



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTİ-DESMOGLEİN-1 VE ANTİ-
DESMOGLEİN-3 ELISA TESTİNİN PEMFİGUS
VULGARİS HASTALARININ TAKİBİNDEKİ
DEĞERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Servinaz Enli

Antalya, 2022



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

**ANTİ-DESMOGLEİN-1 VE ANTİ-
DESMOGLEİN-3 ELISA TESTİNİN PEMFIGUS
VULGARİS HASTALARININ TAKİBİNDEKİ
DEĞERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Servinaz ENLİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Soner Uzun

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŐEKKÖR

Tez çalıřmam sűrecinde her konuda yardımcı olan, bilgisini ve desteęini esirgemeyen tez danıřmanım deęerli hocam Prof. Dr. Soner UZUN'a, eęitim sűrecimde bilgi ve deneyimleriyle yol gűsteren deęerli hocalarım Prof. Dr. Ertan YILMAZ, Prof. Dr. Erkan ALPSOY, Prof. Dr. Ŗzlem DİCLE, Prof. Dr. Ayře AKMAN KARAKAŐ, Doç. Dr. Sevil ALAN ve Dr. Ŗęr. Üyesi Aslı BİLGİÇ'e teőekkűr ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, poliklinik ve klinik ekibimize teőekkűr ederim.

Desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme teőekkűr ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etyoloji	4
2.4. Patogenez	5
2.5. Klinik	11
2.6. Tanı	12
2.7. Hastalık Şiddet Skorları.....	16
2.8. Ayırıcı Tanı.....	17
2.9. Tedavi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Hasta Tanımı.....	32
3.2. ELISA Testi.....	32
3.3. Verilerin Toplanması.....	33
3.4. Çalışma Planı.....	33
3.5. Tanımlar	33
3.6. İstatistik	34
4. BULGULAR	35
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular	35
4.2. Vakaların Tedavi Özellikleri.....	36
4.3. Vakaların Rituksimab Kullanım Özellikleri.....	37
4.4. Başlangıç PV Fenotiplerinde Anti-Dsg Antikorları.....	38
4.5. Anti-Dsg Antikor Değişimleri.....	40

4.6. Remisyona Ulaşma Süresi.....	41
4.7. Remisyona Giren Vakalar.....	42
4.8. Vakaların Relaps Özellikler.....	43
4.9. Relaps Durumuna Göre Klinik ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması	45
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR	59
7. ÖZET	61
8. ABSTRACT	63
9. KAYNAKLAR	65



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABSIS	Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score
Anti-Dsg	Anti-Desmoglein
DIF	Direkt İmmünfloresan İnceleme
DSG.....	Desmoglein
ELISA.....	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HLA.....	Human Leucocyte Antijen
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
IIF	İndirekt İmmünfloresan Mikroskopi
PDAI	Pemphigus Disease Area Index
PF	Pemfigus Foliaseus
PV	Pemfigus Vulgaris
Pveg	Pemfigus Vejetans
ROC	Receiver Operating Characteristic
VYA	Vücut Yüzey Alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Desmozomal kompleks	6
Şekil 2.2. Pemfigus antijenlerinin moleküler yapısı	7
Şekil 2.3. Desmoglein kompensasyon teorisi	9
Şekil 2.4. Hafif pemfigus tedavisi	22
Şekil 2.5. Orta-şiddetli pemfigus tedavisi	23



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması	2
Çizelge 2.2. Sistemik steroid azaltma rejimi	29
Çizelge 4.1. Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri	35
Çizelge 4.2. Araştırmada değerlendirilen vakaların tedavi özellikleri	36
Çizelge 4.3. Araştırmada değerlendirilen vakaların rituksimab kullanım özellikleri.....	38
Çizelge 4.4. Başlangıç PV fenotiplerinde anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 değerleri..	39
Çizelge 4.5. Başlangıç PV fenotiplerinde anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 oranları...	39
Çizelge 4.6. Araştırmada değerlendirilen vakaların kontrol aylarına göre anti-dsg değişimleri	40
Çizelge 4.7. Araştırmada değerlendirilen vakaların minimal tedavide tam remisyona ulaşma süreleri (ay)	41
Çizelge 4.8. Altıncı ayda remisyona ulaşma durumu.....	42
Çizelge 4.9. İlk altı ayda remisyona giren vakalarda anti-dsg değişimi.....	42
Çizelge 4.10. Araştırmada değerlendirilen vakaların relaps özellikleri	43
Çizelge 4.11. İlk altı ayda remisyona giren vakalarda Anti-dsg skorlarının mukozal relaps süresine kadar değişimi	44
Çizelge 4.12. İlk altı ayda remisyona giren vakalarda anti-dsg skorlarının mukokutanöz relaps süresine kadar değişimi	44
Çizelge 4.13. İlk altı ayda remisyona giren vakalarda Anti-dsg skorlarının kutanöz relaps süresine kadar değişim	45
Çizelge 4.14. Relaps durumuna göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması	46
Çizelge 4.15. Mukokutanöz relapstan 3 ay önceki Anti-dsg-3 için ROC analizi..	47

1.GİRİŞ

Pemfigus, klinik olarak deri ve mukozalarda erozyon ve büllerle seyreden patogenezinde keratinosit hücre yüzey antijenlerine kar şı geli mi  otoantikor yanıtının rol oynadığı, temel patolojisi akantoliz olan ve buna bağlı intraepidermal ayrışma ile sonuçlanan bir grup otoimmün büllöz hastalığı tanımlar (1). Otoantikorlar desmoglein (Dsg) 1 ve desmoglein (Dsg) 3 adlı iki desmozomal adezyon proteinine kar şı geli mi tir (2). İki ana pemfigus varyantı, intraepidermal b l n anatomik olarak derin yerleştiği, genellikle ağrılı oral erozyonlar ve deride gevşek büllerle karakterize pemfigus vulgaris (PV) ve b l n anatomik olarak y zeyssel yerleştiği özel deri lezyonları ile karakterize pemfigus foliaceustur (PF) (1,7,8). Ülkemizde son verilere göre büllöz pemfigoidden sonra en sık görülen otoimmün büllöz hastalık olan PV, kronik seyirli olması ve uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektirmesi nedeniyle yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir (3,4).

ELISA, enzime bağlı immünosorbent test olarak da ifade edilmektedir. Hasta örneklerinde (serum, tükürük, vs.) antijen veya antikor belirlenmesi için uygulanır. Diğer geleneksel tanı yöntemlerine göre ELISA daha hızlı, uygulanması kolay, daha objektif olması ve birçok örneğin aynı anda  alı ılabilmesi gibi avantajlara sahiptir. Dsg-1 ve Dsg-3 için ELISA testinin geliştirilmesi, pemfigusun teşhis ve sınıflandırmasında ilerleme sağlamıştır (5). Dsg-3 ve Dsg-1 otoantikor profili hastanın klinik durumunu yansıtır (6). Ayrıca ELISA hastalık aktivitesini yansıtabilir (7).

Çalışmamızda 2014 Ocak-2020 Aralık tarihleri arasında; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Büllü Hastalıklar polikliniğinde takip edilen PV tanılı hastaların klinik, demografik özelliklerinin tanımlanması ve ELISA testi ile dsg-1 ve dsg-3'e kar şı gelişen antikorların klinik fenotip ile ilişkisi, hastalık aktivitesi, tedaviye verilen yanıt ve relapsı öngörebilme durumu ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Pemfigus, desmozomal proteinleri hedef alan ve epidermiste keratinosit ayrışması ile sonuçlanan kronik bir otoimmün büllü hastalık grubudur. Pemfigus kelimesi, ‘sulu kabarcık’ anlamına gelen Yunanca ‘pemphix’ kelimesinden köken alır. Pemfigus grubu hedef antijen, epidermiste ayrışma düzeyi, sorumlu otoantikor sınıfı, etyoloji ve bazı klinik özelliklere göre alt sınıflara ayrılır (**Çizelge 2.1.**).

PV ve PF iki major alt grubu oluşturur. PV epidermisin derin kısımlarına ve suprabazal olarak, yüzeysel pemfigus da denilen PF ise granüler tabakaya veya subkorneal bölgeye yerleşmiş bül ile karakterizedir. Pemfigus vejetans (Pveg) PV’nin; pemfigus eritematozus ve fogo selvagem ise PF’nin klinik varyantlarıdır (1,8,9).

Çizelge 2.1. Pemfigus Grubu Hastalıkların Sınıflandırılması

• Pemfigus Vulgaris ○ Pemfigus Vejetans
• Pemfigus Foliaseus ○ Fogo Selvagem: Endemik pemfigus ○ Pemfigus eritematozus (Senear-Usher sendromu)
• Pemfigus Herpetiformis
• İlaç Pemfigusu
• Paraneoplastik Pemfigus
• IgA Pemfigusu

2.2. Epidemiyoloji

Pemfigusun epidemiyolojik özellikleri ırk ve coğrafi bölgelere göre belirgin değişiklikler gösterebilmektedir. Avrupa’nın farklı bölgelerinden bildirilen insidanslar 0,5 ile 8/milyon arasında değişmektedir (10). Finlandiya’da

(0,76/milyon) (11) ve Almanya'da (0,5-0,98/milyon) (12,13), İsviçre'de (0,6/milyon) (14) ve Fransa'da ise (1,7/milyon) (15) bildirilmiştir. Uzun ve arkadaşlarının Türkiye'nin Akdeniz bölgesindeki pemfiguslu 148 hastayı 6 yıllık dönemde prospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada; pemfigus prevalansı 1.46 ve yıllık insidansı 100.000'de 0,24 olarak bildirildi (3). Bozdağ ve arkadaşlarının Türkiye'nin batı bölgesindeki pemfigusun epidemiyolojik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmada tahmini yıllık insidans oranı 100.000 kişi başına 0,18 olarak bildirildi (16). 2014 yılında Almanya'da yapılan bir çalışmada; PV prevalansı milyonda 95 ve PF prevalansı milyonda 10 olarak tahmin edilmiştir (17).

Türkiye'de pemfigoid grubu hastalıklar ile ilişkili insidans, demografik ve klinik özellikleri belirlemeyi amaçlayan son araştırmada (2021); pemfigoid hastalıkların genel insidans hızı milyonda 3.55 vaka olarak bulundu. Pemfigoid grubu hastalıkların pemfigus grubu hastalıklara oranı 1,6 idi. Bu çalışma, Türkiye'de artan büllöz pemfigoid sıklığının pemfigoid/pemfigus oranını tersine çevirdiğini göstermiştir (4).

PV ve PF, pemfigus tanılarının %90-95'ini oluşturur. PV ve PF sıklıkları ülkeler arasında büyük farklılık gösterirken, PV'nin görece sıklığı Suudi Arabistan'da %95 ila Mali'de %13 arasında değişmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da PV, pemfigus vakalarının %65-90'ını oluşturur (18). Uzun ve arkadaşlarının çalışmasında, pemfiguslu hastaların %83,1'inde PV, %8,8'inde PF saptanmıştır (3).

Aşkenazi Musevileri ve akdeniz kökenli ırklarda PV insidansı diğer ülkelere göre daha yüksektir. Simon ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri'nde PV insidansının Musevi kökenlilerde milyonda 32 iken diğer etnik gruplarda milyonda 4,2 olduğunu bildirmişlerdir (19). Kridin ve arkadaşları ise İsrail'de PV'nin Musevi kökenlilerde Arap kökenlilere göre 3,6 kat daha sık görüldüğünü bildirmiştir (20). Fogo Selvagem ise, PF'nin endemik formu olup sıklıkla Brezilya'nın belli bir kırsal bölgesinde görülmektedir ve bu bölgede prevalansı %3'e varan oranda bildirilmiştir (21).

Çeşitli ülkelerden bildirilen epidemiyolojik verilere göre PV için başlangıç yaşı 36,5-72,4 arasında değişmektedir (22). 6 yaşından küçük hastalar dahil olmak üzere pediatrik popülasyonda da hastalık başlangıcı tanımlanmıştır (23). Kuveyt

(24) ve Suudi Arabistan (25) kaynaklı iki çalışma dışında, çoğu çalışma kohortlarında kadın üstünlüğü rapor edilmiş olup, kadın erkek oranı Finlandiya'da 1,1 (11) ve ABD'de 5,0 (19) arasında değişmektedir. Türkiye'nin Akdeniz bölgesinde PV için ortalama başlangıç yaşı 43, K/E oranı ise 1,41 olarak bildirilmiştir (3).

2.3. Etiyoloji

2.3.1 Genetik

Tüm popülasyonlar arasında PV risk alelleri için en güçlü kanıt, HLA alelleri DRB1*04:02 ve DQB1*05:03 ile sağlanmıştır (26). Aslında, PV'li hastaların çoğu bu iki alelden birine sahiptir. PV'nin HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 genlerinin alelleri ile ilişkisine ilişkin 18 çalışmanın iki meta-analizinde, DRB1*04, DRB1*08, DRB1*14, DQB1*05:03 ve DQB1*03:02 hastalığı olmayan bireylere kıyasla hastalarda önemli ölçüde artmış ve DRB1*03, DRB1*07, DRB1*15, DQB1*05:01, DQB1*02, DQB1*06:01 ve DQB1*03:03 önemli ölçüde azalmıştır (27,28). HLA genleri tarafından genetik yatkınlığa işaret eden bazı kanıtlar olmasına rağmen, PV'nin ailesel oluşumu oldukça nadirdir. Ülkemizden bildirilen bir olguda baba ve oğulda ilk doğrulanmış ailesel PV vakaları sunulmuştur. Her iki vakanın da aynı HLA-DR4 (DRB1 * 04) ve HLA-DQB1 * 03 alellerine sahip olduğu görülmüştür (29).

Düşük konsantrasyonlarda anti-Desmoglein (anti-Dsg) otoantikorları, pemfiguslu hastaların klinik olarak etkilenmemiş birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısının serumlarında tespit edilmiştir (30,31). Pemfiguslu 29 hasta ve 68 birinci derece sağlıklı akrabanın dahil edildiği ülkemizde gerçekleştirilen bir araştırma çalışması, sıçan özofagus substratlarında sağlıklı akrabalar ve sağlıklı kontroller arasında serumda 1/20 ve üzeri antikor titrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada 32 akrabanın hiçbirinde ELISA ile anti-dsg-1'e karşı antikor saptanmazken, sadece birinde anti-dsg-3'e karşı antikor saptanmıştır (32). Pemfigus hastalarının birinci derece akrabalarının otoimmün hastalıklara yakalanma insidansının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (33).

2.3.2. Çevresel Faktörler

Eksojen (ilaç, viral enfeksiyonlar, fiziksel ajanlar, alerjenler, diyet) ve endojen (duygusal stres, hormonal bozukluklar) faktörler pemfigusu tetikleyebilir. Tetikleyici ilaçların başında tiyol grubu ve fenol grubu ilaçlar gelmektedir. Tiyol grubu olan ilaçlardan penisilamin, kaptopril, penisilin türevleri, sefalosporin türevleri ve altın başta gelmektedir. Diğer sık tetikleyici olan fenol grubu ilaçlardan ise eroin, aspirin, rifampisin ve bazı sefalosporinler sayılabilir. Bunların yanında bazı aşılar, interferon, ACE inhibitörleri ve nifedipin de pemfigus tetikleyicisi olarak rol oynamaktadır (34).

Güneş yanıkları, iyonize radyasyon, termal veya elektrik yanıkları ve cerrahi ve hatta kozmetik prosedürler gibi çeşitli fiziksel ajanların, yatkın bireylerde pemfigusu tetikleyebildiği kanıtlanmıştır (34).

Endemik PF'de, kum sineği *Lutzomyia longipalpis*'in tükürük proteini LJM11, Dsg-1 ile çapraz reaktiftir (35).

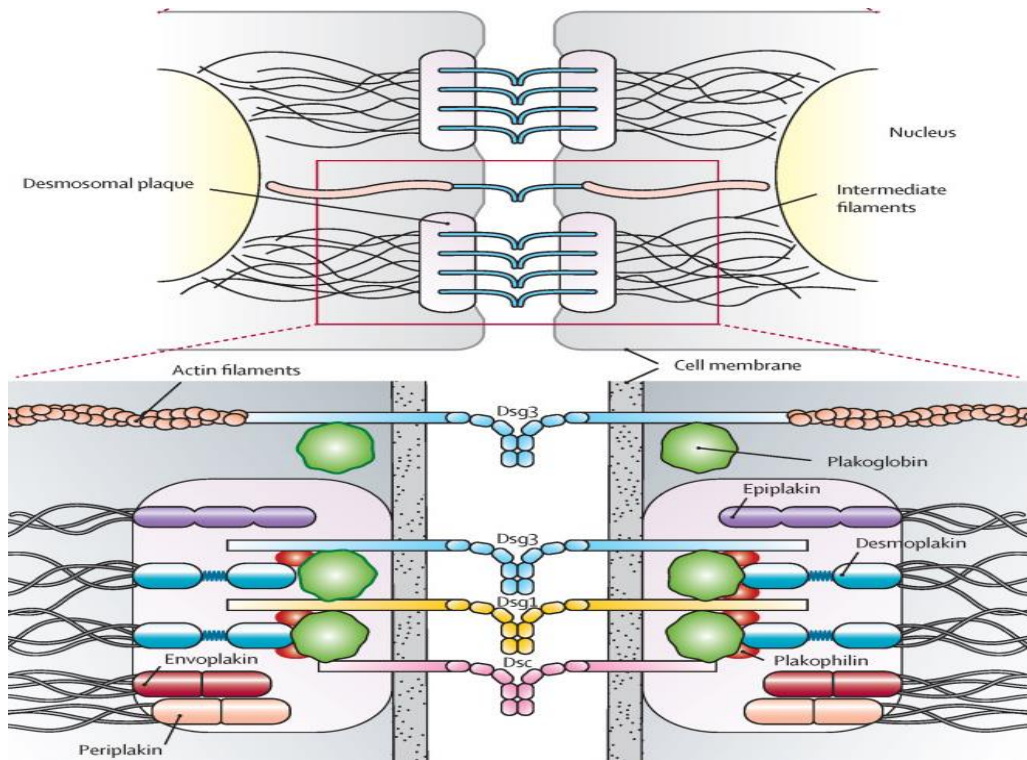
Viral enfeksiyonlar immün yanıtı tetikleyip otoimmün hastalıkları indükleyebilir veya alevlendirebilirler (36). Genel olarak enfeksiyonların pemfigusu başlatmaktan çok alevlendirdiği kabul edilse de herpes virüs enfeksiyonlarıyla tetiklenen PV olguları anektodal olarak bildirilmiştir (37). Bir çalışmada PV tanılı 20 hastanın dolaşımdaki lenfosit ve monositleri ile deri örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle herpes simpleks virüs (HSV), Epstein-Barr virüsü ve human herpes virüs 6'ya ait DNA sekansları saptanmıştır (38). Ancak mevcut PV lezyonuna HSV enfeksiyonunun sonradan eklenmiş olma ihtimali ekarte edilemeyeceği için net bir nedensellik ilişkisi kurulması zordur (37).

Nikotin (bir kolinerjik agonist) pemfigusta koruyucu bir etkisi vardır; bu, kolinerjik agonistlerin in vitro PV'de IgG otoantikorları tarafından indüklenen akantolizi azaltabildiği gözlemiyle açıklanabilir (39,40).

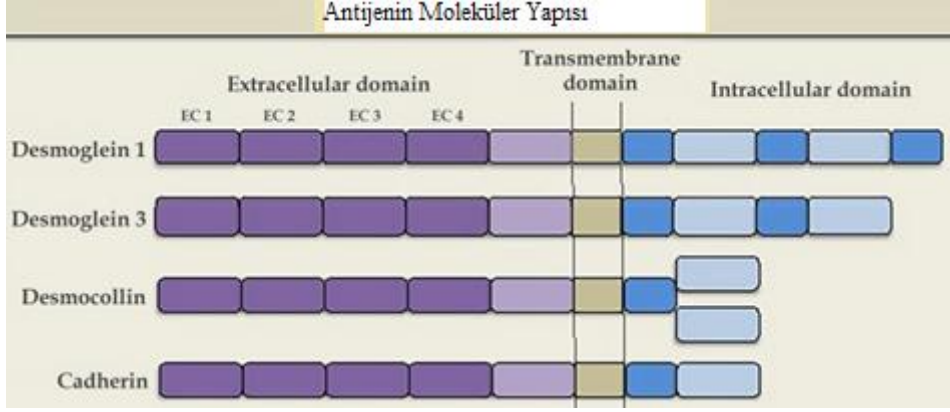
2.4. Patogenezi

Keratinosit yüzeyine karşı gelişen antikorlar nedeniyle hücreler arası adezyonun bozulması sonucu pemfigus grubu hastalıkların ortak patolojisi olan akantoliz gelişir (41).

Pemfigusta otoantikorlar keratinosit adezyonunda görev alan desmozomal kaderinlere karşı gelişir (42). Desmozomlar, komşu hücreleri birbirine bağlayan ve hücrelerin mekanik kuvvetlere dayanmasını sağlayan adezyon yapılarıdır (43). Desmozomların yapısal proteinlerinin birçoğu pemfigus otoantikorları tarafından tanınır (**Şekil 2.1.**). Kaderin ailesi, kalsiyum bağımlı interselüler adezyon moleküllerinden oluşur. Kaderinler, klasik kaderinler (E-, P- ve N- kaderinler) ve desmozomal kaderinler olarak ikiye ayrılır. Yapısal olarak, gruplar arasında ayırt edilemeyen beş hücre dışı, bir transmembran alana ve klasik ve desmozomal kaderinler arasında farklılık gösteren sitoplazmik alanlara sahiptirler. Keratinosit adezyonunda görev alan desmozomal kaderinler desmokolun ve desmogleinlerdir (**Şekil 2.2.**). Farklı popülasyonlarda PV ve PF hastalarının %5'inden azının serumlarında desmokolun (Dsc)1, Dsc2 veya Dsc3'e karşı IgG ve IgA antikorları tespit edilmiştir (45).



Şekil 2.1. Desmozomal kompleks, (1 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir)



Şekil 2.2. Pemfigus Antijenlerinin Moleküler Yapısı (44 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir)

Transmembran glikoproteinler olan desmogleinlerin dört izoformu vardır:

- Dsg 1 ve dsg 3 sadece çok katlı skuamöz epitelde
- Dsg 2 tüm dokularda
- Dsg 4 ise kıl foliküllerinde eksprese edilir.

