametreleri

Takip Parametreleri		
Takip Süresi (ay) n=201	40.90±2.58	30 (1-160)
Steroid kullanım süresi (ay) n=201	33.36 ±2.34	21 (1-153)
Hastalık aktivite kontrol süresi (gün) n=187	17.89 ± 0.98	14 (3-92)
İlk Tanı Sonrası Yatış	131 (65.2)	
Yatış süresi (gün) n=131	25.89 ± 1.44	23 (3-96)
Relaps sayısı n=201	0.84 ± 0.08	0 (0-7)
Tedavide tam remisyona geçiş süresi (ay) n=146	12.48 ± 0.97	8.5 (3-74)
Tedavide tam remisyonda takip süresi (ay) n=146	25.60 ± 1.76	19 (1-96)
Tedavisiz tam remisyona geçiş süresi (ay) n=39	38.00 ± 3.43	34 (4-91)
Tedavisiz tam remisyonda takip süresi (ay) n=39	12.92 ± 1.73	10 (2-40)
Tedavisiz tam remisyonda takip sonrası nüks süresi (ay) n=21	10.45 ± 2.06	9.5 (2-38)
Tedaviye Bağlı Yan Etki	135 (67.2)	
Sağkalım süresi (ay) n=84	56.46 ± 4.15	46 (1-160)
Tedaviye Bağlı Mortalite	5 (2.5)	

n=Hasta sayısı, n (%), ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum)

Çalışmamızdaki tüm hastalar steroid tedavisi kullanmıştı. Diğer adjuvan tedaviler Tablo-12'de sunulmuştur. Başlangıç tedavi olarak en sık steroid+azatiopürin 148 hastada (%79.6) kullanılmıştı. İkinci sıklıkta 39 hastada (%19.4) sadece steroid tedavisi ve en az 14 hastada (%7) steroid+mikofenolat tedavileri uygulanmıştı.

Tablo-12: Adjuvan olarak kullanılan ilaçlar

	Hasta sayısı	Kür Sayısı	
Azatiopürin	167 (83.1)		
Mikofenolat(MMF+MFA)	81 (40.3)		
İVİG	82 (40.8)	8.63 ± 0.98	5 (1-48)
Ritüksimab	50 (24)	3.52 ± 0.37	2 (1-14)
Plazmaferez	12 (6)	2.33 ± 0.41	2 (1-5)

n (%), ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), İVİG=intravenöz immünglobülin G, MMF=mikofenolat mofetil, MFA=mikofenolik asit

Cinsiyete göre tedavide tam remisyona geçiş süresi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, kadınlarda erkeklere göre daha kısa sürede tedavide tam remisyon gelişti (p=0.024) (Tablo-13).

Tablo-13: Cinsiyete göre tedavide tam remisyona geçiş süresi

	Tedavide tam remisyona geçiş süresi (ay)		p
Erkek	14.26 ± 1.65	10 (4-74)	0.024
Kadın	11.13 ± 1.16	8 (3-68)	

Ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum)

Deri tutulum olan hastalarda takip süresi ortanca değer 32 ay (1-160), deri tutulum olmayan hastalarda ortanca değer 14 ay (1-122) bulunurken, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, deri tutulumu olanlarda daha uzun süre görüldü (p=0.006).

Mukoza tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre ilk tedavi sonrası hastalık aktivite kontrol süresi ve yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulundu (sırasıyla p=0.004 ve p=0.029). Diğer parametrelerle yapılan analizlerde istatistiksel anlamlı bulgu saptanmadı. Deri tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre daha fazla relaps ve tedavide tam remisyonda takip süresinin daha uzun bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla p=0.009 ve p=0.020). Diğer parametrelerle yapılan analizlerde istatistiksel anlamlı bulgu saptanmadı. Laringeal tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre ilk tedavi sonrası hastalık aktivite kontrol süresi ve yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulundu (sırasıyla p=0.004 ve p=0.029). Diğer parametrelerle yapılan analizlerde istatistiksel anlamlı bulgu saptanmadı.

Tablo-14: Başlangıç yerine göre tedavi parametreleri

	Mukoza	Deri	p
Steroid kullanım süresi (ay)	21 (1-153)	20 (1-120)	0.272
Hastalık aktivite kontrol süresi (gün)	15 (4-64)	10.5 (3-92)	0.032
Yatış süresi (gün)	24 (5-96)	18 (3-45)	0.113
Relaps sayısı	0 (0-7)	0 (0-5)	0.318
Tedavide tam remisyona geçiş süresi (ay)	9 (3-74)	7.5 (3-62)	0.207
Tedavide tam remisyonda takip süresi (ay)	21 (1-96)	18 (3-93)	0.921
Tedavisiz tam remisyona geçiş süresi (ay)	36 (4-91)	22.5 (9-72)	0.061
Tedavisiz tam remisyonda takip süresi (ay)	11 (2-40)	10 (3-22)	0.774

n (%), ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum)

Başlangıç yerine göre tedavi ve takip parametreleri Tablo-14'te gösterilmiştir. Mukoza başlangıcı olan hastalarda hastalık aktivite kontrol süresi deri başlangıçlı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzun bulundu ($p=0.032$). Tedavisiz tam remisyon sonrası nüks varlığı başlangıç yerine göre değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tanı anı anti-dsg 3 değeriyle, ilk tedavi sonrası hastalık aktivite kontrol süresi ve yatış süresi arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0.004$, $r=0.247$ ve $p=0.012$, $r=0.260$). Takibin 12. ayındaki anti-dsg 3 değeriyle relaps sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.022$, $r=0.261$).

Tanı yaşına göre AZA, MMF/MFA, plazmaferez ve İVİG kullanımı değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. RTX kullanan hastalarda ortalama 45.82 ± 12.89 yaş kullanmayanlarda ortalama 50.58 ± 14.65 yaş idi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.041$). Pemfigus alt tiplerine göre başlangıç tedavi seçimi değerlendirildiğinde PV hastalarında KS+AZA veya KS+MMF/MFA seçimi, PF hastalarında ise sadece KS tedavi seçimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).

Hastalık aktivite kontrol süresi ise sadece steroid başlananlarda daha az, steroid+azatiopürin tedavisi başlananlarda daha fazla saptandı ($p=0.036$). Diğer parametrelerle analiz edildiğinde istatistiksel olarak benzer bulundu (Tablo-15). Tedavisiz tam remisyon sonrası nüks varlığı başlangıç tedavisine göre değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-15: Başlangıç tedaviye göre tedavi parametreler

Başlangıç Tedavi	Steroid	Steroid + Azatiopürin	Steroid + Mikofenolat	p
Steroid kullanım süresi (ay)	23 (1-94)	21 (1-153)	7 (1-40)	0.047
Hastalık aktivite kontrol süresi (gün)	10 (4-92)	14 (3-64)	12 (6-50)	0.036
Yatış süresi (gün)	15 (6-39)	22 (3-96)	29 (7-43)	0.050
Relaps sayısı	0 (0-4)	0 (0-7)	0 (0-2)	0.786
Tedavide tam remisyona geçiş süresi (ay)	8 (3-68)	9 (3-74)	8 (6-26)	0.221
Tedavide tam remisyonda takip süresi (ay)	19 (1-65)	22 (2-96)	14 (6-34)	0.485
Tedavisiz tam remisyona geçiş süresi (ay)	43 (4-77)	33.5 (9-91)	22 (22-22)	0.221
Tedavisiz tam remisyonda takip süresi (ay)	6 (2-21)	12 (2-40)	22 (22-22)	0.095

n (%), ortanca (minimum-maksimum)

Mikofenolat (MMF+MFA) tedavisi kullanımına göre tedavide tam remisyona geçiş süresi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, tedavi kullananlarda ortanca 10.5 ay min-max (3-74), kullanmayanlara ortanca 7 ay min-max (3-29) göre daha uzun sürede geçiş saptandı (p=0.001). Tedavide tam remisyonda takip süresi mikofenolat (MMF+MFA) kullanan hastalarda kullanmayanlara göre daha uzundu, istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu (p=0.009).

İVİG ve Ritüksimab tedavileri diğer tedavilere göre yan etki görülen hastalarda daha sık tercih edilmişti, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.001 ve p=0.001). İvig kür sayısı yan etki gelişenlerde gelişmeyenlere göre daha yüksek saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.047).

Ayrıca bir PV hastasında siklofosfamid tedavisi üç kür, bir PV hastasında metotreksat tedavisi ve bir PV hastasında siklosporin tedavisi uygulanmıştı, tedavilere yanıtızsızlık nedeniyle devam edilememişti. Dapson tedavisi bir PV hastasında kullanılıp yanıtızsızlık nedeniyle devam edilemezken,

bir PVg hastasında tedavide başarı sağlanmış ve halen dapson tedavisiyle takip edilmekteydi.

Takibimizdeki 201 hastadan, 86 hastada (%42.8) en az bir kez relaps görülmüştü. Hastalık süresi 6 ay altında olan 22 hastada hiç relaps görülmezken, 6 ay ile 12 ay arası takipte olan 25 hastadan sadece 2 kişide birer kez steroid doz azaltılması ile relaps görülmüştü. Hastalık süresi 12 ay üzerinde olan 154 hastanın ortalama relaps sayısı 1.07 ± 0.10 olarak görülmüş. Tedavisiz tam remisyonda takip edilen 39 hastadan 21 (53.8) hastada relaps görülmüş, ortalama relaps süresi 10.45 ± 2.06 ay, ortanca 9.5 aymış. Hastalarda görülen 167 relapsın nedenleri Tablo-16'de listelenmiştir.

Tablo-16: Relaps Nedenleri

	n (%)
İdiopatik	96 (57.4)
Steroid doz azaltılması	32 (19.2)
Tedavinin bırakılması	17 (10.2)
Düzensiz Takip	11 (6.6)
Stres	7 (4.2)
Enfeksiyon	4 (2.4)

Takibimizdeki iki hastada PV'den PF'ye dönüşüm görülmüştür (Tablo-17).

Tablo-17: Pemfigus alt tip dönüşüm olan hastalar

No	Cinsiyet	Tanı Yaşı	Klinik Dönüşüm	Dönüşüm süresi (ay)
1	Kadın	71	PV→PF	83
2	Erkek	48	PV→PF	45

PV:pemfigus vulgaris PF:pemfigus foliaceus

Takip edilen 135 hastada (%67.2) en az bir yan etki görülmüştü. Tüm görülen yan etkiler Tablo-18'de listelenmiştir. Yan etkilerden en sık kandidiyazis 77 hastada (38.3), ikinci sırada Cushingoid görünüm 47 hastada (%23.4) görülmüştü. Diyabetes Mellitus 28 hastada (13.9), hipertansiyon 15 hastada (7.5) yan etki olarak ortaya çıkmıştı. Daha önce DM tanısı olan 22

hastanın 18'inde (%81.8) kan şekeri düzensizliği, daha önce HT olan 39 hastanın 6'sında (%15.4) tansiyon düzensizliği gelişmişti.

İVİG tedavisi kullanan 82 kişiden 9 hastada (%11) İVİG tedavisine bağlı yan etkilerden tedavi sonlandırılmıştı. Sonlandırılma nedenleri 4 hastada (%4.9) şiddetli baş ağrısı, 3 hastada (%3.7) akut böbrek yetmezliği ve 2 hastada (%2.4) tansiyon yüksekliği imiş.

Azatiopürin tedavisi kullanan 167 kişiden 12 (%13.8) hastada azatiopürin tedavisine bağlı yan etkilerden tedavi sonlandırılmıştı. Sonlandırılma nedenleri 12 hastada (%7.2) Karaciğer enzim değerlerinde artış, 9 hastada (%5.4) kemik iliği baskılanması ve 2 hastada (%1.2) şiddetli Gastrointestinal sistem intolerasyonu imiş. Kemik iliği baskılanması olan sadece 1 hastada (%0.6) transfüzyon gerekliliği nedeniyle klinik yatış gerekmişti. Karaciğer enzim değerlerinde artış olan, Steroid ve Azatiopürin kullanan 1 hastada (%0.6) ise HBV reaktivasyonu nedeniyle tedavi sonlandırılmıştı.

Tedavide tam remisyonda steroid ve azatiopürin tedavisi ile takip edilen bir hastada gebelik gelişmişti. Azatiopürin kesilip, steroid tedavisi ile takip edilmişti. Doğumda ve doğum sonrasında çocukta anomali izlenmemişti.

Mikofenolat (MMF+MFA) tedavisi kullanan 4 hastada tedaviye bağlı yan etkilerden tedavi sonlandırılmıştı. Sonlandırılma nedenleri 2 hastada Karaciğer enzim değerlerinde artış, 1 hastada lökopeni ve 1 hastada saç dökülmesi imiş.

RTX tedavisine bağlı pnömoni gelişen 4 hastanın 1'i kaybedilmişti. Ayrıca 2 hastada anjioödem/anafilaksi gelişmesi nedeniyle RTX tedavisine devam edilemedi.

Takip süresi ve steroid kullanım süresi arttıkça yan etkilerde istatistiksel anlamlı olarak artma saptandı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.001$). Ayrıca hastalık aktivite kontrol süresi ve yatış süresi yan etki görülen hastalarda görülmeyenlere göre daha uzun saptandı, istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.001$).

Tablo-18: Yan etkiler

	n (%)
Kandidiyazis	77 (38.3)
Cushingoid Görünüm	47 (23.4)
Osteoporoz	40 (19.9)
Diyabetes Mellitus (DM)	28 (13.9)
Katarakt	17 (8.5)
Hipertansiyon (HT)	15 (7.5)
Pnömoni	13 (6.5)
Steroid Miyopati	11 (5.5)
İdrar Yolu Enfeksiyonu	10 (5.0)
Sepsis	8 (4.0)
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	5 (2.5)
Avasküler Nekroz (AVN)	5 (2.5)
Akut böbrek yetmezliği	4 (2.0)
Akut Kalp Yetmezliği	1 (0.5)
Pnömotoraks	2 (1.0)
Anjiyodem/Anafilaksi (Ritüksimab ile)	2 (1.0)
Glokom	2 (1.0)
Herpetik Keratit	2 (1.0)
Derin Ven Trombozu-Pulmoner Emboli	2 (1.0)
Mide perforasyonu	1 (0.5)
Kolelitiazis	1 (0.5)
CMV Retiniti	1 (0.5)
Steroide bağlı CSCR (santral seröz koryoretinopati)	1 (0.5)
Depresyon	1 (0.5)
Öfori	1 (0.5)
Orşit	1 (0.5)
Menenjit	1 (0.5)
Hepatit B Virüs (HBV) reaktivasyonu	1 (0.5)
Septik Artrit Aktivasyonu	1 (0.5)

Mukoza başlangıç ve takipte mukoza tutulumlu hastalarda yan etki görülmesi sıklığı daha fazlaydı, istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla $p=0.029$ ve $p=0.005$) (Tablo-19).

Tablo-19: Lezyon başlangıç yeri ve mukoza tutulumu göre yan etkiler

Yan Etki	Var n (%)	Yok n (%)	Toplam n (%)	p
Lezyon Başlangıç Yeri				
Mukoza	91 (72.8)	34 (27.2)	125 (100)	0.029
Deri	44 (57.9)	32 (42.1)	76 (100)	
Mukoza tutulum	122 (71.3)	49 (28.7)	171 (100)	0.005

Tedaviye bağlı mortalite gelişen 5 (%2.5) hasta vardı ve hepsinin mortalite nedeni immünsüpresif tedaviye bağlı gelişen pnömoni ve sepsisti (Tablo-20). Ayrıca tedaviden bağımsız olarak iki hasta malignite (Akciğer ve pankreas kanseri) nedeniyle takip sırasında kaybedilmişti. Tanımlayıcı özellikler ve takip parametreleri tedaviye bağlı mortaliteye göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo-20: Tedaviye bağlı mortalite gelişen hastalar

No	Cinsi yet	Tanı yaşı	Komorbidite	Pemfigus Alt tipi	Hastalık Süresi (ay)	Kullanılan Tedaviler	Ölüm Nedeni
1	K	36	YOK	PV	117	KS+AZA+MMF+İVİG	Pnömoni/Sepsis
2	E	79	HT+KKY	PV	3	KS+AZA+İVİG	Pnömoni/Sepsis
3	E	44	YOK	PV	97	KS+AZA+MMF+İVİG+RTX	Pnömoni/Sepsis
4	K	50	HT+ASTİM	PV	1	KS+MMF	Pnömoni/Sepsis
5	E	53	YOK	PF	12	KS+AZA+RTX	Pnömoni/Sepsis