Dsg 1, 160 kDa ağırlığında olup deride tüm epidermis boyunca, özellikle de yüzeysel tabakalarda daha yoğun olmak üzere eksprese edilir. 130 kDa ağırlığında olan dsg 3 ise bazal ve parabazal katmanlarda yoğunlaşmıştır. Mukozal yüzeylerde ise dsg 1 çok az miktarda bulunurken, dsg 3 tüm epidermis boyunca eksprese edilir (44).

Pemfigus patogenezinde Dsg'lere bağlanan otoantikorların kritik rolünü destekleyen veriler arasında;

- PV ve PF aktivitesinin genellikle anti-Dsg-3 ve anti-Dsg-1 otoantikor titreleriyle korelasyon göstermesi,
- Aktif pemfiguslu kadınların yenidoğan bebeklerinde maternal otoantikora bağlı geçici pemfigus lezyonlarının görülmesi,
- Pemfiguslu hastalardan elde edilen saf anti-Dsg IgG'lerin erişkin ve yenidoğan farelere pasif olarak aktarıldıklarında pemfigus ile uyumlu lezyonlara yol açmaları,

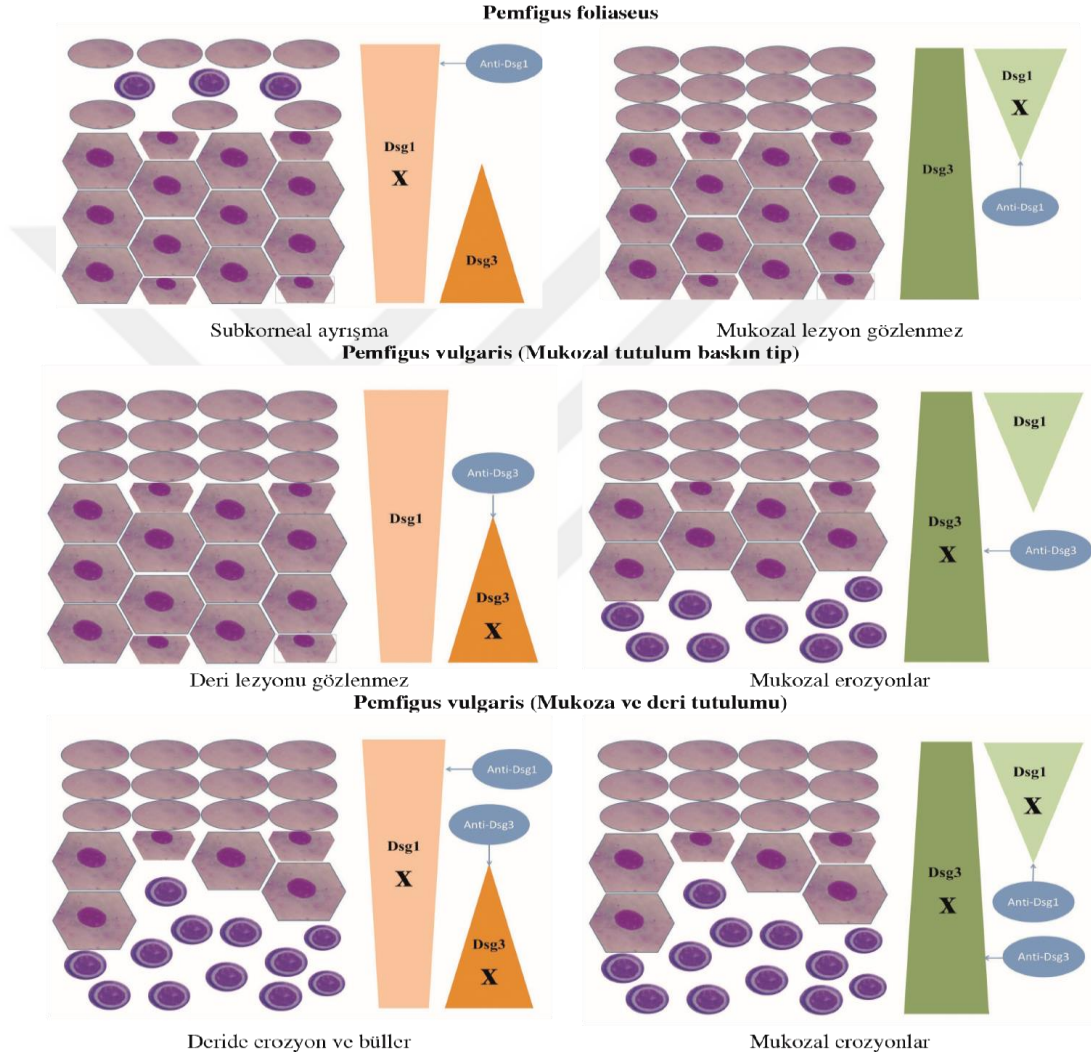
- Dsg3 ile immünize Dsg-3-/- farelerin splenositlerinin Dsg-3 eksprese eden immün yetmezlikli Rag2-/- hayvanlara transferinin anti-Dsg3 otoantikör üretimine ve mukozalarda PV benzeri lezyonların oluşmasına yol açması
- Pemfiguslu hastalardaki Dsg otoantikörlerinin kültüre keratinosit tabakasını ayrıştırabilme özelliklerinin bulunması sayılmaktadır (46-52).

Pemfigusta Dsg-1 ve Dsg-3'e karşı otoantikörlerin patojenik ilişkisi için klinik ve deneysel gözlemlerden bol miktarda kanıt mevcuttur. Bununla birlikte, tüm anti-Dsg antikörleri patojenik değildir. Anti-Dsg otoantikörlerinin patolojik potansiyelinin hedef epitopa bağlı olduğu düşünülmektedir. Aktif hastalıklı PV ve PF serumları başlıca Dsg amino terminalindeki hücre dışı kısımlardan EC1 ve EC2 bölgelerindeki epitopları hedeflemektedirler. EC1 ve EC2 adeziv etkileşimler için önemli rezidüleri içerirler (52).

Pemfigusun patogenezinde en eski ve kabul görmüş teori 'desmoglein kompensasyon teorisi'dir (**Şekil 2.3.**). Bu hipoteze göre pemfigusta epidermisteki bülün yerini, Dsg-1 ve Dsg-3 normal epidermal dağılımları ve Dsg-1 ve Dsg-3 otoantikör profilleri belirlemektedir. Sadece dsg 1'e karşı antikör gelişen PF'de, mukozal yüzeylerde dsg 3 adezyon görevini tek başına gerçekleştirebileceği için ayrışma gerçekleşmezken deride ise dsg 3 barındırmayan yüzey katmanlarda fragil büller meydana gelir. Mukozal PV'de ise sadece dsg 3'e karşı antikör oluşur. Deride Dsg-1 Dsg-3'ü kompanse ederken oral mukozada Dsg-1 çok az bulunduğu için kompanse edemez ve mukozal yüzeylerde ayrışma meydana gelir. Buna karşılık mukokutan PV'de her iki proteine karşı antikör geliştiğinden hem mukozal yüzeylerde hem de deride suprabazal düzeyde ayrışma meydana gelir (6,54).

Pemfigus patofizyolojisindeki diğer teori olan multipatojenik teori ise intraepidermal bül oluşumunu çoklu vuruş teorisi ile açıklamaktadır. Bu hipoteze göre epidermal bütünlük, keratinositlerin interselüler adezyonunu yöneten farklı fizyolojik mekanizmaların aynı anda ve senkronize bir şekilde inaktivasyonu sonucu bozulmaktadır. Multipatojenik teorinin ana öncülü, tek tip bir otoantikörün yalnızca geri dönüşümlü değişiklikleri indüklediği ve böylece etkilenen

keratinositlerin kendi kendine onarım nedeniyle iyileşebileceği hipotezidir. Buna karşın başka bir otoantikor ve/veya Fas ligandı (Fas-L) gibi başka bir patojenik faktörün yol açtığı kurtarma yolları ve/veya diğer hücre işlevlerindeki bozukluklar geri dönüşümsüz hasara yol açmaktadır (55).



Şekil 2.3. Desmoglein kompensasyon teorisi (53 nolu kaynaktan modifiye

edilmiştir)

Dsg 1 ve Dsg 3'e ek olarak başka desmozomal ve desmozomal olmayan proteinlere karşı antikor gelişimi son yıllarda gösterilmiştir. Otoantikor gelişen diğer desmozomal antijenler desmogleinler ve plakindir. Desmozomal olmayan

antijenler ise nikotinik asetilkolin reseptörleri, pemphaxin, tiroperoksidaz, diğer anneksinler ve mitokondrial proteinlerdir (56,57).

Özetle adezyon moleküllerine karşı gelişen otoantikörlerin, mitokondriyal proteinler ve asetil kolin reseptörleri gibi otoantijenlere karşı gelişen otoantikörlerle birlikte ve Fas-L, TNF- α , sitokinler, serin proteaz ve nitrik oksit gibi humoral faktörlerle sinerjik etkisi, doğal direnci zayıf düşürerek keratinositlerde iç ve dış hücre ölüm yollarını aktive etmektedir (55).

Hücreler arası kohezyonu sağlayan farklı antijenleri hedefleyen farklı otoantikörlerin sinerjistik etkisi, hastalığın farklı klinik ve biyolojik değişkenlikte ortaya çıkmasını açıklayabilmektedir. Hastalığın şiddeti ve klinik tablo, her hastadaki farklı antikor alt tiplerinin oranına bağlı olarak değişmektedir. Keratinosit membranına antikörün bağlanması sonrası başlayan çok basamaklı mekanizmada apopitotik düzeneğin aktivasyonunu hücre büzüşmesi (erken akantoliz) ve desmozom dışı desmogleinlerin içselleştirilmesi izlemekte ve sonunda hücreler arası tam ayrışma (ileri akantoliz), izole keratinositlerin apopitotik ölümü ve yuvarlaklaşmaları (Tzanck hücreleri) ortaya çıkmaktadır (41). Pemfigusta apopitotik enzimlerin akantolitik fenomene moleküler olaylar ve kronolojik sıralanım olarak katkısını vurgulayan mekanizma apopitolizis olarak isimlendirilmektedir (58).

Pemfigusun ortaya çıkışı, T ve B hücreleri arasındaki etkileşim tarafından yönlendirmektedir. T hücreleri otoantikör oluşumunu regüle ederek pemfigusta patogeneizde çok önemli rol oynamaktadırlar (52,59). Genetik yatkınlığı olan bireylerde HLA sınıf II molekülleri tarafından otoantijenin sunumu otoreaktif CD4⁺ T hücre aktivasyonu için gereklidir (60). B hücreleriyle etkileşen CD4⁺ T hücreleri, antikor üretimini düzenlerler ve aynı zamanda hedef antijeni eksprese eden dokuyu doğrudan infiltre ederek sitokinler ve yüzey molekülleri aracılığıyla inflamasyonu modüle ederler. Otoreaktif CD4⁺ T hücrelerinin anti-Dsg-3 antikor üretiminde rol oynadıkları kabul edilmekte ve immünoglobulinlerin IgG4 alt sınıfına değişmesinden sorumlu oldukları düşünülmektedir. PV'li hastalarda CD4⁺ T hücrelerindeki azalmanın anti-Dsg-3 antikor sentezini azalttığı

gösterilmiştir (61,62). Tedavi sürecinde periferik B hücre sayısı düşerken, Dsg-3 spesifik otoreaktif T hücre sayısı da belirgin olarak azalır (63). Bu azalma sadece Dsg-3 spesifik otoreaktif T hücrelerinde gerçekleşmektedir (52,64).

2.5. Klinik

PV genellikle oral mukozal lezyonlarla başlar; yemeyi güçleştiren ağrılı, inatçı bukkal ve/veya gingival erozyonlar sıkça gözlenir. Daha az sıklıkla non-skatrisyel oküler lezyonlar, nazal, larengeal, özefageal ve rektal erozyonlar da olabilir. Mukozal lezyonların ilk görünümünden birkaç hafta veya ay sonra ortaya çıkan deri tutulumu, non-eritematöz deride hızla post-büllöz erozyonlara dönüşen berrak içerikli gevşek büllerle karakterizedir (65,66).

Lezyonlar sınırlı veya yaygın olabilir, seboreik bölgelerde (göğüs, yüz, saçlı deri, interskapuler bölge) ve ekstremiteler gibi mekanik bası bölgelerinde daha sık görülür. Hastalığa genellikle belirgin bir kaşıntı eşlik etmez. Tırnak tutulumu gözlenebilir (65,66).

Pemfigus ayırıcı tanısında önemli bir ipucu akantolizisin klinik karşılığı olan Nikolsky belirtisinin pemfigusta pozitif buna karşın başta büllöz pemfigoid olmak üzere subepidermal büllöz hastalıklarda negatif olmasıdır (67,68).

Nikolsky belirtisi iki şekilde ortaya konabilir:

1) Bülün çatısından veya erozyonun kenarındaki bül artığından tutulup çekildiğinde bül artığının normal görünümlü deri boyunca sıyrılabilmesi veya bül veya erozyonun kenarındaki normal görünümlü deriye parmakla çok kuvvetli olmayan burğu biçiminde bir bası uygulandığında uygulama alanında erozyon gelişmesi marjinal Nikolsky belirtisi olarak adlandırılır.

2) Bül veya erozyondan uzak normal görünümlü deri bölgesine burğu biçiminde bası yapılması sonrası erozyon oluşması direkt Nikolsky belirtisidir.

Nikolsky belirtisinin bu modifikasyonlarından “marjinal” olanı yüksek bir sensitiviteye sahiptir. “Direkt” ise düşük bir sensitiviteye sahip olmasına karşın son derece yüksek bir spesifiteye sahiptir. Hastaların yaklaşık yarısında

saptanabilmesine rağmen direkt Nikolsky belirtisinin pozitif olması, pemfigus tanısını neredeyse kesin olarak koydurur (68).

PV'nin klinik bir alt tipi olan Pveg, esas olarak intertriginöz boşluklarda (kasık, aksilla ve intergluteal kıvrımlar) yer alan papillomatöz vejetasyonlarla ve grube veya anuler dağılımda püstüllerle kendini gösterir (69).

PV remisyon ve relapslarla giden kronik bir hastalıktır. Tedavisiz kaldığında malnutrisyon, sıvı kaybı ve sekonder enfeksiyon gibi komplikasyonlar hayatı tehdit edici olabilir (44). Tedavide sistemik kortikosteroidlerin kullanılmadığı dönemlerde PV'li hastaların yaklaşık %75'i bir yıl içerisinde kaybedilmekteydi (70).

Tedavi ile lezyonlar kabuklanarak ve ardından epitelize olarak iyileşirler. Skatris yoktur, ancak lezyon yerinde postinflamatuvar bir hiperpigmentasyon gelişebilir.

2.6. Tanı

2.6.1. Sitoloji

Sitoloji kolay uygulanabilir, hızlı ve ucuz bir yöntemdir. Erode alan veya bül tabanından yapılan kazıntı materyalin mikroskop ile incelenmesiyle pemfigusta, sitolojik olarak tek veya küme yapmış şekilde görünen yuvarlak veya oval şekilli akantolitik hücreler gözlenir. Bu hücrelerin sitoplazma yüzeyi düz olabileceği gibi testere dişi şeklinde sitoplazmik uzantılar da içerebilir. Dar, koyu bazofilik boyanan sitoplazma, nükleus çevresinde daha soluk boyanan bir halo (kederli kenar) oluşturur. Akantolitik hücrelerin nükleus/sitoplazma oranı nükleus lehine bozulmuştur (71).

2.6.2. Histopatoloji

Rutin histopatolojik inceleme için tercihen, 3-5 mm'lik punch biyopsi ile taze (<24 sa) küçük bir vezikül veya bir bülün 1/3 perifer kısmı ve 2/3 perilezyonel deri (%4 formalin solüsyonu içerisine yerleştirilmiş) alınır (66).

PV'nin patolojisinde tipik olarak bazal tabakanın üstünde meydana gelen akantoliz gözlenir. Daha az sıklıkta ayrışma spinal tabakada meydana gelebilir.

Bazal keratinositler bazal membranla bağlantılarını korudukları için tek sıra halinde b l n tabanında g r n rl r. Bu görüntü ‘mezar taşı görünümü’ olarak adlandırılır. Dermal papillada eozinofilleri de barındıran seyrek inflamatuvar infiltrat görülebilir. Dermiste orta derecede perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu eşlik eder. Erken safhalarda sadece eozinofilik spongiyoz görülebilir (72).

Pve  histopatolojisinde ise suprabazal akantolize ek olarak belirgin papillomatoz ve akantoz gözlenir. Çok sayıda eozinofil içeren inflamatuvar infiltrat tipiktir ve intraepidermal mikroabselere sık rastlanır (72).

2.6.3. Direkt İmmünfloresan İnceleme (DIF)

Pemfigus tanısında DIF altın standart kabul edilmiştir (73,74). DIF analizi için perilezyonel yani taze bir lezyonun periferindeki 1 cm’lik alan içerisinden alınan deri biyopsisi, likid nitrojen silindiri içerisinde kriyot pe konularak veya serum fizyolojik (<36 saat içerisinde gönderilecekse) ya da Michel fiksatif içerisinde gönderilmelidir. Sıvı nitrojen, imm nreaktantların iyi korunmasını sa lar ancak pratik dezavantajları vardır (75). Bir çalışmada 24 saat boyunca serum fizyolojik içinde tutulan perilezyonel deri biyopsileri, sıvı nitrojen içinde taze donmuş biyopsilere veya Michel’in fiksatifinde tutulan biyopsilere göre DIF’te daha yüksek bir tanı oranı vermiştir (76). Michel’in ortamı daha uzun taşıma süreleri için tercih edilir (75).

DIF bulguları:

- Epidermal keratinositlerin yüzeyinde IgG ve/veya C3 depolanmaları.
- İ  vivo IgG birikimi için epitel hücre yüzeyi boyaması, DIF incelemesinde normal olarak granüler veya lineerdir.
- Hastaların az bir kısmında IgG depolanmasına ilave olarak epitelyal hücre yüzeyi deseninde IgA depolanmaları saptanabilir. Ancak tek başına IgA depolanması varsa IgA pemfigusu tanısı konur.
- Epitelyal hücre yüzey depolanmalarına bazen dermoepidermal bileşke boyunca lineer IgG veya C3 depolanması eşlik edebilir. Bu durum,

paraneoplastik pemfigus (PNP), pemfigus eritematozus veya pemfigus ile pemfigoid birlikteliğini akla getirir.

- Özelleşmiş laboratuvarlarda pemfigus tanısı için çekilmiş kıllarda DIF uygulanabilir (66).

2.6.4. İndirekt İmmü Floresan Mikroskopi (IIF)

Epidermal keratinositlerin hücre yüzeyi proteinlerine karşı gelişmiş otoantikorları insan derisi veya maymun özefagusunda araştıran testtir. ‘‘Kümes teli’’, ‘‘bal peteği’’ veya ‘‘balık ağı’’ benzeri olarak da tanımlanan düzgün ve retiküler boyanma paterni gözlenir. Hastaların %80-90’ında pozitif saptanır. Maymun özofagusunda desmogleinlere karşı antikorlar saptanırken, sıçan veya maymun mesanesi plakin-spesifik IgG’nin saptanmasına olanak verir (77). Sıçan mesanesinde IIF uygulaması (PNP’den şüphelenildiği durumlarda epidermal keratinosit ekstreleri ile) oldukça spesifik olmakla birlikte sensitivitesi düşüktür (65).

Anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 otoantikorlarını IIF ile yarı kantitatif olarak tespit etmek için maymun özefagusu ve rekombinant otoantijenlerle transfekte edilmiş hücrelerin doku kesitlerini kullanan biyoçipler mevcuttur (78).

Yanıklar, toksik epidermal nekroliz, sistemik lupus eritematozus, liken planus, sağlıklı insanlar, pemfiguslu hastaların akrabaları, miyastenia gravisli hastalar, D-penisilamin tedavisi alan hastalarda, Trichophyton rubrum infeksiyonunda ve lepramatöz leprada yanlış pozitif pemfigus benzeri antikorlar görülebilir (79).

2.6.5. Seroloji

ELISA, enzime bağlı immünosorbent test olarak da ifade edilmektedir. Hasta örneklerinde (serum, tükürük, vs.) antijen veya antikor belirlenmesi için uygulanır. Diğer geleneksel tanı yöntemlerine göre ELISA daha hızlı, uygulanması kolay, daha iyi standardize edilebilir yani daha objektif olması ve birçok örneğin aynı anda çalışılabilmesi gibi avantajlara sahiptir. En önemli avantajlarından biri de testin kantitatif olması, yani hasta serumundaki otoantikor titrelerinin saptanabilmesidir.

Dsg-1 ve Dsg-3 için ELISA testinin geliştirilmesi, pemfigusun teşhis ve sınıflandırmasında ilerleme sağlamıştır (5). Dsg-3 ve Dsg-1 otoantikor profili hastanın klinik durumunu yansıtır; PV'nin mukokutanöz varyantı hem anti-Dsg-1 hem de anti-Dsg-3 IgG ile ilişkiliyken, mukozal PV, Dsg-3'e karşı IgG ile ilişkilidir (6). ELISA ile IgG otoantikorlarının tespiti, vakaların %90'ından fazlasında pozitifdir (80). Yakın tarihli uluslararası prospektif çok merkezli çalışmada, 300'den fazla ardışık pemfigus serum örneğinin %98,5'inde anti-Dsg-1, anti-Dsg-3 veya her iki tip IgG otoantikoru saptanabildi (45). Dsg-1 ve Dsg-3'e karşı serum IgG otoantikorlarının titreleri, genellikle hastalığın yaygınlığı ve klinik aktivitesi ile ilişkilidir; bu nedenle, ELISA hastalık aktivitesinin iyi bir serolojik belirteçidir (7,80,81,82,83,84). Ek olarak, az sayıda pemfigus hastası, Dsg otoantikor serum profillerinden beklenen PV fenotipini göstermeyebilir (85).

PV tanısında ELISA'nın kanda dolaşan otoantikorları saptamada en sensitif ve spesifik test olduğu düşünülmektedir (86,87). Tamponia ve arkadaşlarının derlediği meta-analizde anti-Dsg-3'ün sensitivitesinin %97 ve spesifitesinin ise %98,5 olduğu bildirilmiştir (86).

Tükrük, ELISA için potansiyel olarak seruma faydalı bir alternatiftir; dsg 3 IgG'nin ELISA ile tükrükte seruma benzer bir duyarlılıkla saptanabilir olduğuna dair ortaya çıkan kanıtlar vardır (%61 tükrük ve %74 serum) (88). Hallaji ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tükrük Dsg-3 ELISA testinin sensitivitesi %94, tükrük Dsg-1 ELISA testinin sensitivitesi ise %70 olarak bulunmuştur. Serum ve tükrük değerleri arasında da ilişki saptanmıştır (89).

Daneshpazhooh ve arkadaşlarının çalışmasında immünolojik remisyonun değerlendirilmesi için ELISA ve DIF karşılaştırılmış; Anti-Dsg ELISA'nın duyarlılığı %100, özgüllüğü %80 bulunmuş ve DIF yerine kullanılabileceği bildirilmiştir (90).

Klinik olarak remisyonadaki hastalarda yüksek anti-Dsg değerleri görülebilir (7,83,91). Yüksek anti-Dsg-3 değerleri, Kwon ve arkadaşları tarafından, remisyonadaki PV hastalarının %46'sında rapor edilmiştir (92). EDTA ile muamele edilmiş Dsg ELISA, kalsiyuma bağımlı olmayan epitoplara karşı patojenik olmayan Dsg-3 antikorlarını saptayarak bu sınırlamanın üstesinden gelebilir. EDTA ile muamele edilmemiş ve EDTA ile muamele edilmiş ELISA

indeks değerleri arasındaki farklar, Kamiya ve diğerleri tarafından konformasyonel ELISA indeks değerleri olarak tanımlanmıştır (93). Aynı grup, konformasyonel Dsg-3 indeksinin hastalık aktivitesi ile çok daha yakın bir korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (94). Daneshpazhooh ve arkadaşlarının yakın zamandaki çalışmasında konvansiyonel ve konformasyonel anti-Dsg seviyeleri arasındaki mükemmel korelasyon saptanmış olup konformasyonel anti-Dsg değerinin pemfigus nüksünün izlenmesinde kullanımına şüphe düşürdüğü bildirilmiştir (95).

İmmünpresipitasyon ve immünoblot serolojik yöntemlerdendir ancak, zorluk ve maliyet nedeniyle günümüzde rutin kullanımda yeri sınırlıdır (44).

PV tanısının aşağıdaki bulgular üzerinden yapılması önerilir:

Uyumlu klinik tablo ve pozitif DIF bulgusu,

DIF incelemesi negatifse, DIF mikroskopisi için biyopsinin tekrarlanması önerilir. Yeni bir biyopsi mümkün değilse veya yine negatifse, aşağıdaki koşullarda pemfigus tanısı konabilir:

- Uyumlu klinik tabloya ilaveten akantolizi gösteren tipik histolojik tablo ve pozitif IIF. Bu özel durumda, eritema multiforme majörü dışlamak için histolojide akantolizin varlığı kesinlikle gereklidir.
- Uyumlu klinik tabloya ilaveten uyumlu histopatoloji ve ELISA veya IIF ile rekombinant Dsg-1 ve/veya Dsg-3'e karşı serum reaktivitesi (66).

2.7. Hastalık Şiddet Skorları

Klinik çalışmalarda en iyi doğrulanmış ve en sık kullanılan skorlar Otoimmün büllü hastalıklar tutulum şiddeti skoru (ABSIS) ve Pemfigus Hastalığı Alan İndeksidir (PDAI). ABSIS; deri lezyonlarının yaygınlığına, ağız boşluğunda tutulan anatomik bölgelerin sayısına ve gıda alımı sırasındaki rahatsızlığa göre 0 ile 206 arasındadır. PDAI; deri, saçlı deri ve mukoza üzerindeki lezyonların sayısına ve bölgesine göre 0 ile 263 arasındadır. Hafif, orta ve şiddetli PV ayrımları için kesme puanları olarak; ABSIS için 17 ve 53, PDAI için 15 ve 45 değerleri önerilmiştir (96,97).

ABSIS ve PDAI skorları başlangıçta pemfigus şiddetini ölçmek için güvenilir araçlardır, ayrıca tedavinin başlangıcından sonra lezyonlardaki iyileşmeyi ölçmek ve deri ve mukozalardaki aktiviteyi değerlendirmek için takip sırasında yüksek tekrarlanabilirlik göstermişlerdir (97).

PDAI skorunun ≥ 15 veya ABSIS skorunun ≥ 17 olmasının orofaringeal veya laringeal alanların semptom olmasa da tutulum olasılığını arttırdığı ortaya konmuştur (98).

Pemfigusta sağlıkta yaşam kalitesi ölçeği, farklı hasta popülasyonlarında oluşturulmuştur ve heterojen, kısmen çelişkili bulgulara yol açmıştır (99). Pemfigusta yaşam kalitesini spesifik olarak değerlendirecek bir araç olmamasına rağmen, otoimmün büllöz hastalıklar için bir anket geliştirilmiş ve farklı dillerde ve popülasyonlarda doğrulanmıştır (100).

2.8. Ayırıcı Tanı

PV'nin mukozal varyantının ayırıcı tanıları arasında müköz membran pemfigoidi, paraneoplastik pemfigus, herpes simpleks virüs enfeksiyonu, oral liken planus, aftöz ülserler, Behçet hastalığı, eritema multiforme, rekürren enfeksiyöz mukokutanöz erüpsiyon ve Stevens-Johnson sendromu bulunur. Mukokutanöz varyantta, deri lezyonları pemfigoid hastalıklar, impetigo, suçiçeği enfeksiyonu, Grover hastalığı, toksik epidermal nekroliz dahil büllöz ilaç döküntülerinde görülenlere benzeyebilir. Kıvrım alanları ağırlıklı olarak etkilendiğinde, Hailey-Hailey hastalığı ekarte edilmelidir (1).

Pveg'in intertrijinoz plakları kronik enfeksiyonlar, Hailey-Hailey hastalığı, IgA pemfigusu ve paraneoplastik pemfigusta da görülebilir (44).

2.9. Tedavi

Pemfigus tedavisi için randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) sınırlıdır ve mevcut kanıtların çoğu vaka serilerinden ve vaka raporlarından kaynaklanmaktadır. Pemfigusta RKÇ uygulanmasındaki zorluklar, hastalığın nadir görülmesinden, hastalığın yaygınlığındaki değişkenlikten ve hastalık

aktivitesini değerlendirmek için standardize edilmiş araçların yetersizliğinden kaynaklanmaktadır.

Mümkün olan en az tedavi yan etkisi ile deri ve/veya mukozal büllöz lezyonların iyileşmesi ve yeni lezyon çıkışının kontrol altına alınması primer amaçtır. Diğer tedavi amaçları aşağıda sıralanmıştır:

- Büllöz döküntünün iyileşmesi ve hastalıkla ilişkili fonksiyonel bozukluğun ortadan kaldırılması;
- Rekürrenslerin ortaya çıkışını önlemek veya mümkün olduğunca sınırlamak;
- Hastanın yaşam kalitesini düzeltmek;
- Genellikle uzun süreli immünsüpresif veya kortikosteroid tedavisi ile ilişkili ortaya çıkan ve sık görülen yan etkileri en aza indirmek (66).

Tedaviden Önce Yapılması Önerilen Tetkikler

Pemfigus hastalarında kortikosteroid veya immünsüpresif tedaviden önce aşağıdaki araştırmaların yapılması önerilir:

- Tam kan sayımı;
- Kreatinin, kan elektrolitleri;
- Transaminazlar, GGT, alkalen fosfataz;
- Toplam serum proteini, albümin;
- Açlık serum glikozu;
- Hepatit B, C ve HIV;
- Serum IgA (intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi durumunda)
- G6PD aktivitesi, bilirubin ve retikülositler (dapsone ile tedavi durumunda)
- Tiypurin metiltransferaz (TPMT) aktivitesi (azatioprin ile tedavi durumunda)

- Glokom ve kataraktı dışlamak için göz muayenesi

Tedaviye başlamadan önce aşağıdaki araştırmaların yapılması önerilebilir:

- Akciğer röntgeni (tüberküloz riskinin artması durumunda)
- Quantiferon testi veya PPD (yüksek tüberküloz riski durumunda).
- Karın ultrasonografisi

- Doğurganlık çağındaki kadınlarda hamileliği dışlamak için HCG beta;
- Glukokortikoid tedavisinden önce kemik dansitometri (66).

2.9.1. Sistemik Steroid

Sistemik kortikosteroidler PV'de temel tedavi olmaya devam etmektedir. Sistemik steroidlerin 1950'lerin başında uygulanmaları, mortalitede dramatik bir düşüş sağladı. Neredeyse her zaman ölümcül olan bir hastalığı, ölüm oranı şimdi %10'un altında olan bir hastalığa dönüştürdü (70).

Optimum kortikosteroid dozlama çizelgesi bilinmemektedir. İlk çalışmalar, başlangıç dozları için günde 120-400 mg prednizolon gibi yüksek dozları savundu (101). Bununla birlikte, kortikosteroid yan etkileri yaygındı ve doza bağlıydı (102). Bir çalışmada pemfiguslu 22 yeni tanı konmuş hastada, düşük doz prednizolon (60 mg/gün) tedavisi alan grup ile, yüksek doz prednizolon (120 mg/gün) tedavisi alan grup karşılaştırıldığında; 5 yıllık sürede yüksek doz rejimin, relaps sıklığı veya komplikasyon insidansı bakımından düşük doz rejimine göre uzun vadeli herhangi bir faydası olmadığı ve artmış yan etki bildirilmiştir (103).

Kortikosteroidler çoğu hastada PV'yi kontrol etmede oldukça etkili olmasına rağmen, sık ve potansiyel olarak ciddi yan etkileri vardır. En önemlileri arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, kutanöz ve sistemik enfeksiyonlar, mide ülseri, osteoporoz, femur başı nekrozu, glokom ve kataraktır.

Bu yan etkileri ve PV'nin morbidite ve mortalitesini en aza indirmek için günümüzde prednizolonun günlük dozunun, 1,5 mg/kg/gün'ü geçmemesi önerilmektedir. Bu nedenle, adjuvan veya kortikosteroid koruyucu ajanlar olarak adlandırılan diğer ilaçların kullanılması tavsiye edilir (104).

2.9.2. Rituksimab

Rituksimab, B hücreleri tarafından eksprese edilen B-lenfosit spesifik antijen CD20'yi hedefleyen, IgG1 alt sınıfının kimerik bir fare-insan monoklonal antikordur (105). Rituksimab ile tedaviyi takiben, en az 6-12 ay süreyle dolaşımdaki B hücrelerinin tükenmesi ve serum otoantikörlerinde azalma olur. Son veriler,

rituksimabın T hücre fonksiyonunu da etkileyebileceğini ve otoreaktif T hücrelerini ve T hücre sitokinlerinin üretimini modüle edebileceğini düşündürmektedir (64).

Randomize kontrollü bir çalışmada; orta ve şiddetli PV'si (n=74) ve PF'si (n=16) olan yeni teşhis edilmiş ve tedavi görmemiş 90 hasta iki gruba randomize edildi. Rituksimab (0 ve 14. günlerde 1 g ve 12. ve 18. ayda 0,5 g) ile kısa süreli prednizolon (0,5–1 mg/kg, 3–6 ayda kesilecek şekilde) kombinasyon halinde, tek başına prednizolonla (1–1,5 mg/kg, 12–18 ayda kesilecek şekilde) karşılaştırıldığında; birincil sonuçta anlamlı bir fark görüldü. Rituksimab kolundaki hastaların %89'u, tek başına prednizolon ile tedavi edilen hastaların %34'ü, 2 yılda tüm tedavileri tamamen kesti. PV olanlarda oranlar %89'a karşı %28 idi. Rituksimab ile tedavi edilen hastalarda, daha az ciddi advers olay olmuştur (106). Bu dönüm niteliğindeki çalışmadan sonra rituksimab PV tedavisinde FDA onayı almıştır.

Pemfigus tedavisinde rituksimab ya 4 defa haftada bir 375 mg/m² (lenfoma protokolü) ya da 15 gün ara ile 2 defa 1000 mg/gün (romatoid artrit protokolü) infüzyonu şeklinde uygulanmaktadır. Bu protokoller arasında etki ve yan etkiler açısından birbirlerine karşı üstünlükleri saptanmamıştır (107). Buna karşılık yakın tarihli bir çalışmada lenfoma dozunun romantoid artrit rejimine karşı daha etkili olduğu görülmüştür (108). Uygulama kolaylığı ve hastanede kalma süresinin daha kısa olması nedeniyle genellikle tercih edilen romantoid artrit protokolüdür.

Ritüksimab genellikle iyi tolere edilir ve ciddi yan etkiler nadirdir. Anafilaksi, ateş, hipotansiyon, titreme, baş ağrısı, mide bulantısı, kaşıntı ve deri döküntüsü gibi infüzyon reaksiyonları meydana gelebilir. İnfüzyon hızının yavaşlatılması, infüzyonun geçici olarak durdurulması, rituksimab öncesinde analjezik, antihistaminik ve kortikosteroid uygulaması ile infüzyon reaksiyonları azaltılabilir. Ayrıca, nötropeni, hipogamaglobulinemi ve sepsis dahil enfeksiyonlar nadiren bildirilmiştir (106,109,110,111).

2.9.3. Terapötik Yönetim

Avrupa Deri ve Zührevi Hastalıkları Akademisi'nin pemfigus tedavisine yönelik 2020'de yayınlanan son kılavuz önerileri aşağıda sunulmaktadır (66).

Hafif Pemfigus

Aşağıdaki hafif pemfigus tanımı önerilir:

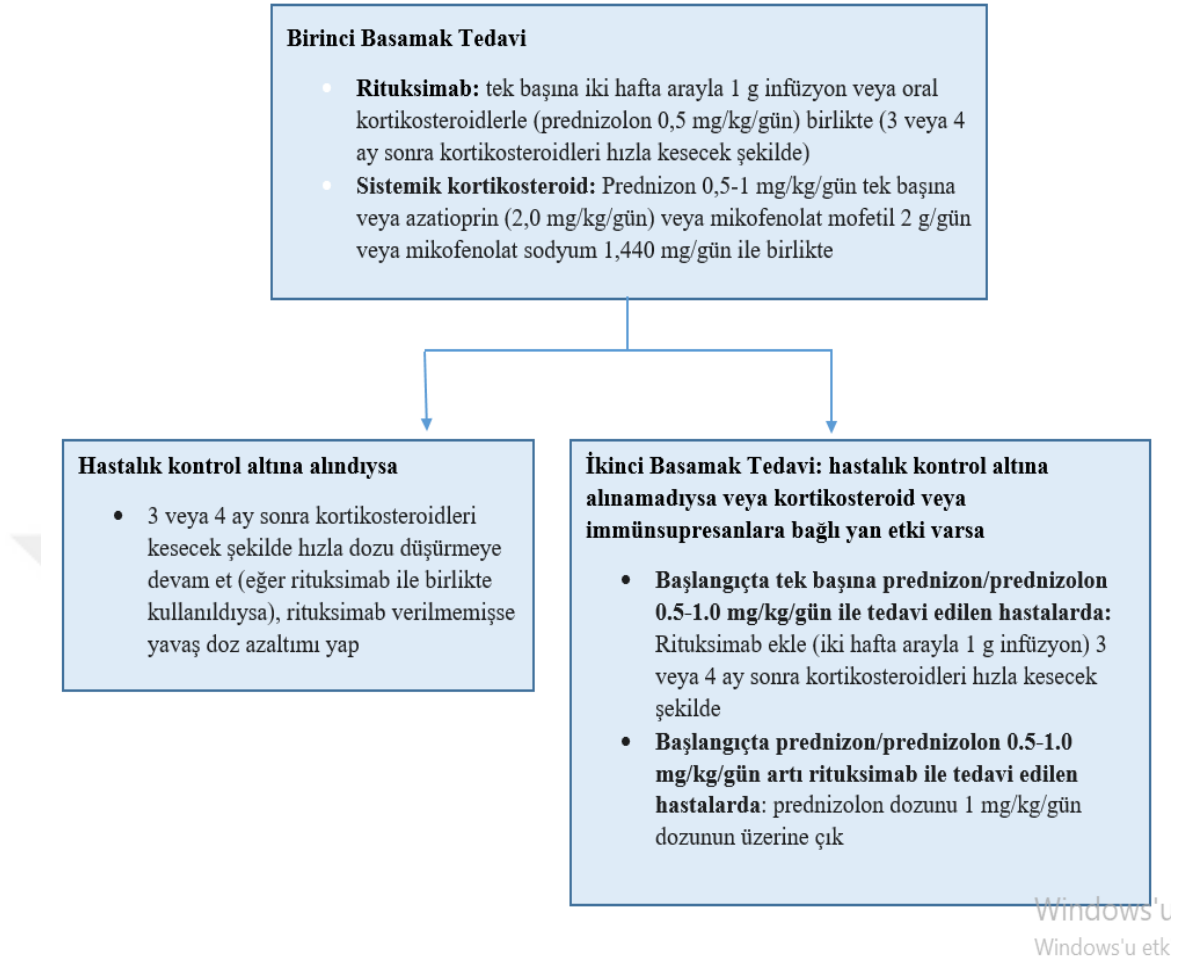
- PV, ilgili vücut yüzey alanı (VYA) <%5 ve gıda alımını bozmayan veya analjezik gerektirmeyen sınırlı oral lezyonlar.
- PDAI puanı ≤ 15 (96).

Hafif PV'nin birinci basamak tedavisi:

- Tek başına iki hafta arayla 1 g rituksimab infüzyonu veya oral kortikosteroidlerle (prednizolon 0,5 mg/kg/gün) birlikte (3 veya 4 ay sonra kortikosteroidleri hızla kesecek şekilde)
- Prednizon 0,5-1 mg/kg/gün tek başına veya azatioprin (2,0 mg/kg/gün) veya mikofenolat mofetil 2 g/gün veya mikofenolat sodyum 1,440 mg/gün ile birlikte

Hafif PV'nin ikinci basamak tedavisi:

- Başlangıçta tek başına prednizon/prednizolon 0.5-1 mg/kg/gün ile tedavi edilen ve kalıcı aktif lezyonları olan hastalarda
- Kortikosteroid yan etkisi veya konvansiyonel immünsupresanlara karşı kontrendikasyonu olan hastalarda
- Anti-Dsg-3 serum antikorlarının saptanması ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkisi olan hastalarda:
 - Rituksimab ekle (iki hafta arayla 1 g infüzyon) 3 veya 4 ay sonra kortikosteroidleri hızla kesecek şekilde
- Başlangıçta prednizon/prednizolon 0.5-1 mg/kg/gün artı rituksimab ile tedavi edilen hastalarda:
 - Prednizolonun 1 mg/kg/gün dozunun üzerine çıkılması önerilir (**Şekil 2.4.**).

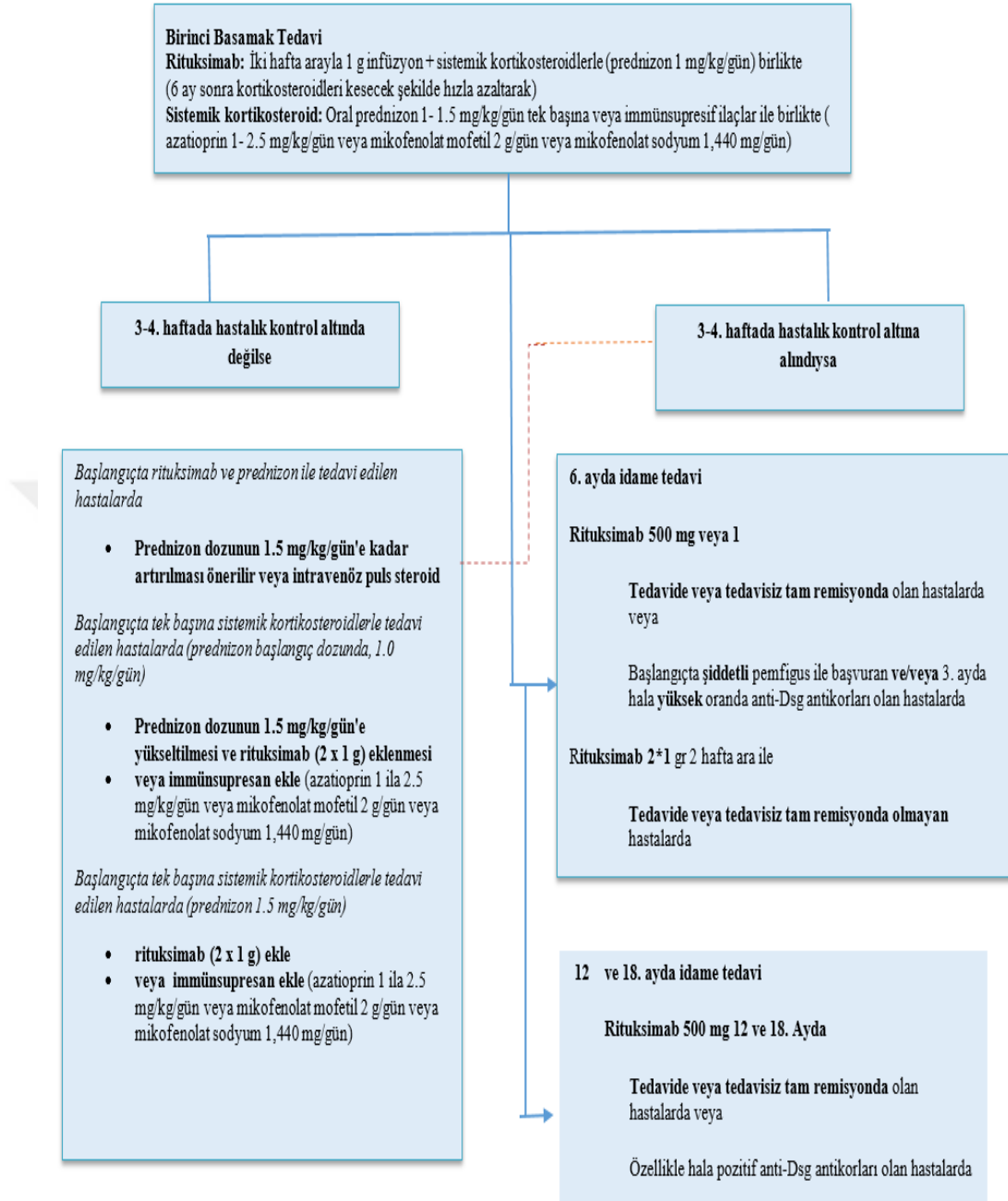


Şekil 2.4. Hafif pemfigus tedavisi, (66 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir)

Orta ve şiddetli pemfigus

Aşağıdaki orta ve şiddetli pemfigus tanımı önerilir:

1. PV'nin çoklu mukozal tutulumu: oral, nazofarengeal, konjonktival, genital;
 2. Kilo kaybı ile birlikte şiddetli oral lezyonlar veya disfaji;
 3. Önemli ağrı
 4. Ve/veya deri lezyonları > %5 VYA.
- Orta derecede pemfigus: PDAI skoru > 15 ve ≤ 45
 - Şiddetli pemfigus: PDAI skoru > 45 (96).