KS:Kortikosteroid AZA:Azatiopürin MMF:Mikofenolat mofetil

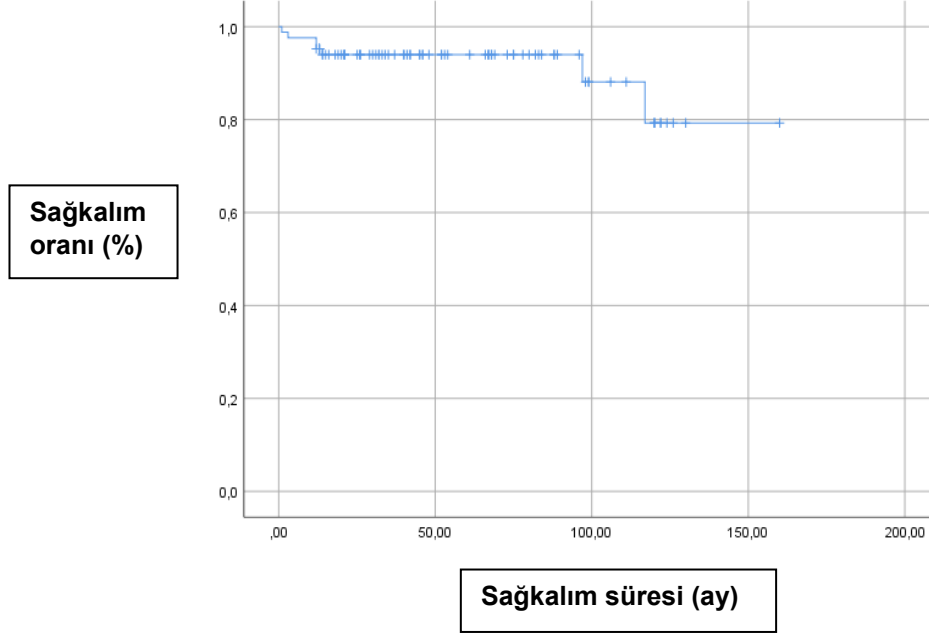
RTX:Ritüksimab İVİG: İntravenöz İmmünoglobülin G

HT:Hipertansiyon KKY:Konjestif kalp yetmezliği

Son durumları hakkında bilgi sahibi olunabilen hastaların (n=84) genel sağkalım süresi ortalaması 56.46±4.15 min-max (1-160) aydı ve 7 hasta (%3.5) takip sırasında vefat etmişti. Genel sağkalım eğrisi Şekil-8'te, sağkalım oranları Tablo-21'de gösterilmiştir.

Steroid kullanım süresi ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p=0.001, r=0.866). Diğer parametreler ile yapılan değerlendirmelerde sağkalımda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

İVİG kullanımına göre sağkalım süresi değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptandı, tedaviyi alanlarda sağkalım süresi daha fazlaydı ($p=0.013$). Diğer adjuvan tedavilerin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı.



Şekil-8: Pemfigus hastalarının genel sağkalım eğrisi

Tablo-21: Takipli pemfiguslu hastaların genel sağkalım oranları

Sağkalım Süresi	Sağkalım Oranı
1 Yıllık	%95.2
5 Yıllık	%94
10 Yıllık	%79.3

TARTIŞMA VE SONUÇ

Pemfigus deri ve mukozalarda bül ve erozyon ile karakterize, histopatolojik olarak akantoliz görülen, kronik seyirli, otoimmün bir hastalıktır. İnsidansı her yıl 100,000'de 0.1 ile 3.2 arasında değişmektedir (12). Ülkemizde Akdeniz bölgesinde Uzun ve ark.'nın (3), Doğu Anadolu bölgesi kuzeyinde Metin ve ark.'nın (14) ve Doğu Anadolu bölgesi doğusunda Yavuz ve ark. 'nın (118) yaptığı çalışmalarda insidansı sırasıyla her yıl 100,000'de 0.24, 1.31 ve 1.03 bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yıllık insidans 0.52/100,000 bulunmuştur.

Genel olarak, pemfigus grubu hastalıklar için cinsiyet oranı eşdeğere yakın görünmektedir (119). Çalışmamızda kadın/erkek oranı 1.26:1 olarak bulunmuştur. Türkiye ve Fas'ta yapılan iki çalışmada erkek oranı daha yüksek bulunmuştur (14,120). Türkiye, Makedonya, Çin, İsrail, Slovakya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde kadın oranı biraz fazla görülmektedir (3,14,121-124). Japonya, Polonya ve Tunus'ta yapılan çalışmalarda ise kadın oranı daha fazla izlenmektedir (70,125,126).

Ailesel pemfigus çok nadir görülür (16). Çalışmamızda üç hastada (%1.5) pemfigus aile öyküsü (bir kız kardeş, iki kuzen) saptanmıştır. İsrail'de yapılan çalışmada 290 hasta içerisinde dört kişide aile öyküsü varlığı tanımlanmıştır (127). Fas'ta 31 ve Slovakya'da 44 hastanın hiçbirinde aile öyküsü saptanmamıştır (120,123).

Çalışmamızda komorbidite oranları ve en sık görülen komorbidite olan hipertansiyon (%19.4), Çin'de yapılan çalışma ile benzerdi (122). İkinci sıklıkta Diyabetes mellitus (%10.9), üçüncü sıklıkta tiroid hastalıkları (%7.5) bulunmuştur (Tablo-22). Pemfigus tedavisinin primer tedavisi sistemik kortikosteroid olduğundan komorbiditeler nedeniyle bu hastalarda tedavide zorluklar yaşanmaktadır. Çalışmamızda hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus tanılı hastaların, hastalıklarının kontrolü bozulmuştur. Tedavide

komorbiditelerin bilinmesi ve yakın takip edilmesi, komorbiditelerin kontrol altında olması açısından önem arz etmektedir.

Tablo-22: Sık görülen komorbiditelerin karşılaştırılması

No	Bizim çalışmamız	Bai ve ark. (122)	Baum ve ark. (127)
1	Hipertansiyon	Hipertansiyon	Hipertansiyon
2	Diyabetes Mellitus	Tiroid Hastalıkları	Osteoporoz
3	Tiroid Hastalıkları	Kalp Hastalıkları	Diyabetes Mellitus
4	Kalp Hastalıkları	Diyabetes Mellitus	Hiperlipidemi
5	Maligniteler		Tiroid Hastalıkları

Çalışmamızda komorbiditesi olan hastaların daha kısa sürede tanı aldığı bulunmuştur. Bu durum komorbiditesi olan hastaların, takip ve tedavi için hastanelere daha sık gelmesi ve farklı branşlarda daha fazla bulunması sonucu pemfigus lezyonlarının erken farkedilmesi, diğer doktorlar tarafından dermatolojiye konsültasyonunun yapılması ve dermatoloğa daha kolay ulaşması ile açıklanabilir.

Ülkemizde Doğu Anadolu bölgesinde yapılan çalışmada sigara kullanımı %56.1 saptanmıştır (118). Bizim çalışmada %19.9 ile daha az oranda görülmüştür. Tedaviye bağlı mortalite gelişen üç hastamız sigara kullanmaktaydı. İstatistiksel anlamlılık bulunmasa da üç hastanın da pnömoni sonrası sepsis nedeni ile vefat ettiği düşünülürse, immünsüpresif tedavi alan bu hastalarda sigara kullanımının alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı arttırabileceği düşünülmelidir.

Pemfigus tüm yaş gruplarında görülebilse de sıklıkla 40-60 yaş arası başlangıç göstermektedir (5). Benzer çalışmalarda tanı yaşı 43 ile 55 yaş arasında değişmekte olup, Tablo-23'te gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekildedir ve cinsiyetler arasında farklılık bulunmamıştır. Genç yaş (<40 yaş) başlangıç pemfigus için kötü prognoz olarak değerlendirilmektedir (128). Çalışmamızda en genç hasta 10 yaşında ve en yaşlı hasta 86 yaşındaydı, tanı yaşının prognoz üzerine etkisi saptanmamıştır.

İtalya'da yapılan çalışmada tanıya kadar geçen sürede cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır (129). Çalışmamız ise kadınlar daha geç sürede tanı almıştır. Bu durum pemfigusun erkeklerde daha şiddetli seyretmesi

ve sonucunda erken başvuru ile ilişkilendirilebilir. Yine tedavide tam remisyona geçiş süresinin kadınlarda daha kısa olması da kadınlarda daha hafif seyretmesini gösterebilir. Bazı otörler mukozal başlangıcı kötü prognoz ile ilişkilendirmiştir (130). Çalışmamızda laringeal tutulumlu hastalar erken tanı alırken, hastalık aktivite kontrol süresi ve hospitalizasyon süresi uzun bulunmuş, mukozal başlangıçta da hastalık aktivite kontrol süresi uzun bulunmuştur.