Şekil 2.5. Orta-şiddetli pemfigus tedavisi, (66 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir)

Literatürde orta ve şiddetli pemfigus tiplerinin farklı bir şekilde tedavi edilmesi gerektiğine dair bir kanıt bulunmadığından, öneriler hastalığın hem orta hem de şiddetli tiplerine atıfta bulunmaktadır.

- Orta ve şiddetli pemfigusun aşağıdaki birinci basamak tedavisinde:

- İki hafta arayla 1 g infüzyon + sistemik kortikosteroidlerle (prednizon 1 mg/kg/gün) birlikte (6 ay sonra kortikosteroidleri kesecek şekilde hızla azaltarak)

Not: Rituksimab, sistemik kortikosteroid tedavisine mutlak kontrendikasyonu olan hastalarda monoterapi olarak veya topikal kortikosteroidlerle birlikte uygulanabilir.

- **Veya** (rituksimab kontrendike ise veya mevcut değilse):

Oral prednizon 1-1,5 mg/kg/gün tek başına veya immünsüpresif ilaçlar ile birlikte (azatioprin 1-2,5 mg/kg/gün veya mikofenolat mofetil 2 g/gün veya mikofenolat sodyum 1,440 mg/gün) kullanılması önerilir. Özellikle uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı ciddi kortikosteroid yan etkisi riski yüksek olan hastalarda veya hastayı rituksimab ile tedavi etme imkânı yoksa adjuvan tedavi önerilir (66).

Rituksimabın İlk Döngüsünden Sonra İdame Tedavisi

Rituksimabın ilk döngüsünden 6 ay sonra hastaların durumu (6. ay):

- 6. ayda tedavide/tedavisiz tam remisyonda olan hastalarda ve başlangıçta şiddetli pemfigus ile başvuran ve/veya 3. ayda hala yüksek oranda anti-Dsg antikorları olan hastalarda, 6. ayda 500 mg veya 1 g rituksimab infüzyon yapılması düşünülebilir (112,113,114). Optimal doz (500 mg ila 1 g) henüz belirlenmemiştir.
- 6. ayda tedavide/tedavisiz tam remisyonda olmayan hastalarda, iki hafta arayla 1 g'lık iki infüzyon (toplamda 2 g) yapılması önerilebilir (112,113).

İlk Döngüden Sonraki 12 ve 18. Aylar:

- Tedavide/tedavisiz tam remisyonda olan hastalarda, özellikle hala pozitif anti-Dsg antikorları varsa, 12. ayda bir rituksimab (500 mg) infüzyonu ve 18. ayda 500 mg'lık başka bir infüzyon yapılması önerilir (114,115).

- İlk rituksimab infüzyonlarını takiben kaybolduktan sonra anti-Dsg antikorlarında yeniden artış olan hastalarda, 18. aydan sonra idame tedavisi olarak ek rituksimab infüzyonlarının yapılması düşünülebilir (114,116).

İlk hastalık kontrolünün olmaması (3 ila 4 haftalık tedaviden sonra)

- Başlangıçta rituksimab ve prednizon ile tedavi edilen hastalarda:
 - Prednizon dozunun 1,5 mg/kg/gün'e kadar artırılması önerilir veya
 - İntravenöz kortikosteroid puls: metilprednizolon 0,5-1 g/gün veya deksametazon 100 mg/gün, 3 ardışık gün boyunca, 3-4 haftalık aralıklarla (117).
- Başlangıçta tek başına sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda (prednizon başlangıç dozunda, 1 mg/kg/gün):
 - Prednizon dozunun 1,5 mg/kg/gün'e yükseltilmesi ve rituksimab (2 x 1 g) eklenmesi veya hastayı rituksimab ile tedavi etme imkânı yoksa bir immünsüpresan (azatioprin 1 ila 2,5 mg/kg/gün veya mikofenolat mofetil 2 g/gün veya mikofenolat sodyum 1.440 mg/gün) eklenmesi önerilir.
- Tek başına sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda (prednizon başlangıç dozunda, 1,5 mg/kg/gün):
 - Hastayı rituksimab ile tedavi etme imkânı yoksa kortikosteroid koruyucu bir ajan (azatioprin 1 ila 2,5 mg/kg/gün veya mikofenolat mofetil 2 g/gün veya mikofenolat sodyum 1,440 mg/gün) eklenmesi önerilir. Siklofosfamid, potansiyel olarak ciddi yan etkileri nedeniyle daha az sıklıkla kullanılır (1) (**Şekil 2.5.**).

Şiddetli/refrakter pemfiguslu hastalarda; üç başka tedavi daha önerilebilir (rituksimab'a ek olarak veya rituksimab tedavisine yanıt alınamıyorsa veya hastayı rituksimab ile tedavi etme imkânı yoksa bir immünsüpresana ek olarak):

- **IVIG 2 g/kg/döngü (4 haftada bir 2-5 ardışık günden fazla):** Tedavi ayrıca baş ağrısı ve mide bulantısını önlemek için birkaç gün içinde yapılabilir. Aseptik

menenjit, özellikle yaygın olarak migren atakları yaşayan hastalarda IVIG tedavisinin göz önünde bulundurulması gereken nadir fakat önemli bir yan etkisidir. Nadir de olsa komplet IgA eksikliği IVIG tedavisi için bir kontrendikasyondur (118).

- **Puls intravenöz kortikosteroid:** Metilprednizolon 0,5-1 g/gün veya deksametazon 100 mg/gün, 3 ardışık gün boyunca, 3-4 haftalık aralıklarla (117).
- **İmmünoadsorpsiyon (4 hafta arayla gerçekleştirilen 3-4 ardışık gün boyunca en az 2 döngü):** Kontrendikasyonlar arasında şiddetli sistemik enfeksiyonlar, şiddetli kardiyovasküler hastalıklar, immünoadsorpsiyon kolonunun bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi ve yaygın kanama diyatezi bulunur (119,120).

Konvansiyonel İmmünsüpresif Adjuvanlar

Geleneksel adjuvanlar, rituksimabın mevcut olmadığı veya birinci basamak olarak kullanılmasına izin verilmediği durumlarda veya rituksimab için kontrendikasyonları olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kabul edilebilir. Bu amaçla kullanılacak ana immünsüpresanlar, azatioprin ve mikofenolat mofetildir (121).

• **Azatiopürin (1-2,5 mg/kg/gün):** İdiyosenkratik reaksiyonları ortaya koymak için ilk hafta 50 mg/ gün dozu ile başlanır (reaksiyon gelişmesi durumunda hemen kesilir) ve daha sonra istenilen doza çıkılır. İdiyosenkratik reaksiyonlar açısından TPMT aktivitesinin prediktif değeri olmamakla birlikte doz ayarlaması açısından önerildiği için tedavi öncesinde ölçülmesi uygundur (121). Genel olarak yüksek TPMT aktivitesi gösteren pemfiguslu erişkinler normal doz azatiopürinle (2,5 mg/kg/gün dozuna kadar), orta veya düşük TPMT aktivitesi olanlar ise düşük idame dozu (0,5-1,5 mg/kg/gün doza kadar) ile tedavi edilmelidir. TPMT aktivitesi bulunmayan hastalarda azatiopürin tedavisi verilmemelidir.

• **Mikofenolat mofetil (MMF) (2 g/gün) veya mikofenolik asit (1.440 mg/gün):** MMF, daha iyi gastrointestinal tolerans için günlük dozu 2 g/gün'lük son doza kadar haftada 1 kapsül (500 mg) artırılabilir (122). Çok merkezli çift kör çift sağır bir

Çalışmada adjuvan olarak rituksimabın MMF'den daha etkili olduğu ortaya konmuştur (123).

- Metotreksat ve siklosporin önerilmez.

Konvansiyonel immünsüpresanlar (bazı ülkelerde düzenleyici nedenlerle ilk seçenek olarak kullanılması gerekir) başarısız olursa, rituksimab ikinci seçenek olarak uygulanabilir.

- Siklofosfamid (50 mg/gün veya iv 500-750 mg/ay), potansiyel olarak ciddi yan etkileri nedeniyle inatçı pemfigus vakalarında üçüncü basamak tedavi olarak düşünülebilir.

Ek Destekleyici Tedavi

- Oral mukoza, dudaklar ve derideki izole lezyonlar için intralezyonel kortikosteroid (triamsinolon asetonid) enjeksiyonları yararlı olabilir.
- Bazı hastalarda sistemik tedavi ile kombinasyon halinde, süper güçlü kortikosteroidler (klobetasol propiyonat veya triamsinolon asetonid jel) ile doğrudan oral erozyonlara yönelik topikal adjuvan tedavi düşünülebilir.
- Klorheksidin gibi antiseptiklerle uygulanan banyolar önerilir.
- Eğer erozyonlar varsa bunlar düşük yapışkan özellikte yara örtüleri veya yerel nemlendiriciler ve kompreslerle örtülebilir.
- Analjezikler (parasetamol, metamizol ve opioidler) gerekebilir.
- Lokal anestezi içeren jeller mukozal yüzeylere uygulamak için kullanılabilir.
- Uygun diş bakımı gerekir.
- Kapsamlı diş cerrahisi, diş implantları gibi, oral lezyonların iyileşmesinden önce önerilmez.

- Eğer oral tutulum veya sistemik steroid tedavisine bağlı malnütrisyon var ise diyetisyen veya beslenme uzmanı yardımıyla diyet düzenlemesi yapılabilir (66).

Uzun Süreli Kortikosteroid Tedavisi İçin Alınacak Önlemler

- Osteoporoz başlangıç taraması ve profilaksisi.
- Glukokortikoid tedavisinin başlangıcından itibaren vitamin D ve kalsiyum desteği verilmesi.
- Risk altındaki hastalarda (3 aydan fazla süre ile glukokortikoid tedavisi alan postmenopozal kadınlar, >50 yaş erkekler ve patolojik başlangıç osteoporoz taraması olanlar) osteoporozdan korunmak için bifosfanatlar (örneğin alendronat, risedronat) ile tedavinin önerilmesi.
- Oftalmolojik değerlendirme.
- Klinik olarak gerektiği durumlarda sistemik antifungal, antiviral ve antibiyotik tedavilerine başvurulması.
- Gastrik veya duodenal ülserlerden korunmak için H2 blokörleri veya proton pompa inhibitörlerinin kullanılma zorunluluğu konusunda öneriler değişkendir. Yetersiz kanıt düzeyi nedeniyle hastaya özgü karar verilmelidir. Örneğin, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar kullanılması durumları.
- Gerekirse psikolojik destek verilmesi ve bazen kortikosteroid tedavisinin neden olduğu depresyona dikkat edilmesi önerilir.
- Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gerekiyorsa fizik tedavi uygulanması düşünülebilir.
- Yüksek tromboz riski durumunda anti-trombotik profilaksi uygulanması önerilir (66).

Aşılar

Adjuvan immünsüpresanlar ve rituksimab, canlı aşının kullanımına kontrendikedir. Oral kortikosteroid veya immünsüpresif tedavi alan hastaların mevsimsel influenza ve pnömokoklara karşı aşılınması önerilir. Diğer standart aşların (tetanoz, difteri, boğmaca, çocuk felci...) güncellenmesi önerilir (66).

İzleme

Pemfigus sıklıkla klinik semptomların ve kronik immünsüpresif tedaviye özgü potansiyel yan etkilerin yakından izlenmesini gerektiren kronik (tekrarlayan) bir seyir gösterir. Bu nedenle, genellikle multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

Hedefler

- Tedavinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek.
- İmmünsüpresif tedavinin kademeli olarak azaltılmasını ve idame tedavisinin süresini veya kesilmesini planlamak.
- Klinik çalışmalarda, Murrell ve arkadaşları tarafından tanımlanan hastalık tanımı ve sonuç parametrelerinin kullanılması önerilir (124,97).

Konsolidasyon aşamasından sonra sürdürülecek yaklaşım

Tedavide rituksimab kullanıldıysa sistemik kortikosteroidlerin 4-6 ay içinde azaltılması önerilir (106). Aşağıdaki azaltma rejimi önerilebilir:

Çizelge 2.2. Sistemik steroid azaltma rejimi, (66 nolu kaynaktan alınmıştır)

	Hafif Pemfigus	Orta/Şiddetli Pemfigus
Birinci Ay	0.5 mg/kg	1 mg/kg
İkinci Ay	0.3 mg/kg	0.75 mg/kg
Üçüncü Ay	0.2 mg/kg	0.5 mg/kg
Dördüncü Ay	±0.1 mg/kg	0.3 mg/kg
Beşinci Ay	-	0.2 mg/kg
Altıncı Ay	-	0.1 mg/kg

- i) ACTH testi yaptıktan sonra kortikosteroid tedavisini kesmek
- ii) Yavaşça azaltma
- iii) Özellikle serumda önemli düzeyde anti-Dsg antikorları olan hastalarda, minimum kortikosteroid dozunun (genellikle 3 ila 6 mg/gün arasında) sürdürülmesi.

Rituksimab kullanılmadıysa klinik cevaba göre kortikosteroidlerin azaltılması önerilir (66).

Relaps Tedavisi

Başlangıçta rituksimab ve sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda:

- Prednizonun 0. ay ile 4. ay arasında azaltılması sırasında relaps meydana gelirse, oral kortikosteroidlerin (relapsın şiddetine bağlı olarak) yeniden artırılması önerilir.
- 4. ay ile 6. ay arasında prednizonun azaltılması sırasında relaps meydana gelirse, ek bir 2 g rituksimab siklusu yapılması önerilir. Bu durumda, 6. ayda rituksimab idame infüzyonu yapılmayacaktır.
- Prednizon durdurulduktan sonra nüks meydana gelirse (6. ayda rituksimab idame infüzyonundan sonra): bu özel durumda literatürde kanıta dayalı çok az veri mevcuttur; bu nedenle pemfigus alanında bir uzman tarafından değerlendirme yapılması önerilir (66).

Başlangıçta rituksimab ile tedavi edilmeyen hastalarda:

- Kortikosteroidin azaltılması sırasında relaps meydana gelirse, rituksimab (iki hafta arayla 1 g) uygulanması önerilir.
- Rituksimab kontrendikasyonu olan hastalarda veya rituksimabın bulunmadığı durumda kortikosteroid dozunun yeniden artırılması ve azatioprin (1 ila 2,5 mg/kg/gün) veya mikofenolat mofetil (2 g/gün) veya mikofenolat sodyum eklenmesi önerilir (1.440 mg/gün) (66).

Hastalık Aktivitesinin Serolojik İzlemi

Tedavinin başlangıcında, 3 ay sonra ve duruma bağlı olarak her 3 ila 6 ayda bir veya relaps durumunda ELISA ile serum otoantikörlerinin (anti-Dsg-1 ve/veya Dsg-3 IgG) seviyesinin belirlenmesi önerilir. ELISA mevcut değilse, maymun özafagusu veya Dsg 1/3 eksprese eden hücrelerin kullanıldığı IIF kullanılabilir.

Genel olarak, Dsg-1'e ve daha düşük bir derecede Dsg-3'e karşı IgG otoantikörlerinin serum konsantrasyonları, pemfigusun klinik aktivitesi ile ilişkilidir ve bu nedenle tedavi düzenlemelerinde yardımcı olabilir (66).

Tedavinin Kesilmesi

- Tedavinin kesilmesi esas olarak Dsg ELISA ve/veya IIF mikroskopisi bulguları ile birlikte klinik semptomlara dayanır (125,46).
- Serumdaki negatif anti-Dsg antikörleri ile minimal tedavide (prednizolon veya ≤ 10 mg/gün eşdeğeri) tam remisyondaki hastalarda bir ACTH testi yapıldıktan sonra sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi düşünülebilir.
- Tedavide tam remisyon sağlandıktan 6-12 ay sonra kortikosteroid koruyucu adjuvanların kesilmesi önerilir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada 2014 Ocak-2020 Aralık tarihleri arasında; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Büllü Hastalıklar polikliniğinde takip edilen PV tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. Hasta Tanımı

Çalışmaya dahil edilen hastalar aşağıdaki dahil etme kriterlerini karşılamıştır:

- Klinik olarak PV düşündürecek mukozal erozyonları, deride gevşek vezikül, bül ve erode alanları olan, histopatolojik olarak akantolizin izlendiği, DIF'te intersellüler aralıkta balık ağı şeklinde IgG±C3 birikimi ve/veya anti-Dsg-1 ELISA ve anti-Dsg-3 antikor pozitifliği saptanan hastalar.
- Takip süresi boyunca çeşitli zamanlarda klinik değerlendirmelerle birlikte seri anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 antikor değerleri

Gerekli verilere ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Toplam 102 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. ELISA Testi

Hasta serumları anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 için için üretici firmanın (EUROIMMUN, Lübeck, Almanya) önerileri doğrultusunda mikrokuyu ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Örnekler 1/101 oranında seyreltilmiştir. Prosedür sonunda absorbans değerleri, 620 nm ve 650 nm arası dalga boyu referans olarak kullanılarak 450 nm dalga boyunda elde edilmiştir. EUROIMMUN tarafından önerilen normal aralığın üst sınırı hem anti-Dsg-1 hem de anti-Dsg-3 için 20 RU/ml'dir. EUROIMMUN, sonuçların şu şekilde yorumlanmasını önerir:

<20 RU/ml: negatif,

≥ 20 RU/ml: pozitif.

3.3. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik bilgileri, PV tipi (mukozal PV, mukokutanöz PV, kutanöz PV), hastalık tanı yaşı, hastalık süresi (çalışmaya kadar), başlangıç PDAI, çalışmadan önce alınan tedaviler, çalışma sırasındaki tedaviler, başlangıç tedavisinden sonra remisyona ulaşma durumu, remisyona ulaşma süreleri, vakaların rituksimab kullanım özellikleri, vakaların başlangıç, remisyon ve relaps anlarındaki anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 düzeyleri, relaps yaşama durumu, relaps tipi, relaps sayısı, relapsa kadar geçen zaman ile ilgili veriler hasta kayıtlarından alınmıştır.

3.4. Çalışma Planı

Yeni tanı veya relaps yaşayan PV hastaları çalışmaya alındı. Anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 değerleri takipler sırasında üçer aylık periyotlarla kaydedildi. Tedavi başlangıcından önceki anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalama değerleri, 6. ayda tam remisyon sırasındaki değerler ile karşılaştırıldı. 6. ayda tam remisyona giren hastaların remisyon dönemi ile relaps sırasındaki anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalama değerleri karşılaştırıldı. Son olarak relapstan 3 ay önceki anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalama değerleri ile ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi gerçekleştirildi.

Takipler sırasında hiç relaps yaşamayan hastalar ile 12 ay içinde, 12-24 aylar arasında ve 24 aydan sonra relaps yaşayan hastalar kaydedildi. Dört grup; yaş, cinsiyet, hastalık tanı yaşı, PV tipi, hastalık süresi, başlangıç PDAI, rituksimab indüksiyon alma durumu, başlangıç ve üçüncü ay anti-Dsg-1 antikoru ve anti-Dsg-3 antikoru ortalamalarına göre karşılaştırıldı.

3.5. Tanımlar

Uluslararası Pemfigus Komitesi'nin 2008'de yayınladığı konsensusta belirlenen tanımlar çalışmamızda kullanıldı (78).

Minimal tedavi altında tam remisyon: Minimal tedavi alan hastada yeni veya yerleşik lezyonların olmaması.

Tedavisiz tam remisyon: Hasta en az 2 aydır herhangi bir sistemik tedavi almamışken yeni ve/veya yerleşik lezyonların olmaması.

Minimal tedavi: En az 2 ay süreyle 10 mg/gün veya daha az dozda prednizolon (veya eşdeğeri) ve/veya minimal adjuvan tedavi.

Relaps (rekürrens): Hastalık aktivitesinin kontrolü sağlanmış bir hastada ayda üç veya daha fazla, bir hafta içinde kendiliğinden gerilemeyen yeni lezyon çıkışı veya var olan lezyonların ilerlemesi.

3.6. İstatistik

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri sayı, yüzde, ortalama, medyan ve standart sapma gibi betimleyici istatistiksel analizlerle değerlendirildi. Relaps durumuna göre dört gruba ayrılan vakalar arasında yaş, hastalık tanı yaşı, hastalık süresi gibi sayısal veriler Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırıldı. Buna ek olarak bu dört grup arasında cinsiyet, PV fenotipi ve ilaç kullanımı ile bağlantılı oransal veriler Ki-Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Tedavi başlangıcı ile ilk altı ayda remisyona giren vakalar arasında ortalama anti-Dsg antikor değerlerinin değişimi Wilcoxon Testi ile incelendi. İlk altı ayda remisyona giren vakaların anti-Dsg antikor skorlarının relaps süresine kadar değişimi Wilcoxon Testi ile incelendi. Araştırmada relaps durumuna göre anti-Dsg-3 antikoru için uygun kesme puanı ROC analizi ile belirlendi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Analizlerin yapılmasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

2014 Ocak-2020 Aralık tarihleri arasında; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Büllü Hastalıklar polikliniğinde takip edilen dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan PV tanılı 102 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar ortalama $42,97 \pm 17,43$ ay (Min.=12-Maks. =75) boyunca takip edilmiştir.

Çizelge 4.1. Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri

	n	%
Erkek	41	40,2
Kadın	61	59,8
PV	102	100,0
Yeni Tanı	50	49,0
Relaps	52	51,0
Mukozal PV	41	40,2
Mukokutanöz PV	57	55,8
Kutanöz PV	4	3,9
	Ort.±SS.	Min-Maks.
Hastalık Tanı Yaşı	$45,27 \pm 12,71$	12,00-75,00
Hastalık Süresi (Çalışmaya kadar, Ay)	$26,12 \pm 31,74$	0,00-168,00
Başlangıç PDAI	$25,1 \pm 12,09$	5,00-52,00

Ort.=Ortalama, SS. =Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks. =Maksimum

Araştırmada değerlendirilen vakaların 61'i (%59,8) kadın, 41'i erkekti (%40,2). Vakaların ortalama tanı yaşı $45,27 \pm 12,71$ (Min.=12,00-Maks. =75,00), çalışmaya kadar alınan hastalık süre ortalamalarının $26,12 \pm 31,74$ ay (Min.=0,00 Maks. =168,00) ve başlangıç PDAI ortalamalarının $25,1 \pm 12,09$ (Min.=5,00-Maks. =52,00) olduğu bulundu. Vakaları başlangıç PDAI ortalamalarına göre

değerlendirdiğimizde; 24'ü hafif şiddetli PV, 68'i orta şiddetli, 10'u şiddetli PV olarak tespit edildi.