Laringeal tutulumun hastaların %55.3'ünde görülebileceği bildirilmiştir (131). Tablo-23'te belirtilen çalışmalarda %9.6-45.3 arasında değişmektedir. Kliniğimizde hastalar boğazda ağrı ve yanma, yutmada güçlük gibi şikayetlerine göre laringeal tutulum açısından değerlendirilmekte, Kulak Burun Boğaz hastalıkları bölümüne konsülte edilmektedir. Laringeal tutulumu olan tüm hastalar PV idi ve PV hastalarının %17.9'unda, konsültasyonu yapılanların ise %60.4'ünde görülmüştür.

Dünyada genel olarak en sık görülen alt tip PV, ikinci sıklıkla PF görülmektedir (70,121,126). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda PV hasta sayısı 178 (%88.6) ile en sık görülürken, PF 18 (%9) hasta ile ikinci en sık görüldü. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda da bizim sonuçlarımıza benzer dağılım saptanmıştır (3,14,118).

PNP, genellikle 45-70 yaş arası, özellikle B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte, maligniteden aylar hatta yıllar sonra görülebilir (132). Çalışmamızda görülen iki PNP'li hastanın maligniteleri Akciğer kanseri ve Pankreas kanseriydi ve pemfigus kliniği malignite sonrasında gelişmişti. Biri pemfigus tanısının 12. ayında diğeri 14. ayında maligniteleri nedeniyle kaybedildi.

Pemfigus kronik ve relapslar ile seyreden bir hastalık olup, hastaların takip ve tedavilerine uyumluluk gerektirir. Çalışmamızda ortanca takip süresi 30 aydır ve deri tutulumu olan hastalarda daha uzun süre takip gözlenmiştir. Muhtemelen derinin görünür olması, sosyal açıdan hastaları olumsuz etkilemekte ve tedavi isteklerini arttırmaktadır.

Tablo-23: Demografik ve tanımlayıcı özelliklerin farklı çalışmalar ile karşılaştırılması

	Bizim çalışmamız	Metin ve ark. (14)	Yavuz ve ark. (118)	Uzun ve ark. (3)	Laskoska ve ark. (121)	Hicham ve ark. (120)	Bai ve ark. (122)	Ishii ve ark. (70)	Serwin ve ark. (125)	Zhu ve ark. (130)	Arduino ve ark. (129)	Grando (124)	Khaled ve ark. (126)	Baum ve ark. (127)	Swecova (123)
Yıl	2020	2015	2019	2006	2007	2020	2016	2008	2018	2013	2019	2018	2011	2016	2015
Ülke	Türkiye (Bursa)	Türkiye (Erzurum)	Türkiye (Van)	Türkiye (Antalya)	Makedonya	Fas	Çin	Japonya	Polonya	Çin	İtalya	ABD	Tunus	İsrail	Slovakya
Hasta sayısı	201	102	130	148	133	31	69	55	66	221	95	123	47	290	44
İnsidans/100 000	0.52	1.31	1.03	0.24	0.44	-	-	-	0.37	-	-	-	-	-	-
Cinsiyet															
<i>Erkek</i>	89(44.3)	53(52)	62(47.6)	63(42.6)	57(42.9)	22(70.1)	28(40.6)	18(32.7)	17(25.8)	92(41.6)	35(36.9)	55(44.7)	11	114(39.3)	17(38.6)
<i>Kadın</i>	112(55.7)	49(48)	68(52.3)	85(57.4)	76(57.1)	9(29.9)	41(59.4)	37(67.3)	49(74.2)	129(58.4)	60(63.1)	68(55.3)	36	176(60.7)	27(61.4)
<i>K/E</i>	1.26:1	1:1.08	1.10:1	1.35:1	1.33:1	1:2.44	1.46:1	2.06:1	2.88:1	1.40:1	1.71:1	1.24:1	3.27:1	1.54:1	1.59:1
Komorbidite	93(46.3)	-	-	-	-	-	33(47.8)	-	-	-	-	-	-	88(30.3)	-
Tanı yaşı (yıl)	49.40±14.35	47.6±16	52.2±12.9	43±14	52±13.4	54.1±14.1	51.6±11.3	55.3	57.9	44.1±21.4	54.5±14.9	-	51.0±16.8	49.7±16.1	45.3±16.3
Alt tipler															
<i>Pemfigus vulgaris</i>	178(88.6)	84(82.4)	122(93.6)	123(83.1)	103(77.4)	31(100)	47(68.1)	28(50.9)	44(66.7)	221(100)	98(100)	117(95.1)	28(59.5)	290(100)	44(100)
<i>Pemfigus foliaceus</i>	18(9)	13(12.6)	4(3.2)	13(8.8)	21(15.8)	-	22(31.9)	15(27.3)	22(33.3)	-	-	6(4.9)	15(31.9)	-	-
<i>Pemfigus vejetans</i>	2(1.0)	2(2)	1(0.8)	1(0.7)	2(1.5)	-	-	2(3.6)	-	-	-	-	2(4.3)	-	-
<i>Pemfigus herpetiformis</i>	1(0.5)	1(1)	-	4(2.7)	4(3)	-	-	3(5.5)	-	-	-	-	2(4.3)	-	-
<i>Paraneoplastik pemfigus</i>	2(1.0)	-	1(0.8)	1(0.7)	3(2.3)	-	-	4(7.2)	-	-	-	-	-	-	-
<i>IgA pemfigusu</i>	-	1(1)	1(0.8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pemfigus eritematozus</i>	-	1(1)	1(0.8)	6(4)	-	-	-	3(5.5)	-	-	-	-	-	-	-
Lezyon başlangıç yeri															
<i>Mukoza</i>	125(62.2)	-	-	-	-	22(70.1)	30(43.5)	-	-	-	-	-	-	-	34(77.3)
<i>Deri</i>	76(37.8)	-	-	-	-	9(29.9)	39(56.5)	-	-	-	-	-	-	-	10(22.7)
Tutulum yeri		(PV için)								(PV için)		(PV için)		(PV için)	(PV için)
<i>Mukoza</i>	171(85.1)	81(95.3)	122(93.8)	-	-	31(100)	46(67)	-	-	170(68.8)	95(100)	117(95.1)	-	210(80)	42(95.4)
<i>Deri</i>	168(83.6)	65(75.4)	107(82.3)	-	-	24(77.4)	66(95.7)	-	-	194(87.8)	41(41.9)	100(81.3)	-	150(58)	37(84)
<i>Mukoza+Deri</i>	138(82.1)	62(73.8)	99(76.1)	-	-	24(77.4)	43(62.3)	-	-	143(56.7)	41(41.9)	94(76.4)	-	100(38)	35(79.5)
<i>Laringeal</i>	32(15.9)	21(24.7)	?	-	-	3(9.6)	?	-	-	?	43(45.3)	?	-	-	6(13.6)
Taniya kadar geçen süre (ay)	6.16±0.58 3(1-72)	-	4(1-75)	6±2	3(1-6)	4(1-10)	-	-	-	-	-	-	2.5(1-39)	-	3(1-6)
Klinik takip	131(65.2)	76(74.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yaş süresi (ay)	25.89±1.44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İlk tanı sonrası hastalık aktivite kontrolü (gün)	17.89±0.98 14(3-92)	17±15	20(15-33)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14(3-120)	-	-
Tedaviler															
<i>Steroid</i>	201(100)	102(100)	130(100)	-	-	31(100)	68(98.6)	-	-	221(100)	95(100)	123(100)	45(95.7)	-	44(100)
<i>Adjuvan tedaviler</i>	167(83.1)	42(41.2)	93(71.5)	-	-	4(12.9)	6(8.7)	-	-	?	48(50.5)	60(48.8)	?	-	7(15.9)
<i>Azatiopürin</i>	81(40.3)	2(2)	11(8.5)	-	-	-	3(4.3)	-	-	?	13(13.7)	88(71.5)	?	-	-
<i>Mikofenolat</i>	82(40.8)	1(1)	-	-	-	-	2(2.9)	-	-	?	-	-	?	-	2(4.5)
<i>Plazmaferez</i>	50(24)	2(2)	20(15.4)	-	-	-	14(20.3)	-	-	11(5)	3(3.2)	123(100)	?	-	6(13.6)
<i>İvig</i>	12(6)	1(1)	-	-	-	1(3.2)	-	-	-	?	16(16.8)	41(33.3)	?	-	1(2.3)
<i>Ritüksimab</i>	1(0.5)	-	-	-	-	-	10(14.5)	-	-	?	-	3(2.4)	?	-	1(2.3)
<i>Siklofosomid</i>	1(0.5)	-	1(0.8)	-	-	-	6(8.7)	-	-	?	-	-	?	-	1(2.3)
<i>Siklosporin</i>	1(0.5)	2(2)	-	-	-	1(3.2)	-	-	-	?	-	4(3.3)	?	-	3(6.8)
<i>Metotreksat</i>	2(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	?	1(1)	-	?	-	1(2.3)
<i>Dapson</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yan etki	135(67.2)	-	-	-	-	26(83.9)	-	-	-	-	69(72.6)	-	40(85.1)	-	36(81.8)
Tedaviye bağlı mortalite	5(2.5)	5(5)	-	5(4.8)	-	3(9.7)	6(8.7)	-	13(23.2)	19(8.8)	-	-	5(10.6)	20(6.9)	5(11.4)

n (%), ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), PV: pemfigus vulgaris

Çalışmamızda tanı anında hastaların büyük çoğunluğu (%65.2) hospitalize edilmiştir. Metin ve ark. (14) %74.5 hastada yatış kararı almışlardır. Yüksek hospitalizasyon kararında yoğun bir immünsüpresyon tedavisi başlanacağından gözlem altında yapılmak istenmesi ve hastalara hastalığının ve tedavilerinin öğretilmek istenmesi olabilir. Ayrıca çalışmamızda tanıdan sonraki hospitalizasyon süresi yaklaşık bir ay bulunmuştur. Sonrasında da relapsların veya komplikasyonların gelişmesiyle birçok kez yatış ihtiyacının da gelişebildiği görülmüştür.

ELISA yöntemi ile anti-dsg 1 ve 3 antikör seviyeleri tespitinde %90 sensitivite ile kullanılan bir tanı yöntemidir (78,98,133). PV'de anti-dsg 3 antikörleri pozitifliği %85-100, anti-dsg 1 pozitifliği ise %36-96 olarak bildirilmiştir ve bu değişkenlikler ırksal farklılıklara bağlanmaktadır (98,133-136). Bu çalışmada literatüre benzer oranda PV tanılı hastaların %56.7'sinde anti-dsg 1 pozitifliği, %92.1'inde anti-dsg 3 pozitifliği görülmüştür. PF' de ise beklendiği gibi tüm hastalarda sadece anti-dsg 1 pozitifliği izlenmiştir.

Pemfigusta mukozal tutulumda anti-dsg 3, deri tutulumunda da anti-dsg 1 otoantikörleri bulunması beklenir (134). Çalışmamızda da hem klinik formlar hem de tutulum yerleriyle antikör profili uyumlu saptandı.

ELISA ile desmoglein antikörlerinin tespitinin aynı zamanda hastalık şiddeti ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (63,97,134). Bu çalışmada da benzer şekilde takipte tanı anı anti-dsg 3 serum düzeyi yükseldikçe hastalık aktivite kontrolünü zorlaştığı, yatış süresinin uzadığı gösterilmiştir.

Desmoglein antikörlerinin serum düzeylerinin hastalık aktivitesiyle paralel değişiklikler olmakta, tedavi ve remisyon sırasında antikörlerde belirgin azalma görülmektedir (63,97,134). Çalışmamızda da benzer şekilde tanı anı anti-dsg 1 ve 3 değerleri, tedavinin 6. ve 12. ayında belirgin azaldığı gözlenmiştir.

Sigara içenlerde oral mukoza epitelinde dsg 3 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir, dsg 1 ise içmeyenler ile benzer bulunmuştur (137). Ayrıca sigara kullanımının (nikotin) pemfigus patojenik otoantikörlerin akantolitik etkisini engellediği gösterilmiştir (138). Çalışmamızda sigara

kullananlarda anti-dsg 1 düzeyleri belirgin yüksekti. Fakat sigara ile otoantikörler arasındaki bu ilişki net olarak açıklanamamıştır.

Anti-dsg 1 antikörleri deri relapsı gösterirken, ELISA anti-dsg 3 IgG antikörlerinin yüksek seyretmesi her zaman mukozal relapsı göstermeyebilir (100). Ancak, biz çalışmamızda 12. ayda ölçülen anti-dsg 3 düzeyinin hastalık boyunca görülen relaps sıklığını göstermede yardımcı olabileceğini saptadık. 12. ayda serumda anti-dsg 3 yüksek saptanması hastalığın sık relapslar ile gideceğini gösterebilir.

Pemfigus tedavisinde ulaşılan hedefler; yeni lezyon gelişimini engellemek ve var olan lezyonları iyileştirmek, fonksiyonel bozukluğu ortadan kaldırmak, tam klinik remisyona sağlamak, relapsları engellemek ve yan etkileri en az düzeye indirmektir (124). Pemfigusta primer tedavi sistemik kortikosteroid olsa da yan etkiler nedeni ile yanına adjuvan tedavi gerekebilir. En sık kullanılan ilaç genellikle azatiopürindir (14,118,120,129). Hastalarımızda en çok tercih edilen tedavi steroid ile birlikte azatiopürin tedavisi olmuş, hastalık aktivite kontrol süresini kısalttığı gösterilmiştir. PV, PF' ye göre daha şiddetli ve agresif seyretmesinden dolayı steroid yanına adjuvan tedavi daha fazla gerektirir (73). Çalışmamızda da sıklıkla PV hastaların başlangıç tedavisinde KS ile immünsüpresif tedavi (%86.5) birlikte, PF hastalarında ise sadece KS tedavi (%55.6) kullanılmıştır.

Mikofenolat organ nakli reddi profilaksisi için onaylı bir ilaç olup azatiopürine benzer şekilde DNA replikasyonunu engeller ve lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder. Azatiopürinin aksine mutajenik değildir ve uzun süre kullanan hastalarda daha az malignite belgelenmiştir. Pemfigus hastalarında KS ile beraber mikofenolat remisyona sağlamaktadır. Fakat mikofenolat, azatiopürine göre daha uzun sürede hastalık kontrolü sağlamıştır (139). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde mikofenolat tedavisi kullananlarda tedavide tam remisyona geçiş süresi daha uzun olmasına rağmen tedavide tam remisyonda takip süresi daha fazla bulunmuştur.

Yüksek doz intravenöz immünooglobulin (İVİG) tedavisinin immünomodülatör potansiyeli ve ciddi yan etkilerinin düşük olması nedeniyle, çeşitli dermatolojik otoimmün hastalıklarda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Genellikle, başlangıçta yüksek doz sistemik kortikosteroidler ve steroid koruyucu immünosupresanlardan sonra üçüncü basamak ek tedavi olarak kullanılır (140). Bizim tercihlerimiz de yan etki ve sık relaps gelişen hastalarda olmuştur.

Çalışmamızda relapsların daha çok 12. aydan sonra ortaya çıktığı görülmüş olup, en sık relaps nedeni idiyomatik, sonrasında ise steroid azaltılması, tedavinin bırakılması, düzensiz tedavi, stres ve enfeksiyon gelmektedir. Başka bir çalışmada relaps nedenlerine bakıldığında en sık enfeksiyonlar, sonrasında sırasıyla idiyomatik, steroid doz azaltılması ve stress gösterilmiştir (123). Diğerinde ise tedavi kesilmesi, enfeksiyonlar, steroid doz azaltımı, kan şekeri düzensizliği relaps nedeni olarak belirtilmiştir (126). Tüm bunlar göz önünde bulundurulacak olursa, düzenli tedavi ve takip, tedavinin azaltılması veya kesilmesinin kontrollü yapılması, komorbidite ve enfeksiyonların doğru yönetilmesi relaps oranını azaltabilir.

Tedavide remisyonda takip edilen hastalar 3-6 ay daha remisyon halinin devamı sonrası steroid kesilmesi ve immünsüpresif tedavilerin kesilmesi açısından değerlendirilmektedir. Tedavi sonlandırırken öncelikle klinik, sonrasında anti desmoglein düzeyleri ve direk immünflorasan mikroskopide negatiflik göz önünde bulundurulur (103). Çalışmamızda tedavisiz tam remisyona geçen hastaların %53.8'inde ortalama 9.5 ay içerisinde relaps olmuştu. Yine çalışmamızda relaps sayısı arttıkça steroid kullanımda artış da dikkati çekmiştir. Pemfigusun relapslarla seyreden hastalık olduğu unutulmamalı ve tedavi sonlandırılması çok dikkatli değerlendirilmelidir. Sık tekrarlama öyküsü olanlarda tedavide tam remisyon süresinin uzatılması belki de bu relapsları engelleyebilir ya da geciktirebilir.