Vakaların, 50'si (%49,0) yeni tanı PV iken; 52'si daha önce tanı almış relaps olan PV hastalarıydı. Vakaların 41'inde (%40,2) mukozal PV, 57'sinde (%55,8) mukokutanöz PV, 4'ünde (%3,9) ise kutanöz PV mevcuttu (**Çizelge 4.1.**).

4.2. Vakaların Tedavi Özellikleri

Çizelge 4.2. Araştırmada değerlendirilen vakaların tedavi özellikleri

		n	%
Daha önce sistemik steroid kullanıldı mı?	Hayır	50	49,0
	Evet	52	51,0
Daha önce azatioprin kullanıldı mı?	Hayır	73	71,6
	Evet	29	28,4
Daha önce mikofenolat mofetil kullanıldı mı?	Hayır	100	98,0
	Evet	2	2,0
Daha önce IVIG kullanıldı mı?	Hayır	100	98,0
	Evet	2	2,0
Daha önce rituksimab indüksiyon kullanıldı mı? (Çalışma öncesi)	Hayır	97	95,1
	Evet	5	4,9
Ritüksimab indüksiyon kullanıldı mı?	Hayır	44	56,9
	Evet	58	43,1
Daha önce rituksimab 1. idame kullanıldı mı?	Hayır	98	96,1
	Evet (500 mg)	4	3,9
Daha önce plazmaferoz yapıldı mı?	Hayır	101	99,0
	Evet	1	1,0
Daha önce metotreksat kullanıldı mı?	Hayır	101	99,0
	Evet	1	1,0
Mevcut Tedavi	Ritüksimab 2. idame	2	2,0
	Sistemik steroid	93	91,1
	Sistemik steroid+azatioprin	6	5,9
	Sistemik steroid+mikofenolat mofetil	1	1,0

Vakaların çalışma öncesi tedavi verileri değerlendirildiğinde 52'sinin (%51,0), relaps PV hastalarının tamamının daha önce sistemik steroid kullandığı, 29'unun (%28,4) azatioprin kullandığı, 2'sinin (%2,0) mikofenolat

mofetil kullandığı, 2'sinin (%2,0) IVIG kullandığı, 5'inin (%4,9) rituksimab indüksiyon kullandığı, 4'ünün (%3,9) rituksimab 1. idame kullandığı, 1'ine (%1,0) plazmaferez yapıldığı ve 1'inin (%1,0) metotreksat kullandığı bulundu.

Vakaların mevcut tedavileri değerlendirildiğinde 2'sinin (%2,0) rituksimab 2. idame, 93'ünün (%91,1) sistemik steroid, 6'sının (%5,9) sistemik steroid+azatioprin ve 1'inin (%1,0) sistemik steroid+mikofenolat mofetil kullandığı değerlendirildi (**Çizelge 4.2.**).

4.3.Vakaların Rituksimab Kullanım Özellikleri

Araştırmada değerlendirilen vakaların çalışma tarihinden itibaren 53'ünün (%52,0) rituksimab indüksiyon ve 35'inin (%34,3) rituksimab 1. idame tedavisi aldığı bulundu. Rituksimab birinci idame dozu alan vakaların 23'ünün (%65,7) 1000 mg ve 12'sinin (%34,3) 500 mg tedavi aldığı bulundu. Vakaların 25'inin (%24,5) rituksimab 2. idame tedavisi aldığı bulundu. Rituksimab ikinci idame dozu alan vakaların 17'sinin (%68,0) 1 mg ve 8'inin (%32,0) 500 mg tedavi aldığı bulundu. Vakaların 16'sının (%15,7) rituksimab 3. idame tedavisi aldığı bulundu. Rituksimab üçüncü idame dozu alan vakaların 13'ünün (%81,2) 1 mg ve 3'ünün (%18,8) 500 mg tedavi aldığı bulundu. Vakaların 7'sinin (%6,7) rituksimab 4. idame tedavisi aldığı bulundu. Rituksimab dördüncü idame dozu alan vakaların 6'sının (%84,7) 1 mg ve 1'inin (%15,3) 500 mg tedavi aldığı bulundu. Buna ek olarak araştırmada 3 (%2,9) vakanın rituksimab 5. idame tedavisi, 1 (%1,0) vakanın rituksimab 6. idame tedavisi ve 1 (%1,0) vakanın rituksimab 7. idame tedavisi aldığı değerlendirildi (**Çizelge 4.3.**).

Çizelge 4.3. Araştırmada değerlendirilen vakaların rituksimab kullanım özellikleri

		N (%)	Ort.	Med.	Min.	Maks.
Ritüksimab indüksiyon (kaçıncı ay)		53 (52,0)	10,26	3,00	0,00	47,00
Ritüksimab 1. idame (kaçıncı ay)		35 (34,3)	21,26	17,00	1,00	57,00
<i>Ritüksimab 1. idame dozu</i>	<i>1 g</i>	23 (65,7)				
	<i>500 mg</i>	12 (34,3)				
Ritüksimab 2. idame (kaçıncı ay)		25 (24,5)	24,24	27,00	0,00	52,00
<i>Ritüksimab 2. idame dozu</i>	<i>1 g</i>	17 (68,0)				
	<i>500 mg</i>	8 (32,0)				
Ritüksimab 3. idame (kaçıncı ay)		16 (15,7)	34,0	38,5	10,0	59,0
<i>Ritüksimab 3. idame dozu</i>	<i>1 g</i>	13 (81,2)				
	<i>500 mg</i>	3 (18,8)				
Ritüksimab 4. idame (kaçıncı ay)		7 (6,7)	38,00	45,00	23,00	54,00
<i>Ritüksimab 4. idame dozu</i>	<i>1 g</i>	6 (84,7)				
	<i>500 mg</i>	1 (15,3)				
Ritüksimab 5. idame (kaçıncı ay)		3 (2,9)	48,00	48,00	36,00	60,00
<i>Ritüksimab 5. idame dozu</i>	<i>1 g</i>	3 (100,0)				
Ritüksimab 6. idame (kaçıncı ay)		1 (1,0)	43,00	-	-	-
<i>Ritüksimab 6. idame dozu</i>	<i>1 g</i>	1 (100,0)				
Ritüksimab 7. idame (kaçıncı ay)		1 (1,0)	58,00	-	-	-
<i>Ritüksimab 7. idame dozu</i>	<i>1 g</i>	1 (100,0)				

Ort.=Ortalama, Med. =Medyan, Min.=Minimum, Maks. =Maksimum

4.4. Başlangıç PV Fenotiplerinde Anti-dsg Antikorları

Araştırmada mukozal PV’li hastaların başlangıç ortalama anti-Dsg-1 değeri 7,20 (negatif) iken ortalama anti-Dsg-3 değeri 205’ti. Mukokutanöz PV’li hastaların başlangıç ortalama anti-Dsg-1 değeri 117,65 iken ortalama anti-Dsg-3 değeri 213’tü. Kutanöz PV’li hastaların başlangıç ortalama anti-

Dsg-1 değeri 166 iken ortalama anti-Dsg-3 değeri 62 olduğu görüldü (**Çizelge 4.4.**).

Çizelge 4.4. Başlangıç PV fenotiplerinde anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 değerleri

PV Tipi	Anti-dsg-1		Anti-dsg-3	
	Ort.	Med.	Ort.	Med.
Mukozal PV	7,20	,00	205,73	200,00
Mukokutanöz PV	117,65	117,0	213,42	200,0
Kutanöz PV	166,5	200	62	36,5

Ort.=Ortalama, Med. =Medyan.

Araştırmada mukozal PV’li hastaların 35’inin başlangıçta anti-Dsg-1 antikorları negatifken, anti-Dsg-3 antikorları pozitif, 6 hastanın ise hem anti-Dsg-1 hem anti-Dsg-3 antikoru pozitif. Mukokutanöz PV’li 46 hastanın hem anti-Dsg-1 hem anti-Dsg-3 antikoru pozitifken, 8 hastanın anti-Dsg-1 antikoru negatifken anti-Dsg-3 antikoru pozitif, 2 hastanın anti-Dsg-1 antikoru pozitifken anti-Dsg-3 antikoru negatif, 1 hastanın ise hem anti-Dsg-1 hem anti-Dsg-3 antikoru negatif. Kutanöz PV’li hastaların 3’ü hem anti-Dsg-1 hem anti-Dsg-3 pozitifken birisi sadece anti-Dsg-1 pozitif (**Çizelge 4.5.**).

Çizelge 4.5. Başlangıç PV fenotiplerinde anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 oranları

PV Tipi	Anti-Dsg-1 ve Anti-Dsg-3	Anti-Dsg-1	Anti-Dsg-3
Mukozal PV n:41	6 (%14,6)	0	35 (%85,4)
Mukokutanöz PV n:57	46 (%80,7)	2 (%3,5)	8 (%14)
Kutanöz PV n:4	3 (%75)	1 (%25)	

4.5. Anti-dsg Antikor Değişimleri

Araştırmada anti-Dsg ölçümleri geriye dönük olarak tarandığında 200 üzeri değeri olan bazı vakaların tam değer skorları kit özellikleri nedeniyle ölçülememiştir. Bu araştırmada tam değer olarak ölçülebilen vakaların anti-Dsg ortalamaları ayrıntılı olarak **Çizelge 4.6.**'te sunulmuştur. Araştırmada değerlendirilen vakaların başlangıç anti-Dsg-1 ortalamalarının 46,34 (n=85, Med.=0,00) ve başlangıç anti-dsg-3 ortalamalarının 108,32 (n=34, Med.=106,00) olduğu, üçüncü ay anti-dsg-1 ortalamalarının 16,14 (n=91, Med.=0,00) ve üçüncü ay anti-dsg-3 ortalamalarının 57,29 (n=78, Med.=40,50) olduğu, altıncı ay anti-dsg-1 ortalamalarının 9,71 (n=90, Med.=0,00) ve altıncı ay anti-dsg-3 ortalamalarının 39,84 (n=78, Med.=0,00) olduğu, 12. ay anti-dsg-1 ortalamalarının 8,92 (n=90, Med.=0,00) ve 12. ay anti-dsg-3 ortalamalarının 57,04 (n=72, Med.=10,00) olduğu, 24. ay anti-dsg-1 ortalamalarının 12,38 (n=61, Med.=0,00) ve 24. ay anti-dsg-3 ortalamalarının 52,52 (n=56, Med.=23,00) olduğu bulundu.

Araştırmada değerlendirilen vakaların 48. ay anti-dsg-1 ortalamalarının 5,93 (n=40, Med. =0,00) ve 48. ay anti-dsg-3 ortalamalarının 37,10 (n=41, Med. =0,00) olduğu, 60. ay anti-dsg-1 ortalamalarının 6,00 (n=27, Med. =0,00) ve 60. ay anti-dsg-3 ortalamalarının 30,17 (n=23, Med. =0,00) olduğu saptandı.

Çizelge 4.6. Araştırmada değerlendirilen vakaların kontrol aylarına göre anti-dsg değişimleri

	>200		Ölçülebilenlerin özellikleri		
	n	%	n	Ort.	Med.
Başlangıç Anti-dsg-1	16	15,7	85	46,34	,00
Başlangıç Anti-dsg-3	67	65,7	34	108,32	106,00
3. Ay Anti-dsg-1	1	1,0	91	16,14	,00
3. Ay Anti-dsg-3	13	12,7	78	57,29	40,50
6. Ay Anti-dsg-1	1	1,0	90	9,71	,00
6. Ay Anti-dsg-3	13	12,7	77	39,84	,00
9. Ay Anti-dsg-1			90	7,13	,00
09. Ay Anti-dsg-3	18	17,6	72	43,56	,00
12. Ay Anti-dsg-1			90	8,92	,00
12. Ay Anti-dsg-3	18	17,6	72	57,04	10,00
15. Ay Anti-dsg-1	2	2,0	73	12,38	,00
15. Ay Anti-dsg-3	19	18,6	56	52,52	23,00
18. Ay Anti-dsg-1	2	2,0	71	10,21	,00
18. Ay Anti-dsg-3	10	9,8	63	43,81	,00

21. Ay Anti-dsg-1			70	12,23	,00
21. Ay Anti-dsg-3	13	12,7	57	45,81	36,00
24. Ay Anti-dsg-1	2	2,0	61	11,13	,00
24. Ay Anti-dsg-3	6	5,9	56	56,71	32,50
27. Ay Anti-dsg-1	1	1,0	65	18,28	,00
27. Ay Anti-dsg-3	14	13,7	50	50,62	33,00
30. Ay Anti-dsg-1	1	1,0	54	15,20	,00
30. Ay Anti-dsg-3	9	8,8	45	39,84	,00
33. Ay Anti-dsg-1	2	2,0	50	8,92	,00
33. Ay Anti-dsg-3	9	8,8	43	51,95	,00
36. Ay Anti-dsg-1	1	1,0	47	12,11	,00
36. Ay Anti-dsg-3	5	4,9	44	41,66	,00
39. Ay Anti-dsg-1	1	1,0	50	7,52	,00
39. Ay Anti-dsg-3	4	3,9	47	34,62	,00
42. Ay Anti-dsg-1			43	6,98	,00
42. Ay Anti-dsg-3	5	4,9	35	40,60	,00
45. Ay Anti-dsg-1	1	1,0	42	8,69	,00
45. Ay Anti-dsg-3	4	3,9	39	36,31	,00
48. Ay Anti-dsg-1	1	3,0	40	5,93	,00
48. Ay Anti-dsg-3	2	2,0	41	37,10	,00
51. Ay Anti-dsg-1			29	12,62	,00
51. Ay Anti-dsg-3	1	1,0	27	39,33	,00
54. Ay Anti-dsg-1	1	1,0	30	9,77	,00
54. Ay Anti-dsg-3	1	1,0	30	27,33	,00
57. Ay Anti-dsg-1	1	1,0	20	6,20	,00
57. Ay Anti-dsg-3	1	1,0	20	42,75	,00
60. Ay Anti-dsg-1			27	6,00	,00
60. Ay Anti-dsg-3	3	2,9	24	30,17	,00
63. Ay Anti-dsg-1			9	,00	,00
63. Ay Anti-dsg-3	1	1,0	8	6,38	,00
66. Ay Anti-dsg-1			10	19,50	,00
66. Ay Anti-dsg-3	2	2,0	8	33,38	,00
69. Ay Anti-dsg-1			6	,00	,00
69. Ay Anti-dsg-3	1	1,0	5	7,80	,00
72. Ay Anti-dsg-1			3	,00	,00
72. Ay Anti-dsg-3			2	-	-
75. Ay Anti-dsg-1			1	-	-
75. Ay Anti-dsg-3			1	-	-

Ort.=Ortalama, Med. =Medyan

4.6. Remisyona Ulaşma Süresi

Çizelge 4.7. Araştırmada değerlendirilen vakaların minimal tedavide tam remisyona ulaşma süreleri (ay)

	n	Ort.±SS	Min.-Maks.
Minimal Ted Tam Remisyon	100	5,24±2,19	2,00-15,00

Ort.=Ortalama, SS. =Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks. =Maksimum

Araştırmada değerlendirilen vakaların minimal tedavide remisyona ulaşma süresi ortalamalarının 5,24±2,19 ay (Min.=2,00-Maks. =15,00) olduğu bulundu (Çizelge 4.7.).

Ritüksimabla tedavi edilen steroid kullanmayan 2 vakanın tedavisiz tam remisyona 3. ay ve 7. ayda girdiği bulundu.

4.7. Remisyona Giren Vakalar

Araştırmada değerlendirilen vakaların 89'unun (%87,3) altıncı ayda minimal tedavide tam remisyona ulaştığı değerlendirildi (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. Altıncı Ayda Remisyona Ulaşma Durumu

	n	%
Evet	89	87,3
Hayır	13	12,7

Başlangıç anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalamaları, sırasıyla 71,8 ve 176,84 iken ilk altı ayda remisyona giren vakalarda remisyon dönemi anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalamalarının sırasıyla 6,86 ve 53,37 olduğu görüldü. Wilcoxon Testine göre başlangıç anti-dsg-1 ($p<0,001$) ve anti-dsg-3 ($p<0,001$) ortalamalarının remisyon döneminde istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı bulundu (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. İlk altı ayda remisyona giren vakalarda anti-dsg değişimi

		Ort.	Median	P
Anti-dsg-1	Başlangıç	71,83	28,00	<0,001
	Remisyon	6,86	,00	
Anti-dsg-3	Başlangıç	176,84	200,00	<0,001
	Remisyon	53,37	25,00	

Ort.=Ortalama, Med. =Medyan, Wilcoxon Testi

Hastaların remisyonda ölçülen anti-Dsg-1 değeri bir hasta hariç negatifleşirken, klinik olarak remisyonda olmasına rağmen 39 hastada anti-Dsg-3 pozitifliği görülmüştür. Bu hastaların 11'inde değerler 100'ün

üzerindeydi. Anti-Dsg-3 pozitifliği görülen hastaların 10'unda relaps kriterlerini karşılamayan geçici oral lezyonlar gözlemlendi.

4.8. Vakaların Relaps Özellikleri

Araştırmada değerlendirilen vakaların 73'ünde (%71,6) relaps olduğu, 29 hastanın (%28,4) takiplerde remisyonda kaldığı görüldü. Bir kez relaps olan vaka sayısının 42 (%41,2), iki kez relaps olan vaka sayısının 20 (%19,6), üç kez relaps olan vaka sayısının 8 (%7,8), dört kez relaps olan vaka sayısının 2 (%2,00) ve beş kez relaps olan vaka sayısının 1 (%1,0) olduğu bulundu. Vakaların 13'ünün (%12,7) 12. aydan önce, 35'inin (%34,3) 12-24 ay aralığında ve 25'inin (%24,5) 24 ay üzeri sürede relaps yaşadığı değerlendirildi (Çizelge 4.10.).

Başlangıç remisyonundan ilk relapsa kadar geçen ortalama sürenin $16,33 \pm 12,87$ ay (Min.=1-Maks. =56) olduğu görüldü.

Çizelge 4.10. Araştırmada değerlendirilen vakaların relaps özellikleri

	n	%
Relaps olan vaka sayısı	73	71,6
1 relaps	42	41,2
2 relaps	20	19,6
3 relaps	8	7,8
4 relaps	2	2,0
5 relaps	1	1,0
12 aydan önce relaps	13	12,7
12-24 ay arası relaps	35	34,3
24 aydan sonra relaps	25	24,5

4.8.1. Mukozal Relaps Sırasında Anti-Dsg Antikor Değişimleri

Remisyonda (6. ayda) ölçülen anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalamaları, sırasıyla 6,86 ve 53,37 iken mukozal relaps sırasında bakılan anti-Dsg-1 ve anti-

Dsg-3 ortalamaları sırasıyla 6,6 ve 221,9'du. Wilcoxon Testine göre ilk altı ayda remisyona giren vakalarda; mukozal relaps dönemindeki anti-dsg-3 ortalamalarının remisyon dönemi anti-dsg-3 ortalamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede arttığı ($p<0,001$) bulundu (**Çizelge 4.11.**).

Çizelge 4.11. İlk altı ayda remisyona giren vakalarda Anti-dsg skorlarının mukozal relaps süresine kadar değişimi

		Ort.	Median	P
Anti-dsg-1	Remisyon	6,86	,00	0,068
	Mukozal Relaps	6,60	,00	
Anti-dsg-3	Remisyon	53,37	25,00	<0,001
	Mukozal Relaps	221,91	199,00	

Ort.=Ortalama, Med. =Medyan, Wilcoxon Testi

4.8.2 Mukokutanöz Relaps Sırasında Anti-Dsg Antikor Değişimleri

Çizelge 4.12. İlk altı ayda remisyona giren vakalarda anti-dsg skorlarının mukokutanöz relaps süresine kadar değişimi

		Ort.	Median	P
Anti-dsg-1	Remisyon	6,86	,00	0,001
	Mukokutanöz Relaps	103,62	95,00	
Anti-dsg-3	Remisyon	53,37	25,00	0,001
	Mukokutanöz Relaps	238,90	200,00	

Ort.=Ortalama, Med. =Medyan, Wilcoxon Testi

Remisyonunda (6. ayda) ölçülen anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalamaları, sırasıyla 6,86 ve 53,37 iken mukokutanöz relaps sırasında bakılan anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalamaları sırasıyla 103,6 ve 238,9'du. Wilcoxon Testine göre ilk altı ayda remisyona giren vakalarda; mukokutanöz relaps dönemindeki anti-dsg-1 ($p=0,001$) ve anti-dsg-3 ($p=0,001$) ortalamalarının remisyon dönemi anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 ortalamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede arttığı bulundu (**Çizelge 4.12.**).

4.8.3.Kutanöz Relaps Sırasında Anti-Dsg Antikor Değişimleri

Remisyonda (6. ayda) ölçülen anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalamaları, sırasıyla 6,86 ve 53,37 iken kutanöz relaps sırasında bakılan anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalamaları sırasıyla 248,64 ve 65,0'dı. Wilcoxon Testine göre ilk altı ayda remisyona giren vakalarda; kutanöz relaps dönemindeki anti-dsg-1 ortalamalarının remisyon dönemi anti-dsg-1 ortalamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede arttığı bulundu ($p=0,005$), buna karşılık anti-Dsg-3 değerinde de hafif bir artış olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,176$). (Çizelge 4.13.).