Birkaç olgu sunumunda, PV ve PF arasındaki klinik geçişi belgelenmiş ve klinik fenotipteki değişiklikler, hedef antijenlerdeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (141). Japonya'da yapılan 11 yıllık retrospektif çalışmada 3 hastada PV'den PF'ye dönüşüm (ortalama geçiş süresi 30-36 ay) görülmüştür (70). Bizim çalışmamızda da iki hastada bu dönüşüm histopatoloji ve direk immünfloresan mikroskopi ile belirlenmiştir ve dönüşüm süreleri 45 ve 83 ay olarak bulunmuştur.

Pemfigus kronik ve uzun süre tedavi gerektiren bir hastalık olduğundan yan etki sık görülmektedir. Özellikle steroid tedavinin dozu ve süresi ile kullanılan adjuvan tedaviyle ilişkili olarak görülen yan etki ve sıklığı değişmektedir (126). Çalışmamızda %67.2 hastada yan etki görülmüş olup hastalık/takip süresi ve steroid kullanım süresi ile artmaktadır. Mukoza tutulum olanlar ile hastalık aktivite kontrol süresi ve yatış süresi fazla olanlarda takip sırasında yan etki gelişimi sıkı izlenmelidir. Çalışmamız ile diğer çalışmalarda sık görülen yan etkiler Tablo-24'te karşılaştırılmıştır. Çalışmalar incelendiğinde genel olarak yan etkilerin çoğunun kortikosteroide bağlı olduğu görülmektedir. Adjuvan ajanların sık tercih edilmesi hastaları uzun süre steroid tedavisinin getirdiği yan etkilerden koruyabilir.

Tablo-24: Sık görülen yan etkilerin karşılaştırılması

No	Bizim çalışmamız	Yavuz ve ark. (118)	Zhu ve ark. (130)	Swecova (123)
1	Oral kandidiyazis	Oral Kandidiyazis	Kilo alımı	Osteoporoz
2	Cushingoid görünüm	Cusingoid görünüm	Cusingoid görünüm	Katarakt
3	Osteoporoz	Kilo alımı	Oral kandidiyazis	Oral kandidiyazis
4	Diyabetes Mellitus	Stria	Deri/üriner sistem enfeksiyonu	Hipertansiyon
5	Katarakt	Bakteriyal enfeksiyon	Gastrointestinal kanama	Miyopati
6	Hipertansiyon	Aşırı kılınma	Hipertansiyon	Kilo alımı
7	Pnömoni	Osteoporoz	Hiperglisemi	Cusingoid görünüm
8	Miyopati	Katarakt/Glokom	Osteoporoz	Duygu-durum değişikliği
9	İdrar yolu enfeksiyonu	Avasküler nekroz	Akne	Diyabetes mellitus
10	Sepsis			Sepsis

Normalde ritüksimab ile ilk infüzyon sırasında %29-40 oranında çeşitli alerjik yan etkiler görülür, ancak mekanizması tam net değildir (142). Çalışmamızda ritüksimab kullanılan 50 hastanın 2'sinde (%4) ilk reaksiyon sırasında ciddi anjiodem ve anafaksi tablosu gelişmiştir. Pemfigus tedavisinde son zamanlarda sık kullanılmaya başlayan ritüksimab tedavisi sırasında Hipersensitivite reaksiyonları açısından dikkatli olunmalı, infüzyon odasında acil durumlar için gerekli malzemeler bulundurulmalıdır.

Steroid ve diğ er immü nsü presif ve immü nmodü latör ilaç ların kullanılmasıyla pemfigus mortalitesi %5-10'lara gerilemiştir (100). Genellikle mortalitenin nedeni kullanılan tedavilere bağı lı geliş en komplikasyonlardır. Ç alı şmamızda tedavilere bağı lı komplikasyonlardan geliş en mortalite 5 hastada (%2.5) görü lmü ştür. Farklı ç alı şmalarda ise mortalite oranı 4.8-23.2 arasında değ işmektedir (Tablo-23). Ç alı şmamızda adjuvan ajanların kullanımının diğ er ç alı şmalara göre fazla olduğ u görü lmü ştür. Muhtemel mortalitenin az saptanmasının nedeni olarak gösterilebilir. Ayrıca hastaların tedaviye uyumu, yan etkiler görü ldü ğünde gerekli konsü ltasyonların yapılması ve tanı anında ve relapslar sırasında baş lanan yüksek doz immü nsü presif tedavilerin hospitalizasyon ile takip edilmesi de mortaliteyi azaltmada yardımcı olabilir. Ç alı şmamızdaki beş hasta da pnö moni ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Goyal ve ark. (143) pemfigus tanılı 18 hastanın mortalite nedenlerini incelediğ inde 13 hastanın enfeksiyon nedeniyle kaybedildiğ ini göstermiştir. Bu nedenlerle pemfigus tedavisi sırasında gelişebilecek enfeksiyonlar aç ısında dikkatli ve uyanık olunmalı, gerektiğ inde hemen tedavisi yapılmalıdır.

Ç alı şmamızda saç kalım oranları bir yıllık %95.2, beş yıllık %94 ve 10 yıllık %79.3 saptandı. Steroid kullanım süresinin saç kalımı olumsuz, İVİG kullanımının ise olumlu etkilediğ i gösterilmiştir.

Sonuç olarak; pemfigus nadir görü lse de genellikle orta yaş ç alı şabilir popü lasyonu etkileyen, kronik ve uzun süre tedavi gerektiren bir hastalıktır. Tedavi ve takiplerinin düzenli yapılması, adjuvan ajanların KS ile beraber kullanımının artması hastalığ a bağı lı morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğ i göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim ç alı şmamız, retrospektif olup, pemfigus hastalığ ının demografik, tanımlayıcı ve takip özelliklerini göstermesi aç ısından önemlidir. Daha geniş serili, prospektif ç alı şmalar, pemfigus grubu hastalıkları daha net olarak ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1478-96.
2. Uzun S. Büllü Hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). 3. Baskı. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp; 2008. 807-33.
3. 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.
4. Alpsoy E. Otoimmün büllöz hastalıkların epidemiyolojisi. *Türkderm*. 2011;45(5):3-7.
5. Koç CK, Sallakci N, Karakaş AA, Alpsoy E, Yegin O. Human leukocyte antigens class I and class II in patients with pemphigus in southern Turkey. *Int J Dermatol*. 2013;52(1):53-8.
6. Uzun S. Pemfigusun Güncel Tedavisi ve Yönetimi. *Turk J Dermatol*. 2012;6:91-101.
7. Amagai M. Pemphigus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schafer JV, Bologna JL (eds). Forth edition. *Dermatology*. China: Elsevier; 2018. 494-509.
8. Kridin K. Pemphigus grup: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunologic Research*. 2018;66:255-70.
9. Lever WF. Pemphigus. *Medicine*. 1953;32:1-123.
10. Ruocco V, Ruocco E, Caccavale S, Gambardella A, Schiavo AL. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol*. 2015;33(4):471-6.
11. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. baskı. Münih: Springer; 2000. 650-95.
12. Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1964;117:505-10.
13. 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(3):382-7.
14. Scully C, Mignogna M. Oral mucosal disease: pemphigus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46:272-7.
15. Metin M, Kızılyel O. 102 pemfigus hastasının retrospektif değerlendirilmesi. *Türkderm*. 2015;49:125-8.
16. Valikhani M, Kavusi S, Chams-Davatchi C, et al. Pemphigus and associated environmental factors a case control study. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(3):256-60.
17. Brandsen R, Frusic-Zlotkin M, Lyubimov H, et al. Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, and immunoblotting. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(1):44-52.
18. Sinha AA. The Genetics of Pemphigus. *Dermatol Clin*. 2011;29:381-91.

19. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):379-82.
20. Abida O, Zitouni M, Kallel-Sellami M, et al. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: antidesmoglein 1 antibody positive healthy subjects bear protective alleles. *Br J Dermatol.* 2009;161:522-7.
21. Carcassi C, Cottoni F, Floris L, et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in Sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1996;48:662-7.
22. Yamashina Y, Miyagawa S, Kawatsu T, et al. Polymorphisms of HLA class II genes in Japanese patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1998;52:74-7.
23. Krain LS, Terasaki PI, Newcomer VD, Mickey MR. Increased frequency of HLA-10 in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 1973;108(6):803-5.
24. Azizlerli G, Sarıca R, Özkaya E, Sönmez G. Pemphigus Vulgaris ile HLA Doku Grupları Arasındaki İlişkiler. *Deri Hast Frengi Arş.* 1993;27(1):27-9.
25. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, et al. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):374-81.
26. Fellner MJ, Wininger J. Pemphigus erythematosus and heroin addiction. *Int J Dermatol.* 1978;17:308-11.
27. Robbins AC, Lazarova Z, Janson MM, Fairley JA: Pemphigus vulgaris presenting in a radiation portal. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5):82-5.
28. Morell-Dubois S, Carpentier O, Cottencin O, et al. Stressful life events and pemphigus. *Dermatology.* 2008;216(2):104-8.
29. Goldberg I, Ingher A, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by rifampin and emotional stress. *Skinmed.* 2004;3:294.
30. Heymann AD, Chodick G, Kramer E, Green M, Shalev V. Pemphigus variant associated with penicillin use: a case-cohort study of 363 patients from Israel. *Arch Dermatol.* 2007;143:704-7.
31. Kaplan RP, Potter TS, Fox JN. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:364-6.
32. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323(25):1729-35.
33. Sehgal VN, Srivastava G: Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol.* 2009;48(2):162-9.
34. Tavakolpour S, Soori T, Noormohammadpour P, et al. Rituximab administration in a patient with pemphigus vulgaris following reactivation of occult hepatitis B virus infection. *Dermatol Online J.* 2017;23(6):20-4.
35. Wormser D, Chen DM, Brunetta PG, et al. Cumulative oral corticosteroid use increases risk of glucocorticoid-related adverse events in patients with newly diagnosed pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:379-81.

36. Esmaili N, Mortazavi H, Noormohammadpour P, et al. Pemphigus vulgaris and infections: a retrospective study on 155 patients. *Autoimmune Dis.* 2013;13:1-5.
37. Brenner S, Ruocco V, Ruocco E, et al. In vitro tannin acantholysis. *Int J Dermatol.* 2000;39(10):738-42.
38. Feliciani C, Ruocco E, Zampetti A, et al. Tannic acid induces in vitro acantholysis of keratinocytes via IL-1alpha and TNFalpha. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20(2):289-99.
39. Ruocco V, Brenner S, Ruocco E. Pemphigus and diet: does a link exist? *Int J Dermatol.* 2001;40:161-3.
40. Brenner S, Tur E, Shapiro J, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol.* 2001;40(9):562-9.
41. Reis VM, Toledo RP, Lopez A, Diaz LA, Martins JE. UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:571-6.
42. Igawa K, Matsunaga T, Nishioka K. Involvement of UV-irradiation in pemphigus foliaceus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(2):216-7.
43. Vignale R, Espasandin J, Cassinelli A, Casella de Vilaboa E, Gonzalez V: Pemphigus vulgaris after electrosurgery (thermal-heat therapy) of a basal cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 1993;32(4):307-8.
44. Lee HI, Worm M. Advances in the management of UVR associated skin cancers: autoimmune diseases and UV protection. *Br J Dermatol.* 2009;161:96-8.
45. Tamir A, Ophir J, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress. *Dermatology.* 1994;189:210.
46. Cremniter D, Baudin M, Roujeau JC, et al. Stressful life events as potential triggers of pemphigus. *Arch Dermatol.* 1998;134(11):1486-7.
47. Koch PJ, Franke WW. Desmosomal cadherins: another growing multigene family of adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol.* 1994;6(5):682-7.
48. Van der Wier G, Pas HH, Kramer D, Diercks GF, Jonkman MF. Smaller desmosomes are seen in the skin of pemphigus patients with anti-desmoglein 1 antibodies but not in patients with anti-desmoglein 3 antibodies. *J Invest Dermatol.* 2014;134(8):2287-90.
49. Hallaji Z, Mortazavi H, Lajevardi V, et al. Serum and salivary desmoglein 1 and desmoglein 3 enzyme-linked immunosorbent assay in pemphigus vulgaris: correlation with phenotype and severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(3):275-80.
50. Stanley JR. Pemphigus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6th ed. New York: McGraw-Hill Company; 2003. 558-67.
51. Waschke J. The desmosome and pemphigus. *Histochem Cell Biol.* 2008;130:21–54.

52. Altıntaş S. Kronik Büllü Dermatozlar. In: Aydemir EH (ed). Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji Çeviri Kitabı. 1. Baskı. İstanbul; İstanbul Tıp Kitapevi; 2008. 459-78.
53. Martel P, Joly P. Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. *Clin Dermatol.* 2001;19(6):662-74.
54. Hu CH, Michel B, Schiltz JR. Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody; an ultrastructural study. *Am J Pathol.* 1978;90:345-61.
55. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med.* 1982;306:1189-96.
56. Roscoe JT, Diaz L, Sampaio SA, et al. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer. *J Invest Dermatol.* 1985;85:538-41.
57. Amagai M, Hashimoto T, Green KJ, et al. Antigen-specific immunoabsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol.* 1995;104:895-901.
58. Stanley JR. Pemphigus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Fitzpatrick TB (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* ED. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2008. 459-68.
59. Giurdanella F, Diercks GF, Jonkman MF, Pas HH. Laboratory diagnosis of pemphigus: direct immunofluorescence remains the gold standard. *Br J Dermatol.* 2016;175(1):185-6.
60. Yılmaz M, Başkan EB, Budak F, Sarıcaoğlu H, Tunalı Ş. Pemfigusta Desmoglein Antikor Serum Düzeyleri ile Direkt İmmüno Floresan Bulgularının Hastalığın Klinik Aktivitesi ile İlişkisi. *Turkderm.* 2011;45:77-82.
61. Amber KT, Staropoli P, Shiman MI, Elgart GW, Hertl M. Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol.* 2013;22(11):699-704.
62. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1159-66.
63. Bystryń JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet.* 2005. 366(9479):61-73.
64. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1159-66.
65. Martel P, Joly P. Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. *Clin Dermatol.* 2001;19(6):662-74.
66. Hertl M, Veldman C. T-cellular autoimmunity against desmogleins in pemphigus, an autoantibody-mediated bullous disorder of the skin. *Autoimmun Rev.* 2003;2(5):278-83.
67. 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(3):382-7.
68. Yoshida K, Takae Y, Saito H, et al. Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(5):839-45.

69. Santoro FA, Stoopler ET, Werth VP. Pemphigus. *Dent Clin North Am.* 2013;57(4):597-610.
70. Ohshima Y, Tamada Y, Matsumoto Y, et al. A case of cutaneous type pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* 2012;51(11):1398-400.
71. Scully C, Paes De Almeida O, Porter SR, Gilkes JJ. Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions. *Br J Dermatol.* 1999;140(1):84-9.
72. Ishii N, Maeyama Y, Karashima T, et al: A clinical study of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an 11- year retrospective study (1996-2006). *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(5):641-3.
73. Rebello MS, Ramesh BM, Sukumar D, Alapatt GF. Cerebriform Cutaneous Lesions in Pemphigus Vegetans. *Indian J Dermatol.* 2016;61(2):206-8.
74. Stanley JR, Koulu L, Thivolet C. Distinction between epidermal antigens binding pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus autoantibodies. *J Clin Invest.* 1984;74(2):313-20.
75. Zillikens D. Autoimmune Bullous Diseases. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH Landthaler M (eds). *Braun-Falco's Dermatology.* 3rd ed. Italy: Springer; 2009. 641-68.
76. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol.* 2011;29(4):432-6.
77. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *J Dermatol.* 2015;42(1):18-26.
78. Hashimoto T, Yasumoto S, Nagata Y, et al. Clinical, histopathological and immunological distinction in two cases of IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(8):636-40.
79. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Ges.* 2011;9(10):844-56.
80. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):482-9.
81. Wieczorek M, Czernik A. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:291-5.
82. Porro AM, Caetano Lde V, Maehara Lde S, Enokihara MM. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1):96-106.
83. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Paraneoplastic pemphigus. *Int J Dermatol.* 2001;40(6):367-72.
84. James WD, Berger TG, Elston DM (eds). *Andrew's Diseases of the Skin.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. 461-80.
85. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol.* 1993;129(7):883-6.
86. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolsky sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3):411-5.