Çizelge 4.13. İlk altı ayda remisyona giren vakalarda Anti-dsg skorlarının kutanöz relaps süresine kadar değişimi

		Ort.	Median	P
Anti-dsg-1	Remisyon	6,86	,00	0,005
	Kutanöz Relaps	248,64	150,50	
Anti-dsg-3	Remisyon	53,37	25,00	0,176
	Kutanöz Relaps	65,00	55,00	

Ort.=Ortalama, Med. =Medyan, Wilcoxon Testi

4.9. Relaps Durumuna Göre Klinik ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması

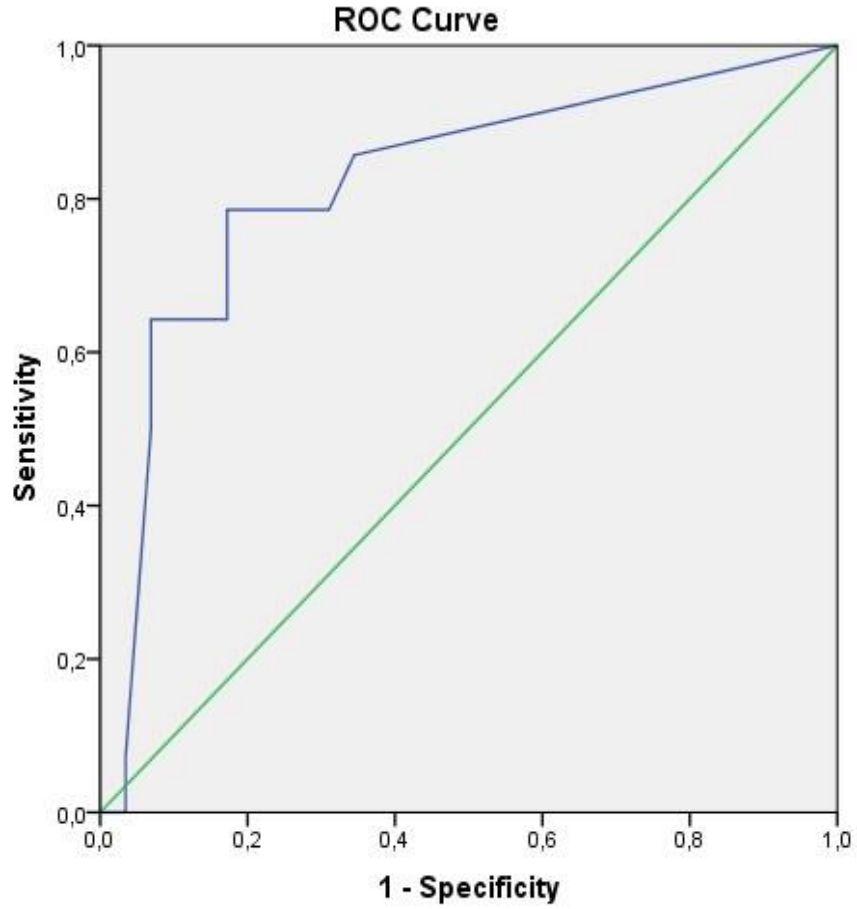
Kruskal Wallis H testinde relaps durumuna göre dört grubu ayrılan vakalar arasında relaps sıklığı açısından, yaş ($p=0,950$), hastalık tanı yaşı ($p=0,999$), hastalık süresi ($p=0,089$), başlangıç PDAI ($p=0,395$), başlangıç anti-Dsg-1 ($p=0,149$) ve başlangıç anti-Dsg-3 ($p=0,739$), üçüncü ay anti-Dsg-1 ($p=0,827$) ve üçüncü ay anti-Dsg-3 ($p=0,261$), takip edilen ay ($p=0,012$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu. Ki-Kare Analizlerine göre ise cinsiyet ($p=0,082$), PV tipi, rituksimab alma durumu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Çizelge 4.14.).

Çizelge 4.14. Relaps durumuna göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

				12 ay önce		12-24 ay		24 ay üzeri		
		Ort./n	Med. /%	Ort./n	Med. /%	Ort./n	Med. /%	Ort./n	Med. /%	p
Yaş		53,00	54,00	52,92	48,00	51,77	50,00	53,52	52,00	0,950 ^a
Hastalık Tanı Yaşı		45,59	44,00	44,15	44,00	45,17	44,00	45,64	45,00	0,999 ^a
Hastalık Süresi		35,28	25,00	23,69	12,00	14,63	6,00	32,84	11,00	0,089 ^a
Başlangıç PDAI		22,45	20,00	23,38	22,00	26,83	25,00	26,60	26,00	0,395 ^a
Cinsiyet	Erkek	13	44,8	1	7,7	15	42,9	12	48,0	0,082 ^b
	Kadın	16	55,2	12	92,3	20	57,1	13	52,0	
Yeni Tanı	Evet	11	37,9	6	46,2	21	60,0	12	48,0	0,366 ^b
	Hay	18	62,1	7	53,8	14	40,0	13	52,0	
Relaps	Evet	18	62,1	7	53,8	14	40,0	13	52,0	0,366 ^b
	Hay	11	37,9	6	46,2	21	60,0	12	48,0	
Mukozal PV	Evet	13	44,8	7	53,8	13	37,1	8	32,0	0,522 ^b
	Hay	16	55,2	6	46,2	22	62,9	17	68,0	
Mukokutanöz PV	Evet	15	51,7	6	46,2	21	60,0	15	60,0	0,773 ^b
	Hay	14	48,3	7	53,8	14	40,0	10	40,0	
Kutanöz PV	Evet	1	3,4	0	0,0	1	2,9	2	8,0	0,737 ^b
	Hay	28	96,6	13	100,0	34	97,1	23	92,0	
Ritüksimab indüksiyon alanlar	Evet	12	41,4	4	30,8	8	22,9	9	36,0	0,442 ^b
	Hay	17	58,6	9	69,2	27	77,1	16	64,0	
Başlangıç Anti DSG 1	≤200	27	93,1	12	92,3	28	80,0	18	72,0	0,149 ^b
	>200	2	6,9	1	7,7	7	20,0	7	28,0	
Başlangıç Anti DSG 3	≤200	15	51,7	3	23,1	8	22,9	8	32,0	0,088 ^b
	>200	14	48,3	10	76,9	27	77,1	17	68,0	
3. ay Anti DSG 1	≤200	28	100,0	12	100,0	29	93,5	21	100,0	0,497 ^b
	>200	0	0,0	0	0,0	2	6,5	0	0,0	
3. ay Anti DSG 3	≤200	25	89,3	11	91,7	25	80,6	17	81,0	0,675 ^b
	>200	3	10,7	1	8,3	6	19,4	4	19,0	
Başlangıç Anti DSG 1		70,61	37,50	35,83	,00	39,75	,00	52,61	32,00	0,513 ^a
Başlangıç Anti DSG 3		125,87	142,00	296,75	93,50	312,67	114,50	180,11	161,00	0,927 ^a
3. ay Anti DSG 1		13,75	,00	12,00	,00	17,30	,00	20,05	,00	0,827 ^a
3. ay Anti DSG 3		55,96	30,00	83,09	88,00	68,88	54,00	57,88	35,00	0,261 ^a
Takip edilen ay		38,39	30,00	41,08	45,00	40,20	45,00	52,80	57,00	0,012 ^a

Ort.=Ortalama, Med. =Medyan, a=Kruskal Wallis H testi, b=Ki-Kare Analizi.

Çizelge 4.15. Mukokutanöz relapstan 3 ay önceki Anti-dsg-3 için ROC analizi



AUC=0,82 (GA:0,68-0,97), $p=0,001$, Cutt Off=57,50, Sensitivity=0,79, Specificity=0,83

ROC eğrisinin altında kalan alanın 0,82 ($p=0,018$, GA:0,54-0,80) olduğu, anti-Dsg-3 kesme puanı 57,50 alındığında duyarlılık değerinin 0,79 ve özgüllük değerinin 0,83 olduğu bulundu. Pozitif prediktif değer %70,59 iken negatif prediktif değer %92,31 olduğu hesaplandı (Çizelge 4.15.).

5.TARTIŞMA

ELISA ile saptanan dsg 1 ve dsg 3'e karşı gelişen antikorların PV hastalarının takibindeki değerini belirlemek amacıyla oldukça geniş bir seri ile uzun dönem takip sonuçlarını irdelediğimiz çalışmamız, anti-Dsg ELISA antikorlarının hastaların tedavi takibinde ve hastalık aktivasyonun belirlenmesinde etkili bir araç olabileceğini desteklemektedir.

Pemfigus, desmozomal proteinleri hedef alan, epidermiste keratinositlerin birbirinden ayrılmasını tanımlayan histopatolojik bir terim olan akantolizin eşlik ettiği, deri ve mukozalarda ayrışma ile sonuçlanan kronik bir otoimmün büllü hastalık grubudur. Pemfigusta desmozomal proteinlere karşı gelişen otoantikorlar IgG izoformundandır ve esas olarak dsg 1 ve dsg 3'e karşı yönlendirilmiştir. Desmozomlar, komşu keratinositleri birbirine bağlayan adezyon yapılarıdır ve deri dahil çeşitli dokuların bütünlüğü için gereklidir (1).

ELISA değerleri ile hastalık aktivitesi arasındaki korelasyon çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve ELISA değerlerinin hastalığın aktivitesi ile ilişkili olma eğiliminde olduğu öne sürülmüştür (5,7,46,82,126). Bununla birlikte İtalya'dan bildirilen bir çalışmada; klinik remisyonun her zaman serolojik remisyon anlamına gelmediği; bir başka çalışmada ise ELISA ile serolojik aktiviteyi izlemenin, hastalığın klinik fenotipi, hastalık şiddeti ve tedaviye yanıtı izlemek için dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir (127,128).

Araştırmamızda değerlendirilen vakaların 61'i (%59,8) kadın, 41'i erkekti (%40,2). Kadın/erkek oranı 1.48:1 olarak bulunmuştur. Literatürde çalışmamızla benzer olarak, pemfigus kadınlarda daha sık bildirilmiştir. Çalışmalarda Fransa'da 1.2 (15), İtalya'da 1.6 (129), Bulgaristan'da 1.2 (130), Almanya'da 1.3 (13) kadın/erkek oranı görülmüştür.

Çalışmamızda vakaların ortalama tanı yaşı 45 olarak bulunmuş olup literatürde bildirilen diğer çalışmalarla benzer özelliktedir. Ülkemizden Uzun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ortalama tanı yaşı 43 olarak bulunmuştur

(3). İran'da 42 (131), Suudi Arabistan'da 43 (25), Fransa'da 52 (15) tanı yaşıları bildirilmiştir.

Çalışmamızda hastalarımızın tamamı PV tanılıydı. Vakaların 41'i (%40,2) mukozal tipte iken, 57'si (%55,8) mukokutanöz tipteydi, 4'ü (%3,9) ise kutanöz tipteyti. Yoshida ve arkadaşları kutanöz PV'yi ilk kez anti-Dsg-3'e kıyasla daha yüksek anti-Dsg-1 titresi olan 4 hastadan oluşan bir seride tanımlamıştır (132). Uzun ve arkadaşlarının çalışmasında kutanöz PV sıklığı %4,9 bulunmuştur (3). Geisari ve arkadaşlarının 560 hastadan oluşan çalışmasında ise kutanöz PV sıklığı %5,3 bulundu (133). İran'dan bir çalışmada mukokutanöz PV oranı %71,1, mukozal PV oranı %18,8, kutanöz PV oranı ise %10,2 olarak bildirilmiştir (134).

Çalışmamızda yeni tanı PV hasta sayısı 50 iken; daha önce tanı almış, çalışmanın başlangıcında relaps durumunda olan hastaların sayısı 52 idi. Daha önce tanı alan hastaların tamamının çalışmanın başlangıcından önce sistemik steroid kullandığı, 29'unun (%28,4) azatioprin kullandığı, 2'sinin (%2,0) mikofenolat mofetil kullandığı, 2'sinin (%2,0) IVIG kullandığı, 5'inin (%4,9) rituksimab indüksiyon kullandığı, 4'ünün (%3,9) rituksimab 1. idame kullandığı, 1'ine (%1,0) plazmaferez yapıldığı ve 1'inin (%1,0) metotreksat kullandığı görüldü. Literatür, adjuvan tedaviler olsun veya olmasın, birinci basamak tedavi olarak kortikosteroidleri desteklemektedir (135,136). Tarihsel olarak, azatioprin ve mikofenolat mofetil birinci basamak kortikosteroid koruyucu adjuvan tedavilerdir (137). Çalışmamızda da hastaların çalışma öncesi tedavilerinde adjuvan immünoterapi olarak en sık azatioprin kullandığı görüldü.

Vakaların çalışmanın başlangıcındaki tedavileri değerlendirildiğinde 2'sinin (%2,0) rituksimab 2. idame, 93'ünün (%91,1) sistemik steroid, 6'sının (%5,9) sistemik steroid+azatioprin ve 1'inin (%1,0) sistemik steroid+mikofenolat mofetil kullandığı saptandı. Azatioprin ve mikofenolat mofetil hastaların bölümümüze başvurmadan önce kullandıkları tedavilerdi, takiplerde rituksimab dışı kortikosteroid koruyucu adjuvanlar kesildi.

Rituksimab uluslararası uzmanlar tavsiyesine göre ilk seçenek tedavi olmakla birlikte ülkemizde pemfigus tedavisi için hâlihazırda endikasyon dışı

kategorisinde olup ancak konvansiyonel tedavilere dirençli hastalarda kullanılabilir. Bölümümüzde, uzun süre sistemik steroid kullanılmasına rağmen remisyon sürdürülemedi ya da sistemik steroidlere bağlı ciddi yan etkiler gelişmiş dirençli PV hastalarımızda rituksimab kullanılmaktadır. Araştırmamızda hastalarımızın çalışma tarihinden itibaren 53'ünün (%52,0) rituksimab indüksiyon ve 35'inin (%34,3) rituksimab 1. idame tedavisi aldığı bulundu. Rituksimab birinci idame dozu alan vakaların 23'ünün (%65,7) 1000 mg ve 12'sinin (%34,3) 500 mg tedavi aldığı bulundu. Vakaların 25'inin (%24,5) rituksimab 2. idame tedavisi, vakaların 16'sının (%15,7) rituksimab 3. idame tedavisi, vakaların 7'sinin (%6,7) rituksimab 4. idame, 3 (%2,9) vakanın rituksimab 5. idame tedavisi, 1 (%1,0) vakanın rituksimab 6. idame tedavisi ve 1 (%1,0) vakanın rituksimab 7. idame tedavisi aldığı değerlendirildi.

Çalışmamızda değerlendirilen vakaların tamamı başlangıç tedavisinden sonra remisyona ulaştı. Hastaların minimal tedavide remisyona ulaşma süre ortalamalarının $5 \pm 2,19$ ay (Min.=2,00-Maks. =15,00) olduğu görüldü. Khaled ve arkadaşları, 47 kişilik pemfigus grubunda ortanca başlangıç remisyonuna ulaşma süresini 9 ay olarak bildirmiştir (138). Mimouni ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların %86'sında, ilk remisyon süresinin 1 yıldan az olduğu bildirildi (139).

Çalışmamızdaki başlangıçtaki anti-Dsg ELISA sonuçları, hastaların klinik fenotipi ile anti-Dsg-1 ve / veya anti-Dsg-3 arasındaki önceden bildirilen korelasyonu doğruladı (5, 140).

Anti-dsg ölçümlerini geriye dönük olarak taradığımızda 200 üzeri değeri olan bazı vakaların tam değer skorları kit özellikleri nedeniyle ölçülemedi. Vakaların başlangıç anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 ortalamalarının (sırasıyla 46,34 (n=85, Med. =0,00) ve 108,32 (n=34, Med. =106,00)); tedaviyle birlikte üçüncü ay (anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 için sırasıyla 16,14 (n=91, Med. =0,00) ve 57,29 (n=78, Med. =40,50)) ve altıncı ayda (anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 için sırasıyla 9,71 (n=90, Med. =0,00) ve 39,84 (n=78, Med. =0,00)) azaldığı görüldü. 12. ay anti-dsg-1 ortalamalarının 8,92 (n=90, Med. =0,00) ve anti-dsg-3 ortalamalarının 57,04 (n=72, Med. =10,00) olduğu bulundu. Uzun süreli

takiplerde 24. ay anti-dsg-1 ortalamalarının 12,38 (n=61, Med. =0,00) ve anti-dsg-3 ortalamalarının 52,52 (n=56, Med. =23,00); 48. ay anti-dsg-1 ortalamalarının 5,93 (n=40, Med. =0,00) ve anti-dsg-3 ortalamalarının 37,10 (n=41, Med. =0,00); 60. ay anti-dsg-1 ortalamalarının 6,00 (n=27, Med. =0,00) ve anti-dsg-3 ortalamalarının 30,17 (n=23, Med. =0,00) olduğu bulundu. Hastaların takiplerde anti-Dsg-1 değerlerinin çoğunlukla negatif seyrettiği, anti-Dsg-3 değerlerinin ise anti-Dsg-1 ortalamalarından daha yüksek seyrettiği görüldü. Literatürde çalışmamızla benzer olarak; Harman ve arkadaşları PV'li tedavi gören hastalarda anti-Dsg-1 düzeylerinin anti-Dsg-3 düzeylerine göre negatif hale gelme olasılığının daha yüksek olduğunu gösterdi (91). Benzer şekilde Daneshpazhooh ve arkadaşları, klinik remisyona giren anti-Dsg-1 antikorlarının daha sonra anti-Dsg-3 antikorlarının kaybolduğunu bildirdi (82). Naseer ve arkadaşlarının çalışmasında azalan anti-Dsg-1 seviyelerinin, lezyon morfolojisine bakılmaksızın aktif fazdan erken remisyona ilerlemeyi ve uzun süreli remisyona ulaşabileceği bildirildi (141).

Çalışmamızda vakaların 89'unun (%87,3) altıncı ayda remisyona ulaştığı görüldü. Remisyona giren vakaların başlangıç anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 ortalamalarının (sırasıyla 71,8 ve 176,8) 6. ay remisyondaki anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 ortalamalarına (sırasıyla 6,8 ve 53,3) göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı bulundu ($p<0,001$). Abasq ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim sonuçlarımıza benzer biçimde, ilk tedaviden sonra remisyona giren hastalardaki başlangıç anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalamaları remisyona döneminde istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalmış olarak bildirilmiştir (46). Yine Anand ve arkadaşlarının çalışmasında anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 ortalamalarının remisyonda başlangıca göre farklılığı anlamlı bulunurken, Kwon ve arkadaşlarının çalışmasında da aktif hastalık döneminde anti-dsg seviyeleri, remisyona döneme göre anlamlı olarak daha yüksekti (92,142).

Hastaların remisyonda ölçülen anti-Dsg-1 değeri bir hasta hariç negatifleşirken, klinik olarak remisyona olmasına rağmen 39 hastada anti-Dsg-3 pozitifliği görülmüştür. Benzer sonuçlar önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (46,92,141). Yüksek antikorların açıklaması olarak daha önce Warren ve arkadaşları tarafından PF'li hastalarda, aktif hastalığı olan hastalarda

patojenik IgG4'ten remisyondaki hastalarda patojenik olmayan IgG1'e geçiş sonucu görülebileceği bildirilmiştir (143). Bununla birlikte, rituksimab ile tedavi edilen PV'li hastaların immün yanıtının kapsamlı bir analizinde, klinik remisyondaki PV'li hastaların çoğunda hala anti-Dsg-3 IgG4 antikoru saptandığı görülmüştür (144). Cheng ve diğerleri anti-Dsg-3 ELISA değerlerinde azalmanın, devam eden mukozal remisyona rağmen başlangıçta anti-Dsg-3 ELISA değerlerinde bir düşüş gösteremeyen serum numunelerinin yüksek oranda seyreltilmesiyle kanıtlanabileceğini göstermiştir (145). Hastalarımızın 11'inde değerler 100'ün üzerindeydi. Anti-Dsg-3 pozitifliği görülen hastaların 10'unda relaps kriterlerini karşılamayan geçici oral lezyonlar gözlemlendi. Benzer bir sonuç daha önce Naseer ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (141).

Çalışmamızda başlangıç remisyonundan sonra 29 hasta (%28,4) remisyonda kalmayı sürdürmüştür. Vakaların 73'ünde (%71,6) en az bir relaps gözlenmiştir. Bir kere relaps olan hasta sayısı çoğunluğu (%41,2) oluştururken aynı hastada tekrarlayan relapslar da görüldü. Khaled ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında pemfigus hastalarının %36,2'sinde relaps görülmüştür (138). Mimouni ve arkadaşlarının 26 yıl takip süresi olan çalışmasında vakaların %98'inde relaps görüldüğü bildirilmiştir (139). Cho ve arkadaşlarının rituksimab kullanan hastaları değerlendirdiği çalışmasında %48,7 relaps oranı bildirilmiştir (146).

Çalışmamızda başlangıç remisyonundan ilk relapsa kadar geçen ortalama süre 16 ay, medyan 12 ay olduğu görüldü. Cho ve arkadaşlarının çalışmasında ilk relapsa kadar geçen süre ortalama 19,2 aydı (146). Bozca ve arkadaşlarının, rituksimab kullanan hastaları değerlendirdikleri çalışmada relapsa kadar geçen medyan aralık 12 aydı (147). Çalışmalarda rituksimab tedavisinden sonra ortalama relaps süresi 6 ila 24 ay arasında değişmektedir (106,144,148,149).

Çalışmamızda mukozal relaps sırasında ortalama anti-Dsg-3 değeri, remisyon dönemindeki ortalamaya göre anlamlı derecede yüksekti, buna karşılık mukozal relaps sırasında anti-Dsg-1'in artmadığını gördük. Mukokutanöz relaps sırasında ortalama anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 değerleri,

remisyon dönemindeki ortalamalara göre anlamlı derecede yüksekti. Kutanöz relaps sırasında ise ortalama anti-Dsg-1 değeri, remisyon dönemindeki ortalamaya göre anlamlı derecede yüksekti. Abasq ve arkadaşlarının çalışmasında, mukozal relaps sırasında anti-Dsg-3 değerinde remisyonla kıyasla artış gözlenmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, kutanöz relaps sırasında ise anti-Dsg-1'in remisyonla kıyasla yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (46).

Bellon ve arkadaşlarının 36 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, 12. ayda bakılan ELISA değerleri, remisyon ve aktif hastalık arasında farklılık göstermedi (150). Öte yandan 24 veya 36. ayda bakılan testlerde, Dsg-3 ELISA değerleri remisyonla daha düşüktü, Dsg-1 değerinde ise fark yoktu. Stabil remisyonla olan 8 hastanın 5'inde DIF ve ELISA bulguları pozitif kaldı (150).

Pek çok çalışma, farklı klinik ve immünopatolojik faktörlerin relapsı öngörmedeki rolünü araştırmış olsa da relapsı öngören belirteçler henüz net olarak tanımlanmamıştır. Relaps riski taşıyan hastaların belirlenmesi, klinik semptomlar gelişmeden müdahale etmeye ve gereksiz tedavilerden kaçınmaya olanak tanıyabilirken önemli maliyet tasarrufları da sağlayabilir. Çalışmamızda takiplerde remisyonla kalmayı sürdürmüş hastalarla, relaps yaşayan hastaları (12 aydan önce, 12-24 ay arasında ve 24 aydan sonra relaps görülenler olarak üç gruba ayrılmıştır) karşılaştırdık. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık tanı yaşı, PV tipi, başlangıç PDAI ortalamaları, başlangıç ve 3. ay anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 ortalamalarının ve tedavi durumunun (rituksimab indüksiyon alma durumu) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığını gözlemledik.

Khalida ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık kontrolüne kadar geçen uzun süre, yüksek oral steroid dozu, başvuru anında mukoza tutulumu kötü prognostik faktörler olarak bildirildi (137). Ujiie ve arkadaşları mukokutanöz PV'li hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin başlangıç dozlarının, nükseden vakalarda, nüksetmeyen vakalara göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir (151). Cho ve arkadaşlarının çalışmasında mukozal lezyonu olan hastalarda lezyonu olmayanlara göre relaps riski 4,6 kat daha yüksek görüldü (146). Mimouni ve arkadaşları tarafından ise pemfigusun, tanı anında genç olan

(<40 yaşı) veya mukoza tutulumu olanlarda daha kötü prognozlu olacağı bildirilmiştir (139). Bu sonuçtan farklı olarak Fransa'dan yapılan büyük bir retrospektif çalışma, ileri yaşı (> 65 yaşı) daha kötü bir prognoz ile ilişkili olduğunu bildirdi (152). Pemfiguslu 134 hasta üzerinde yapılan çalışma, başvuru sırasında mukozal tutulumu olan ve daha genç yaştaki (<61 yaşı) hastaların tedavisiz tam remisyon elde etme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (125). Bizim çalışmamızda ise mukozal tip PV hastaları ve yaşı ile ilgili artmış relaps riskine karşı istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulmadık.

Çalışmamızda klinik relapsı tahmin etmek için ROC analizi gerçekleştirdik. Mukokutanöz relaps için çizilen ROC eğrisi anlamlı sonuca ulaşırken diğer relaps gruplarında, örneklemin küçük olması ve anti-Dsg ELISA değerlerinin genellikle negatif seyretmesi nedeniyle anlamlı sonuca ulaşamadı. Mukokutanöz relaps için çizilen ROC eğrisinin altında kalan alanın 0,82 ($p=0,018$, GA:0,54-0,80) olduğu, anti-dsg-3 kesme puanı 57,50 alındığında duyarlılık değerinin 0,79 ve özgüllük değerinin 0,83 olduğu bulundu. Remisyonadaki hastalarda anti-Dsg-3 değerindeki bir artış 3 ay içinde mukokutanöz relapsın oluşacağını öngörebilir. Bununla birlikte yukarıda da değindiğimiz gibi anti-Dsg-3 antikorları bazı hastalarda remisyonunda da pozitif kalmayı sürdürmüştür ancak bu hastaları seri olarak takip ettiğimizde neredeyse hiçbir zaman serolojik remisyonla ulaşamamış olduğunu gördük. Bu yüzden hastaları bireysel olarak değerlendirmeyi, seri takiplerde antikor yükselişlerini ciddiye almayı öneriyoruz.

Literatürde anti-Dsg-1 antikorlarının kutanöz relapslarla korelasyonunun, mukozal relapslarla anti-Dsg-3 antikorlarının korelasyonundan daha önemli olduğunu bildiren çalışmalar vardır (46,97,153,154). Abasq ve arkadaşlarının çalışmasında; anti-Dsg-1 ELISA değeri için 20 U / mL kesme değeri, kutanöz relapsların oluşumu için %79 pozitif ve %84 negatif prediktif değeri sağladı. Anti-Dsg-3 ELISA değerleri, relapsı olan 5 hastanın 5'inde ve devam eden mukozal remisyonu olan 13 hastanın 10'unda 14 U/mL eşik değerinden daha yüksekti. Böylece %100 duyarlılık saptanırken %23 gibi zayıf bir özgüllük gözlemlendi. Bu çalışmada anti-

Dsg-3 için 130 U / mL'lik bir kesme değeri, ROC eğrisine göre hesaplanarak %84 pozitif prediktif ve %81 negatif prediktif değer saptandı (46).

Bracke ve arkadaşlarının çalışmasında anti-Dsg-1 değerinin 15'in üzerinde olması, pemfigus hastalarında kutanöz relapsı öngörmek için %79,41 duyarlılığa ve %87,80 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada anti-Dsg-3 için, mukozal relapsı tahmin ettirecek değer hesaplanamadı (155). Rituksimab ve intravenöz immünoglobulin ile tedavi edilen PV hastalarında yapılan çalışmada mukokutanöz hastalığı olan hastalarda anti-Dsg-1 antikorlarındaki artışların, potansiyel bir relaps için yakın takip gerektirdiği bildirildi (156). Birinci basamak tedavi olarak rituksimab ile tedavi edilen 47 hastayı içeren randomize bir klinik araştırmanın post hoc analizinde, erken nüks (tedaviden sonraki 12 ay içinde) ile ilişkili iki faktör tanımlanmıştır. Bunlar, bazal PDAI skorunun 45 veya daha yüksek olması ve rituksimab tedavisinden 3 ay sonra anti-dsg-1 değerinin 20 IU/mL üzerinde olması ve/veya anti-dsg-3 değerinin 130 IU/mL'den yüksek olmasıdır. Çalışmada bu faktörlerin erken relaps oluşumu için %50 pozitif prediktif değere ve %94 negatif prediktif sahip olduğu bildirilmiştir (114).

Saleh ve arkadaşlarının çalışmasında rituksimab ile tedavi edilen hastalarda erken relaps görülme süresi 6 ila 11 ay arasındaydı. Geç relaps görülme süresi ise 24 ila 26 ay arasındaydı. Erken ve geç relaps yaşayan hastalar arasında ortalama başlangıç anti-Dsg-1 indekisinde anlamlı bir fark gözlemlendi (157). Bir diğer çalışmada başlangıç anti-Dsg-1'in anti-Dsg-3'e kıyasla steroid dozunu azaltmaya başlama zamanını ve muhtemelen klinik yanıtı öngörmede daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (158).

Literatürde anti-Dsg-3'ü relapsla daha iyi ilişkilendiren çalışmalar da vardır. Daneshpazhooh ve arkadaşlarının çalışmasında (2016), tam remisyondaki 89 PV hastası 18 ay veya relaps olana kadar prospektif olarak takip edilmiş; remisyondaki DIF pozitifliği ve remisyondaki Dsg-3 yüksekliğinin daha yüksek bir relaps riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (159). Guliani ve arkadaşlarının çalışmasında klinik relaps, hastalık başlangıcında oral mukoza tutulumu olanlarda, önceki hastalık aktivitesi sırasında yaygın kutanöz

tutulum ve remisyon sırasında kaşıntısı olanlarda önemli ölçüde daha yaygındı. Ayrıca anti-Dsg 3 antikor titreleri erken klinik relaps ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (160). Saha ve arkadaşları, PV tanılı hastalarda tanı anında bakılan IIF titrasyonunun remisyonla ulaşma süresiyle korele olduğunu ve yine tanı anında bakılan Dsg 3 yüksekliğinin tedavinin kesilmesine kadar geçen süreyi uzattığını bildirmiştir (161). İspanya’da yapılan bir çalışmada da pemfigus hastalarında başlangıçtaki yüksek anti-dsg-3 antikorları ve IIF titrasyon yüksekliğinin daha olumsuz bir prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (162).

Albers ve arkadaşlarının çalışmasında rituksimab kullanan hastaların üçte birinin medyan 22,2 ay sürede relaps yaşadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada anti-Dsg-1 (>20 IU) testinin pozitif sonucu, mukokutanöz PV’li hastalarda relapsı öngörmüştür. Anti-Dsg-3 (>20 IU) testinin pozitif sonucu ise mukokutanöz ve mukozal PV’li hastalarda relapsı öngördü. Dsg-1 testinin pozitifliği, mukokutanöz PV’li hastalarda relaps riskini 12,32 kat artırırken; Dsg-3 testinin pozitif olması, mukozal ve mukokutanöz PV’li hastalarda relaps riskini 28,38 kat artırdığı bildirilmiştir (163).

Pemfigus tedavisinde rituksimabın ilk kez kullanıldığı 2002’den bu yana özellikle standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, giderek artan sayılarda oldukça umut verici sonuçların bildirildiği olgu sunumları ve serileri yayınlanmıştır. Tek bir rituksimab kürü ile 4 hafta boyunca haftalık 375 mg/m² dozunda tedavi alan hastaların %86’sında 3 ay içerisinde klinik remisyon elde edilmiştir. Relaps hastaların %45’inde ve ortalama 19 ayda gelişmiştir (164).

Yaklaşık 500 tedaviye dirençli PV hastasının rituksimab ile lenfoma protokolüne (N=224) veya romatoid artrit protokolüne (N=209) göre tedavi edildiği çalışmada altı haftadan kısa bir süre içinde hastaların %90-95’inde tedavide klinik remisyon gözlemlendi. Relaps insidansı en az %50 idi. Ek rituksimab gerektiren hasta sayısı %60 ila %90 arasındaydı (165). Pemfigus tanılı 578 hastayı içeren bir meta-analizde hastaların %76’sı, bir döngü rituksimabdan sonra tam remisyonla ulaştı. Ortalama remisyon süresi 5,8 ay, remisyonla kalma süresi 14,5 ay ve relaps oranı %40 idi. On sekiz hastada (%3,3) ciddi yan etkiler gelişti (107). Bizim çalışmamızda rituksimab kullanan

hastaların minimal tedavide tam remisyona ulaşma zamanı ortalama 5,2 aydı ve hastaların tamamı tam remisyona ulaştı. Remisyondan relapsa kadar geçen ortalama süre ise 19,8 aydı.

Reguiat ve arkadaşları bir veya daha fazla rituksimab döngüsü ile tam remisyona ulaşan 13 hastada immünolojik değişiklikleri inceledi. Çalışma, tam remisyonlu tüm hastalarda anti-Dsg-1 düzeylerinin negatif olduğunu ve lezyonel aktivite olmamasına rağmen 9 PV hastasından 6'sında anti-Dsg-3 düzeylerinin pozitif aralıkta kaldığını göstermiştir (166).

Literatürde en az 3 yıl boyunca takip edilen hastaları değerlendiren bir çalışmada rituksimab tedavisi alan hastaların ancak %27'sinin uzun vadeli tedavisiz tam remisyonu koruyabildiği bildirilmiştir. Bildirilen relaps oranlardaki değişikliğin genel olarak hastaların takip süresine bağlı olduğu, takip süresi uzadıkça relaps oranının arttığı görülmüştür. Ve bu relapsların yarısının ilk 25 ayda, %75'inin ilk 36 ayda gerçekleştiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada artan rituksimab sikluslarının romatoid artritte olduğu gibi daha az relaps gelişimi ile orantılı olduğu bulunmuştur (167). Bozca ve arkadaşları da uzun süreli takip sırasında artan rituksimab döngüleri ile remisyon oranlarının arttığını ve relapstan sonra ilave rituksimab kullanılmasının hastaların yeniden remisyon sağlamasına yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (147). Bizim çalışmamızda rituksimab kullanan hastaların %36'sı uzun dönem takiplerde remisyonda kalmayı sürdürmüştür. Rituksimab kullanan vakaların %12,16'sı 12 aydan önce relaps yaşarken, %24,32'si 12-24 aylar arasında, %27,52'si ise 24 aydan sonra relaps yaşamıştır.

Sanchez ve arkadaşları, klinik remisyonda olan hastalar için tek başına rituksimab idame infüzyonlarının (1 g) iyi toleransla uzun süreli tam remisyonun sürdürülmesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (116). Bozca ve arkadaşları rituksimab idame dozlarının 1 g ile 500 mg olmasının remisyon süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmadığını bildirmişlerdir (147). Başka bir çalışmada ise bir kür rituksimab ve relaps tedavisinin, dirençli pemfigus tedavisinde oldukça etkili ve iyi tolere edildiği görülmekle birlikte, profilaktik infüzyonun, herhangi bir ek fayda sağlamadığı bildirilmiştir (168).

Çalışmamızın başlıca sınırlılığı retrospektif tasarımı olmasıydı. Anti-Dsg antikor seviyelerini ölçen ELISA kiti bazı vakalarda 200'ün üzerindeki değerleri ölçemediğinden sonuçlarımız bundan etkilenmiş olabilir.

Çalışmamız anti-Dsg ELISA antikorlarının PV hastalarının tedavi takibinde, hastalık aktivasyonunun belirlenmesinde kullanılabileceğine dair geçmiş bulguları desteklemektedir. Ayrıca serolojik remisyona ulaşan hastalarda anti-Dsg-3 antikoru 57,5 kesme değerinin üzerinde olması sonraki üç ay içinde mukokutanöz relapsı 0,79 duyarlılık ve 0,83 özgüllükle gösterebileceği saptanmıştır.

Sonuç olarak olarak PV hastalarının takiplerinde seri ELISA testlerinin uygulanması PV gibi mortalitesi olabilen önemli bir deri hastalığının tedavi düzenlemelerinde faydalı olabilecek veriler sunmaktadır. Ancak bu sonuçları doğrulamak için geniş hasta popülasyonlarında yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Vakaların 61'i (%59,8) kadın, 41'i erkekti (%40,2).
- Vakaların hastalık başlangıç yaşı ortalamaları $45,27 \pm 12,71$ idi.
- Araştırmada değerlendirilen vakaların başlangıç anti-Dsg-1 ortalamalarının $46,34$ ($n=85$, Med. =0,00) ve başlangıç anti-dsg-3 ortalamalarının $108,32$ ($n=34$, Med. =106,00) olduğu, üçüncü ay anti-dsg-1 ortalamalarının $16,14$ ($n=91$, Med. =0,00) ve üçüncü ay anti-dsg-3 ortalamalarının $57,29$ ($n=78$, Med. =40,50) olduğu, altıncı ay anti-dsg-1 ortalamalarının $9,71$ ($n=90$, Med. =0,00) ve altıncı ay anti-dsg-3 ortalamalarının $39,84$ ($n=78$, Med. =0,00) olduğu saptandı.
- Başlangıç anti-dsg-1 ($p<0,001$) ve anti-dsg-3 ortalamaları remisyon döneminde istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azalmıştır.
- Araştırmada değerlendirilen vakaların 73'ünde (%71,6) relaps olduğu, 29 hastanın (%28,4) takiplerde remisyonunda kaldığı görüldü. Bir kez relaps olan vaka sayısının 42 (%41,2), iki kez relaps olan vaka sayısının 20 (%19,6), üç kez relaps olan vaka sayısının 8 (%7,8), dört kez relaps olan vaka sayısının 2 (%2,00) ve beş kez relaps olan vaka sayısının 1 (%1,0) olduğu saptandı.
- Vakaların 13'ünün (%12,7) 12. aydan önce, 35'inin (%34,3) 12-24 ay aralığında ve 25'inin (%24,5) 24 ay üzeri sürede relaps yaşadığı görüldü.
- Başlangıç remisyonundan ilk relapsa kadar geçen ortalama sürenin $16,33 \pm 12,87$ ay (Min.=1-Maks. =56) olduğu görüldü.
- İlk altı ayda remisyon giren vakalarda; mukozal relaps dönemindeki anti-dsg-3 ortalamalarının remisyon dönemi anti-dsg-3 ortalamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede arttığı ($p<0,001$) bulundu.
- İlk altı ayda remisyon giren vakalarda; mukokutanöz relaps dönemindeki anti-dsg-1 ($p=0,001$) ve anti-dsg-3 ($p=0,001$) ortalamalarının remisyon dönemi anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 ortalamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede arttığı bulundu.

- İlk altı ayda remisyona giren vakalarda; kutanöz relaps dönemindeki anti-dsg-1 ortalamalarının remisyon dönemi anti-dsg-1 ortalamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede arttığı bulundu ($p=0,005$).
- Relaps durumuna göre dört grubu ayrılan vakalar arasında (remisyonda kalanlar, 12 aydan önce relaps yaşayanlar, 12-24 ay arasında relaps yaşayanlar, 24 aydan sonra relaps yaşayanlar) relaps sıklığı açısından; yaş ($p=0,950$), hastalık başlangıç yaşı ($p=0,999$), hastalık süresi ($p=0,089$), başlangıç PDAI ($p=0,395$), başlangıç anti-Dsg-1 ($p=0,149$) ve başlangıç anti-Dsg-3 ($p=0,739$), üçüncü ay anti-Dsg-1 ($p=0,827$) ve üçüncü ay anti-Dsg-3 ($p=0,261$), takip edilen ay ($p=0,012$) ortalamalarının ve cinsiyet ($p=0,082$), PV tipi, rituksimab alma durumunun istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu.
- Mukokutanöz relaps için çizilen ROC eğrisinin altında kalan alanın 0,82 ($p=0,018$, GA:0,54-0,80) olduğu, anti-Dsg-3 kesme puanı 57,50 alındığında duyarlılık değerinin 0,79 ve özgüllük değerinin 0,83 olduğu bulundu. Pozitif prediktif değer %70,59 iken negatif prediktif değer %92,31 olduğu hesaplandı.

7. ÖZET

Pemfigus, desmozomal proteinleri hedef alan ve epidermiste keratinosit ayrışması ile sonuçlanan kronik bir otoimmün büllü hastalık grubudur. Pemfigusta desmozomal transmembran glikoproteinlerine karşı patojenik IgG otoantikorları tanımlanmıştır. Kronik seyirli olması ve uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektirmesi nedeniyle yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olan PV'nin teşhis ve sınıflandırmasında, hastalık aktivitesini izlemede ELISA ile ölçülen anti-Dsg antikorları önem arz etmektedir. Bu çalışmada PV tanılı hastaların klinik, demografik özelliklerinin tanımlanması ve dsg-1 ve dsg-3'e karşı gelişen antikorların klinik fenotip ile ilişkisi, hastalık aktivitesi, tedaviye verilen yanıt ve relapsı öngörebilme durumu ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır. Bu çalışmada Ocak 2014 ile Aralık 2020 tarihleri arasında; Büllöz Hastalıklar Ünitimizde (Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi) takip edilen PV'li 102 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar ortalama $42,97 \pm 17,43$ ay boyunca takip edilmiştir. Çalışmada anti-Dsg ölçümleri geriye dönük olarak tarandığında, çalışmada değerlendirilen olguların başlangıç anti-Dsg-1 ortalamasının $46,34$ ($n=85$, Med.=0,00) ve başlangıç anti-Dsg'nin -3 ortalaması $108,32$ ($n=34$, Med.=106.00) idi. Üçüncü aydaki anti-Dsg-1 ortalaması $16,14$ ($n=91$, Ort.=0.00) ve üçüncü aydaki anti-Dsg-3 ortalaması $57,29$ ($n=78$, Ort.=40.50) idi. Altıncı ayda anti-Dsg-1 ortalaması $9,71$ ($n=90$, Orta.=0.00) ve altıncı aydaki anti-Dsg-3 ortalaması $39,84$ ($n=78$, Orta.=0.00) idi. Başlangıç tedavisinden sonra hastalar minimal tedavide tam remisyona ortalama $5,24 \pm 2,19$ ayda ulaştı. Başlangıç anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 ortalamalarının remiyon döneminde istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı bulundu. Başlangıç remiyonundan sonra hastaların 73'ünde (%71,6) en az bir relaps gözlemlendi. Mukozal relaps sırasında ortalama anti-Dsg-3 değeri, remiyon dönemindeki ortalamaya göre anlamlı derecede yüksekti. Mukokutanöz relaps sırasında ortalama anti-Dsg-1 ve anti-Dsg-3 değerleri, remiyon dönemindeki ortalamalara göre anlamlı derecede yüksekti. Kutanöz relaps sırasında ise ortalama anti-Dsg-1 değeri, remiyon dönemindeki ortalamaya göre anlamlı derecede yüksekti. Mukokutanöz

relapstan 3 ay önceki anti-Dsg-3 için çizilen ROC analizinde 57.5 kesme skoru ile duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla 0.79 ve 0.83 idi.

Sonuç olarak olarak PV hastalarının takiplerinde seri ELISA testlerinin kullanılması PV gibi mortalitesi olabilen önemli bir deri hastalığının tedavi düzenlemelerinde faydalı olabilecek veriler sunmaktadır.

Anahtar sözcükler: Pemfigus vulgaris, ELISA, anti-Dsg-1, anti-Dsg-3



8. ABSTRACT

Pemphigus is a group of chronic autoimmune bullous diseases that target desmosomal proteins and result in keratinocyte detachment in the epidermis. Pathogenic IgG autoantibodies against to desmosomal transmembrane glycoproteins have been identified in pemphigus. Anti-Dsg antibodies measured by ELISA are important in the diagnosis and classification of PV, which has high morbidity and mortality rates due to its chronic course and requires long-term immunosuppressive therapy, and in monitoring the disease activity. This study, it was aimed to define the clinical and demographic characteristics of patients with PV, and to determine the relationship between antibodies against dsg-1 and dsg-3 with clinical phenotype, disease activity, response to treatment, and predicting relapse. In this study, between January 2014 and December 2020; 102 patients with PV, who were followed up at our Bullous Diseases Unit (Dermatology and Venereology Department, Akdeniz University), were evaluated retrospectively.

The patients were followed for an average of 42.97 ± 17.43 months. When the anti-Dsg measurements were retrospectively scanned in the study, it was found that the baseline anti-Dsg-1 average of the cases evaluated in the study was 46.34 ($n=85$, Med.=0.00) and the baseline anti-Dsg-3 average was 108.32 ($n=34$, Med.=106.00). The average of anti-Dsg-1 in the third month was 16.14 ($n=91$, Med.=0.00) and the average of anti-Dsg-3 in the third month was 57.29 ($n=78$, Med.=40.50). The average of anti-Dsg-1 at the sixth month was 9.71 ($n=90$, Med.=0.00) and the average of anti-Dsg-3 at the sixth month was 39.84 ($n=78$, Med.=0.00). After the initial treatment, the cases achieved complete remission with minimal treatment in an average of 5.24 ± 2.19 months. It was found that the average of anti-dsg-1 and anti-dsg-3 at baseline decreased statistically significantly during the remission period. At least one relapse was observed in 73 (71.6%) patients after initial remission. The average of anti-Dsg-3 value during mucosal relapse was significantly higher than the average of during remission. The average of anti-Dsg-1 and anti-Dsg-3 values during mucocutaneous relapse were significantly higher than the average of during remission. During cutaneous relapse, the average of anti-Dsg-1 value was significantly higher than the average of during remission. The

sensitivity and specificity values were 0.79 and 0.83 respectively in ROC analysis performed for anti-Dsg-3 with 57.5 cut-off score 3 months before mucocutaneous relapse time.