87. Uzun S. Otoimmün büllöz hastalıklarda laboratuvar tanı. *Dermatose*. 2002;2:42-6.
88. Wu H, Schapiro B, Harrist TJ. In: Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Elder DE (eds). *Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases: Lever's histopathology of the skin*. 9 th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishing; 2005. 252-62.
89. Amagai M. Vesiculobullous Diseases, Pemphigus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. 417-29.
90. Eyre RW, Stanley JR. Human autoantibodies against a desmosomal protein complex with a calcium-sensitive epitope are characteristic of pemphigus foliaceus patients. *J Exp Med*. 1987;165(6):1719-24.
91. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(11):927-47.
92. Al Zamel G, Micheletti RG, Nasta SD, Palakshappa J, Stoopler ET. The importance of multidisciplinary healthcare for paraneoplastic pemphigus. *Spec Care Dentist*. 2015;35(3):143-7.
93. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(6):803-22.
94. Uzun S. Otoimmün Büllöz Hastalıkların Tanısında İmmünofloresan Bulgular. *Türkderm*. 2011;45(1):31-5.
95. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, et al. The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 2000;142:1135-9.
96. Amagai M, Komai A, Hashimoto T, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;140:351-7.
97. Harman KE, Gratian MJ, Seed PT, et al. Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(3):236-40.
98. Hertl M, Sitaru C. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus. Last updated Mar 05, 2020. <https://www.uptodate.com/Topic/83684> Version 16.0.
99. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:521-7.
100. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al: Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):405-14.
101. Murrell DF, Pena S, Joly P, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):575-85.
102. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens: A 5-year study. *Int J Dermatol*. 1990;29(5):363-7.

103. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:521-7.
104. Mentink LF, Mackenzie MW, Toth GG, et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: Pimples trial. *Arch Dermatol*. 2006;142(5):570-6.
105. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):928-32.
106. Daniel BS, Murrell DF, Joly P. Rituximab and its use in autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin*. 2011;29(4):571-5.
107. Jackson AP, Hall AG, McLelland J. Thiopurine methyltransferase levels should be measured before commencing patients on azathioprine. *Br J Dermatol*. 1997;136(1):133-4.
108. Mimouni D, Anhalt GJ. Pemphigus. *Dermatol Ther*. 2002;15:362-368.
109. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol*. 2006;142:1447-54.
110. Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, et al. High-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in autoimmune skin blistering diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:186-95.
111. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:859-77.
112. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):84-94.
113. Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M, et al. Immunoabsorption in dermatology. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2012;16:311-20.
114. Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Archives of dermatological research*. 2010;302:241-53.
115. Quaresma MV, Bernardes Filho F, Hezel J, et al. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):51-4.
116. Holliday AC, Moody MN, Ramos AB. Methotrexate: Role of Treatment in Skin Disease. *Skin Therapy Lett*. 2013;18(3):4-9.
117. Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, et al. Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:382-90.
118. Yavuz IH, Yavuz GO, Bayram I, Bilgili SG. Pemphigus in the eastern region of Turkey. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(4):455-60.
119. Brenner S, Wohl Y. A survey of sex differences in 249 pemphigus patients and possible explanations. *Skinmed*. 2007;6(4):163-5.
120. Hicham T, Chahnoun FZ, Hanafi T, Hjira N, Mohammed B. Pemphigus vulgaris: a clinical study of 31 cases (2004-2014) in Morocco. *Dermatol Res Pract*. 2020;20:1-7.
121. V'lickova-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(3):253-8.

122. Bai YX, Zhang LM, Xiao T, Chen HD. A 6-year treatment experience for pemphigus: retrospective study of 69 Chinese patients. *Dermatol Ther.* 2016;29(2):84-7.
123. Svecova D. Pemphigus vulgaris: a clinical study of 44 cases over a 20-year period. *Int J Dermatol.* 2015;54(10):1138-44.
124. Grando SA. Retrospective analysis of a single-center clinical experience toward development of curative treatment of 123 pemphigus patients with a long-term follow-up: efficacy and safety of the multidrug protocol combining intravenous immunoglobulin with the cytotoxic immunosuppressor and mitochondrionprotecting drugs. *Int J Dermatol.* 2019;58(1):114-25.
125. Serwin AB, Koper M, Flisiak I. Incidence of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in North-East Poland (podlaskie province)-a 15-year (2001-2015) bicentric retrospective study. *Int J Dermatol.* 2018;57(8):933-7.
126. Khaled A, Taazayet SB, NB Alaya, et al. The course and prognosis of pemphigus in 47 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):81-5.
127. Baum S, Astman N, Berco E, et al. Epidemiological data of 290 pemphigus vulgaris patients: a 29-year retrospective study. *Eur J Dermatol.* 2016;26(4):382-7.
128. Brenner S, Mashiah J, Tamir E, Goldberg I, Wohl Y. Pemphigus: an acronym for a disease with multiple etiologies. *Skinmed.* 2003;2:163-7.
129. Arduino PG, Broccoletti R, Carbone M, et al. Long-term evaluation of pemphigus vulgaris: a retrospective consideration of 98 patients treated in an oral medicine unit in North-west Italy. *J Oral Pathol Med.* 2019;45(5):406-12.
130. Zhu X, Pan J, Yu Z, et al. Epidemiology of pemphigus vulgaris in the Northeast China: a 10-year retrospective study. *J Dermatol.* 2014;41(1):70-5.
131. Kavala M, Altintas S, Kocatürk E, et al. Ear, nose and throat involvement in patients with pemphigus vulgaris: correlation with severity, phenotype and disease activity. *J Eur Acad Dermatol.* 2011;25:1324-7.
132. Küçükoğlu R. Otoimmün büllü hastalıklar ve paraneoplazi. *Türkderm.* 2013;47:78-81.
133. Huang CH, Chen CC, Wang CJ, et al. Using desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay as an adjust diagnostic tool for pemphigus. *J Chin Med Assoc.* 2007;70:65-70.
134. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Khamesipour A, et al. 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.
135. Barnadas M, Gonzales M, Pui L, et al. ELISA test in pemphigus: diagnostic value and relationship with clinical findings. *J Invest Dermatol.* 2005;125:1089-95.
136. 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;45:518-22.

137. Donetti E, Gualerzi A, Bedoni M, et al. Desmoglein 3 and keratin 10 expressions are reduced by chronic exposure to cigarette smoke in human keratinised oral mukosa explants. *Arch Oral Biol.* 2010;55(10):815-23.
138. Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, et al. Pemphigus: Associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):382-90.
139. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A Comparison of Oral Methylprednisolone Plus Azathioprine or Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Pemphigus. *Arch Dermatol.* 2006;142(11):1447-54.
140. Hoffmann JHO, Enk AH. High-Dose Intravenous Immunoglobulin in Skin Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2019;10:1090-6.
141. Komai A, Amagai M, Ishii K, et al. The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates well with the changes in autoantibody profile assessed by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol.* 2001;144(6):1177-82.
142. Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:212-25.
143. Goyal K, Ratho RK, Kanwar AJ, Mishra B, Singh MP. A retrospective study of mortality of pemphigus patients in a tertiary care hospital. *Indian Jour. Dermatol.* 2013;79:706-8.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar ve simgeler.

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

ANA: Anti-nuklear Antibody

Ark: Arkadaşları

AZA: Azatiopürin

BPAG: Bullous Pemphigoid Antigen

DIF: Direct Immunofluorescence Assay

DSG: Desmoglein

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

HLA: Human Leukocyte Antigen

IIF: Indirect Immunofluorescence Assay

IgA: İmmunglobulin A

IgG: İmmunglobulin G

IgM: İmmunglobulin M

MFA: Mikofenolat Sodyum

MMF: Mikofenolat Mofetil

RTX: Rituksimab

Th: T helper

TPMT: Thiopurine S-methyltransferase

UVA: Ultraviolet A

UVB: Ultraviolet B

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerinden daima faydalandığım, yakın desteğini gördüğüm sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Kenan Aydoğan'a; eğitimim boyunca bana büyük emeği geçen ve her zaman destek olan sayın hocalarım Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu ve Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan'a; çalışmalarım ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşan Doç. Dr. Serkan Yazıcı'ya; tecrübelerini paylaşan Uzm. Dr. Ferdi Öztürk'e; dört yıl boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım araştırma görevlisi arkadaşlarım ve tüm Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına; tez çalışmamda ilgilerini esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Şaduman Adım Balaban'a; sevgili aileme ve mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm hastalarımın en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

İlkokul ve orta öğrenimimi Kütahya Linyit İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi ise Kütahya Nafi Gral Fen Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim görmeye hak kazandım. Haziran 2016'da tıp fakültesinden mezun oldum. Eylül 2016-Mart 2017 arası Tavşanlı Doç. Dr. Mustafa Kalemli Devlet Hastanesi'nde acil serviste pratisyen hekim olarak çalıştım. Mart 2017'de Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başlayıp 6 ay çalıştıktan sonra Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na yatay geçiş yaptım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.