As a result, the use of serial ELISA tests in the follow-up of PV patients provides data that may be useful in the treatment an important skin disease such as PV, which may have mortality.

Key words: Pemphigus vulgaris, ELISA, anti-Dsg-1, anti-Dsg-3



9. KAYNAKLAR

1. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet Lond Engl* 2019; 394: 882– 894.
2. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell*. 1991 Nov 29;67(5):869-77.
3. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: A study of 148 cases. *Int J Dermatol*. 2006;45(5):523–8.
4. Durdu M, Bozca BC, Enli S, Yazıcı Özgen Z, Yaylı S, Aktan Ş, et al. A multicentre prospective analysis of the incidence of pemphigoid diseases in Turkey. *Australas J Dermatol*. 2021 Nov;62(4):e496-e503.
5. Amagai M, Komai A, Hashimoto T, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):351–357.
6. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(2):167–70.
7. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol*. 2001 Apr;144(4):775-80.
8. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011;29:432-6.
9. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:844-56; quiz 857.
10. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2015 May;307(4):291-8.

11. Hietanen J, Salo OP (1982) Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 62:491–496
12. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D et al (2009) Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 7:434–440
13. Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M et al (2002) Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16:68–71
14. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):861-8.
15. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L et al (1995) Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 104:302–305
16. Bozdag K, Bilgin İ. Epidemiology of pemphigus in the western region of Turkey: retrospective analysis of 87 patients. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012 Dec;31(4):280-5.
17. Hubner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol*. 2016; 136: 2495-2498.
18. Schmidt E, Borradori L, Joly P. Epidemiology of autoimmune bullous diseases. in: Murrell D *Blistering diseases*. 1st edn. Springer, Heidelberg 2015: 251-264
19. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol*. 1980;116(9):1035–7.
20. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. *Acta Derm Venerol*. 2017;97(9):1095–9.
21. Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, Aoki V, Rivitti EA, Sampaio SA, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an

- Amerindian reservation in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *The Journal of investigative dermatology*. 1996;107(1):68-75.
22. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255–70.
23. Laskaris G., Stoufi E. Oral pemphigus vulgaris in a 6-year-old girl. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*. 1990;69:609–613.
24. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol*. 2004;43:876–81.
25. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, Mourad M, Ibrahim K. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol*. 2001;40:570–2.
26. Vodo D, Sarig O, Sprecher E. The genetics of pemphigus vulgaris. *Front Med*. 2018; 5: 226
27. Yan L, Wang JM, Zeng K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2012; 167: 768-777
28. Li S, Zhang Q, Wang P et al. Association between HLA-DQB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Immunol Invest*. 2018; 47: 101-112
29. Eskiocak AH, Ozkesici B, Uzun S. Familial Pemphigus Vulgaris Occured in a Father and Son as the First Confirmed Cases. *Case Rep Dermatol Med*. 2016;2016:1653507.
30. Brandsen R, Frusic-Zlotkin M, Lyubimov H, Yunes F, Michel B, Tamir A, et al. Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, and immunoblotting. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jan;36(1):44-52.
31. Ahmed AR, Mohimen A, Yunis EJ, Mirza NM, Kumar V, Beutner EH, Alper CA. Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med*. 1993 Feb 1;177(2):419-424.

32. Günaştı S, Uzun S. Pemfiguslu Hastaların Sağlıklı Birinci Derece Akrabalarında Pemfigus Otoantikorlarının Sıklığının Araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(2):571-6
33. Firooz A, Mazhar A, Ahmed AR. Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(3 Pt 1):434-7.
34. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Jul-Aug;31(4):374-381.
35. Qian Y, Jeong JS, Maldonado M, et al. Cutting edge: Brazilian pemphigus foliaceus anti-desmoglein 1 autoantibodies cross-react with sand fly salivary LJM11 antigen. *J Immunol*. 2012; 189: 1535-1539
36. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(2):95–106.
37. Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and Pemphigus: An Intriguing Never-Ending Story. *Dermatology*. 2014;229(4):310–5.
38. Tufano MA, Baroni A, Buommino E, Ruocco E, Lombardi ML, Ruocco V. Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 1999;141(6):1033–9.
39. Nguyen VT, Arredondo J, Chernyavsky AI, Pittelkow MR, Kitajima Y, Grando SA. Pemphigus vulgaris acantholysis ameliorated by cholinergic agonists. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 327-334
40. Lai O, Recke A, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Influence of cigarette smoking on pemphigus – a systematic review and pooled analysis of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 1256-1262
41. Koch PJ, Franke WW. Desmosomal cadherins: another growing multigene family of adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol*. 1994;6(5):682-7.
42. Waschke J, Spindler V. Desmosomes and extradesmosomal adhesive signaling contacts in pemphigus. *Med Res Rev*. 2014 Nov;34(6):1127-45.

43. Dubash AD, Green KJ. Desmosomes. *Curr Biol*. 2011 Jul 26;21(14):R529-31.
44. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMS e S. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264–78.
45. Mindorf S, Dettmann IM, Krüger S, Fuhrmann T, Rentzsch K, Karl I, et al. International Autoimmune Bullous Diseases Study Group. Routine detection of serum antidesmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol*. 2017 Dec;26(12):1267-1270.
46. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 529– 535.
47. Ruach M, Ohel G, Rahav D, Samueloff A. Pemphigus vulgaris and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995 Oct;50(10):755-60.
48. Anhalt GJ Labib RS Voorhees JJ Beals TF Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *Engl J Med*. 1982; 306: 1189-1196
49. Schulze K Galichet A Sayar BS et al. An adult passive transfer mouse model to study desmoglein 3 signaling in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2012; 132: 346-355
50. Amagai M Tsunoda K Suzuki H Nishifuji K Koyasu S Nishikawa T. Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus. *J Clin Invest*. 2000; 105: 625-631
51. Caldelari R, de Bruin A, Baumann D, et al. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris. *J Cell Biol*. 2001 May 14;153(4):823-34.
52. Zenzo GD, Amber KT, Sayar BS et al. Immune response in pemphigus and beyond: progresses and emerging concepts. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):57-74.
53. Aktan Ş, Durdu M. Otoimmün büllöz hastalıkların etyopatogenezi. In: Uzun S, Durdu M, Kaya Tİ, Aktan Ş, editors. *Otoimmün büllöz hastalıklar*. 1nd ed. İstanbul: Galenos; 2017.p.17.

54. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest*. 1999;103(4):461–8.
55. Ahmed AR, Carrozzo M, Caux F, et al. Monopathogenetic vs multipathogenetic explanations of pemphigus pathophysiology. *Exp Dermatol* 2016;25:839-46.
56. Spindler V, Eming R, Schmidt E, Amagai M, Grando S, Jonkman MF, et al. Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(1):32–7.
57. Pan M, Liu X, Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris: Pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011;36(7):703–7.
58. Grando SA, Bystryn JC, Chernyavsky AI, et al. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Exp Dermatol* 2009;18:764-70.
59. Amber KT, Staropoli P, Shiman MI, et al. Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol* 2013;22:699-704.
60. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest* 2006;116:1159-66
61. Zhu H, Chen Y, Zhou Y, et al. Cognate Th2-B cell interaction is essential for the autoantibody production in pemphigus vulgaris. *J Clin Immunol* 2012;32:114-23.
62. Nishifuji K, Amagai M, Kuwana M, et al. Detection of antigen specific B cells in patients with pemphigus vulgaris by enzyme linked immunospot assay: requirement of T cell collaboration for autoantibody production. *J Investig Dermatol* 2000;114:88-94.
63. Nagel A, Podstawa E, Eickmann M, et al. Rituximab mediates a strong elevation of B-cell activating factor associated with increased pathogen-specific IgG but not autoantibodies in pemphigus vulgaris. *J Investig Dermatol* 2009;129:2202-10.

64. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, et al. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008;128:2850-8.
65. Hertl M, Jedlickova H, Karpatis S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Mar;29(3):405-14.
66. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1900–1913.
67. Grando SA, Grando AA, Glukhenky BT et al. History and clinical significance of mechanical symptoms in blistering dermatoses: a reappraisal. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:86-92.
68. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolski sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:411-5.
69. Zaraa I, Sellami A, Bouguerra C, Sellami M K, Chelly I, Zitouna M, et al. Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Oct;25(10):1160-7.
70. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol* 1996;132:203-12.
71. Durdu M. Otoimmün Büllöz Hastalıkların Tanısında Tzanck Sitoloji. *Türkderm* 2011; 45 Özel Sayı 1: 39-43
72. Bolognia JL, editor. Pemphigus. In: *Dermatology*. 4th edition. Edinburgh: Elsevier; 2017. p. 494–509.
73. Uzun S. Otoimmün Büllöz Hastalıkların Tanısında immünofloresan bulgular. *Türkderm* 2011;45:31-5.
74. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:803-22.
75. Patel AN, Simpson RC, Cohen SN. In a patient with an immunobullous disorder, is transportation of the skin biopsy in normal saline adequate for

- direct immunofluorescence analysis? A critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2013; 169: 6– 10.
76. Vodegel RM, de Jong MC, Meijer HJ et al. Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline. *BMC Dermatol* 2004; 4: 10.
 77. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2018;54(1):1–25.
 78. Van Beek N, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:49.
 79. Mohan KH, Pai S, Rao R et al. Techniques of immunofluorescence and their significance *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:415-419.
 80. Feliciani C, Cozzani E, Marzano AV, et al. Italian Guidelines in Pemphigus—adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) *G Ital DermatolVenereol*.2018;153(5):599–608.
 81. Ishii K, Amagai M, Hall RP et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997; 159: 2010– 17.
 82. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Khamesipour A, Mansoori P, Taheri A, Firooz A, Mortazavi H, Esmaili N, Dowlati Y. 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 Nov;21(10):1319-24.
 83. Kumar B, Arora S, Kumaran MS, Jain R, Dogra S. Study of desmoglein 1 and 3 antibody levels in relation to disease severity in Indian patients with pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006 May-Jun;72(3):203-6.

84. Schmidt E, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol*. 2010 May;19(5):458-63.
85. Jamora MJ, Jiao D, Bystryń JC. Antibodies to desmoglein 1 and 3, and the clinical phenotype of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):976–977.
86. Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, et al. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect antiskin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2012;12:121-6.
87. 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;25:236-40.
88. Ali S, Kelly C, Challacombe SJ et al. Serum and salivary IgG and IgA antibodies to Dsg3 in mucosal pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2016; 175: 113– 21.
89. Hallaji Z, Mortazavi H, Lajevardi V, et al. Serum and salivary desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in pemphigus vulgaris: correlation with phenotype and severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:275-80.
90. Daneshpazhooh M, Kamyab K, Kalantari MS, Balighi K, Naraghi ZS, Shamohammadi S, et al. Comparison of desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay and direct immunofluorescence for evaluation of immunological remission in pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Jan;39(1):41-7.
91. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and the association with a more severe phenotype. *Br J Dermatol*. 2000 Aug;143(2):343-8.

92. Kwon EJ, Yamagami J, Nishikawa T, Amagai M. Anti-desmoglein IgG autoantibodies in patients with pemphigus in remission. *JEADV* 2008;22:1070-1075.
93. K. Kamiya, Y. Aoyama, Y. Shirafuji, Hamada T, Morizane S, Fujii K, et al. Detection of antibodies against the non-calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris and their pathogenic significance. *Br J Dermatol*, 167 (2) (2012), pp. 252-261
94. K. Kamiya, Y. Aoyama, Y. Shirafuji, Hamada T, Morizane S, Fujii K, et al. A higher correlation of the antibody activities against the calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 quantified by ethylenediaminetetraacetic acid-treated enzyme-linked immunosorbent assay with clinical disease activities of pemphigus vulgaris. *J Dermatol Sci*, 70 (3) (2013), pp. 190-195
95. Daneshpazhooh M, Mahmoudi H, Balighi K, Teimourpour A, Khodashenas Z, Ghiasi M et al. Comparison of ethylenediaminetetraacetic acid-treated desmoglein ELISA and conventional desmoglein ELISA in the evaluation of pemphigus vulgaris in remission. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Oct;79(4):768-770.
96. Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C, Kern J S, Zambruno G, Feliciani C, et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol* 2016; 175: 142– 149.
97. Hébert V, Boulard C, Houivet E, Lehembre SD, Borradori L et al. Large international validation of ABSIS and PDAI pemphigus severity scores. *J Invest Dermatol*. 2019; 139: 31– 37.
98. Bilgic-Temel A, Cem Temel, Bostancı-Toptas A, Turhan M, Bozkurt S, Uzun S. Evaluation of Ear, Nose, and Throat Involvement in Pemphigus Vulgaris in Comparison with Pemphigus Severity Scoring Systems: A Cross-sectional Study. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018 Dec;26(4):283-288.

99. Rencz F, Gulacsi L, Tamasi B, Kárpáti S, Péntek M, Baji P, et al. Health-related quality of life and its determinants in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2015; 173: 1076-1080.
100. Sebaratnam DF, Hanna AM, Chee SN, Frew JW, Venugopal SS, Daniel BS, et al. Development of a quality-of-life instrument for autoimmune bullous disease: the autoimmune bullous disease quality of life questionnaire. *JAMA Dermatol*. 2013; 149: 1186-1191.
101. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch Dermatol* 1984; 120: 44– 7.
102. Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976; 112: 962– 70.
103. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol*. 1990 Jun;29(5):363-7.
104. Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin*. 2011;29:599–606.
105. Nagel A, Hertl M, Eming R. B-cell-directed therapy for inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 289– 301.
106. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2017; 389: 2031– 2040.
107. Wang HH, Liu CW, Li YC, et al. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol* 2015;95:928-32.
108. Kushner CJ, Wang S, Tovanabutra N, Tsai DE, Werth VP, Payne AS. Factors Associated With Complete Remission After Rituximab Therapy for Pemphigus. *JAMA Dermatol*. 2019 Dec 1;155(12):1404-1409.
109. Huang A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:746–753

110. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R, Daneshpazhooh M. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:131–138.
111. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2) *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:e55–e79.
112. Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, De Pità O. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 617– 622.
113. Jelti L, Prost-Squarcioni C, Ingen-Housz-Oro S et al. Update of the French recommendations for the management of pemphigus. *Ann Dermatol Venereol* 2019; 146: 279– 286.
114. Mignard C, Maho-Vaillant M, Golinski ML et al. Factors associated with short-term relapse in patients with pemphigus who receive rituximab as first-line therapy: A post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156: 1– 8.
115. Colliou N, Picard D, Caillot F et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med* 2013; 5: 175ra30.
116. Sanchez J, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Antonicelli F, Bernard P. Rituximab as Single Long-term Maintenance Therapy in Patients With Difficult-to-Treat Pemphigus. *JAMA Dermatol* 2018; 01: 363– 365.
117. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1435– 1439.
118. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 595– 603.
119. Behzad M, Möbs C, Kneisel A et al. Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical

- remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2012; 166: 844– 852.
120. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M et al. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol* 2012; 166: 154– 160.
 121. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ Wakelin S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol* 2011; 165: 711– 734.
 122. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2041– 2048.
 123. Werth VP, Joly P, Mimouni D, Maverakis E, Caux F, Lehane P, et al. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med*. 2021 Jun 17;384(24):2295-2305.
 124. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1043– 1046.
 125. Almugairen N, Hospital V, Bedane C et al. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 583– 588.
 126. Akman A, Uzun S, Alpsoy E. Immunopathologic features of pemphigus in the east Mediterranean region of Turkey: a prospective study. *Skinmed*. 2010 Jan-Feb;8(1):12-6.
 127. Russo I, De Siena FP, Saponeri A, Alaibac M. Evaluation of anti-desmoglein-1 and anti-desmoglein-3 autoantibody titers in pemphigus patients at the time of the initial diagnosis and after clinical remission. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(46):e8801.
 128. Belloni-Fortina A, Faggion D, Pigozzi B, Peserico A, Bordignon M, Baldo V, Alaibac M. Detection of autoantibodies against recombinant desmoglein

- 1 and 3 molecules in patients with pemphigus vulgaris: correlation with disease extent at the time of diagnosis and during follow-up. *Clin Dev Immunol*. 2009;2009:187864.
129. Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol*. 1998;37:197–200.
 130. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995). *Int J Dermatol*. 2000;39:104–8.
 131. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M et al (2005) Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 44:470–476
 132. Yoshida K, Takae Y, Saito H, Oka H, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2005 May;52(5):839-45.
 133. Gheisari M, Shahidi-Dadras M, Nasiri S, Dargah SM, Dadkhahfar S, Abdollahimajd F. Cutaneous type of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):919-920.
 134. Kavusi S, Daneshpazhooh M, Farahani F, Abedini R, Lajevardi V, Chams-Davatchi C. Outcome of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008;22(5):580–4.
 135. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 11;3:17026.
 136. Popescu IA, Statescu L, Vata D, Porumb-Andrese E, Patrascu AI, Grajdeanu IA, Solovastu LG. Pemphigus vulgaris - approach and management. *Exp Ther Med*. 2019 Dec;18(6):5056-5060.
 137. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Oct 21;8:521-7.
 138. Khaled A, Taazayet SB, Ben Alaya N, Souissi A, Zeglaoui F, Kaffel N, et al. The course and prognosis of pemphigus in 47 Tunisian patients: Course

- and prognosis of pemphigus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(1):81–5.
139. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients: Pemphigus – analysis of course and prognosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(8):947–52.
 140. Ding X, Aoki V, Mascaro JM Jr, Lopez-Swiderski A, Diaz LA, Fairley JA. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol*. 1997;109(4):592-596.
 141. Naseer SY, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Detailed profiling of anti-desmoglein autoantibodies identifies anti-Dsg1 reactivity as a key driver of disease activity and clinical expression in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity*. 2015 Jun;48(4):231-41.
 142. Anand V, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Utility of desmoglein ELISA in the clinical correlation and disease monitoring of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Nov;26(11):1377-83.
 143. Warren SJ, Arteaga LA, Rivitti EA, Aoki V, Hans-Filho G, Qaqish BF, Lin MS, Giudice GJ, Diaz LA. The role of subclass switching in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol*. 2003 Jan;120(1):104-8.
 144. Mouquet H, Musette P, Gougeon ML, et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol*. 2008;128(12):2859-2869.
 145. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):261-265.
 146. Cho SI, Kim JW, Lim JS, Chung JH. Mucosal involvement is a risk factor for poor clinical outcomes and relapse in patients with pemphigus treated with rituximab. *Dermatologic Therapy*. 2019;32(2):e12814.

147. Bozca BC, Bilgiç A, Uzun S. Long-term experience with rituximab therapy for treatment-resistant moderate-to-severe pemphigus. *J Dermatolog Treat*. 2021 Jun 8;1-8.
148. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Cosnes A, Ortonne N, Hùe S, Paul M, et al. First-line treatment of pemphigus vulgaris with a combination of rituximab and high-potency topical corticosteroids. *JAMA Dermatol*. 2015 Feb;151(2):200-3.
149. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol*. 2007 Aug;143(8):1033-8.
150. Bellon N, André C, Sbidian E, Ortonne N, Wolkenstein P, Chosidow O, Ingen-Housz-Oro S. The value of anti-desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay in the immunological follow-up of pemphigus. *Dermatology*. 2014;229(3):256-62.
151. Ujiie I, Ujiie H, Iwata H, Shimizu H. Clinical and immunological features of pemphigus relapse. *Br J Dermatol* 2019; 180: 1498– 505.
152. Stamm C, Thivolet J. Weaning of systemic steroid treatment in pemphigus: a twelve-year retrospective study on 270 French patients. *Eur J Dermatol* 1995; 5: 664– 670.
153. Alaeen H, Toosi R, Mahmoudi H, Balighi K, Tavakolpour S, Teimoupour A, et al. Short-term clinical and serological follow-up with conventional and conformational anti-desmoglein antibodies in treatment-naïve and previously treated patients with pemphigus vulgaris after receiving rituximab. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Jun 7;5(5):372-377.
154. Patsatsi A, Kyriakou A, Giannakou A, Pavlitou-Tsiontsi A, Lambropoulos A, Sotiriadis D. Clinical significance of anti-desmoglein-1 and -3 circulating autoantibodies in Pemphigus Patients Measured by Area Index and Intensity Score. *Acta Derm Venereol*. 2014 Mar;94(2):203-6.
155. Bracke S, Speeckaert R, Van Geel N, De Bacquer D, Lambert J. Evaluation of commercially available ELISA assays as a tool for monitoring and managing pemphigus patients: a prospective study. *Eur J Dermatol*. 2013 Jan-Feb;23(1):33-9.

156. Feldman RJ, Christen WG, Ahmed AR. Comparison of immunological parameters in patients with pemphigus vulgaris following rituximab and IVIG therapy. *Br J Dermatol*. 2012 Mar;166(3):511-7.
157. Saleh MA. A prospective study comparing patients with early and late relapsing pemphigus treated with rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jul;79(1):97-103.
158. Balighi K, Sakhi RS, Daneshpazhooh M, Mahmoudi H, Teimourpour A, Tavakolpour S. Anti-desmoglein-1 levels as predictor of prednisolone tapering in pemphigus vulgaris patients treated with rituximab. *Dermatol Ther*. 2018 Nov;31(6):e12671.
159. Daneshpazhooh M, Zafarmand Sedigh V, Balighi K et al. Immunologic prediction of relapse in patients with pemphigus vulgaris (PV) in clinical remission. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 1160– 5.
160. Guliani A, De D, Handa S, Mahajan R, Sachdeva N, Radotra BD, Kishore K. Identification of clinical and immunological factors associated with clinical relapse of pemphigus vulgaris in remission. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020 May-Jun;86(3):233-239.
161. Saha M, Bhogal B, Black MM, Cooper D, Vaughan RW, Groves RW. Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):116–22.
162. Herrero-González JE, Iranzo P, Benítez D, Lozano F, Herrero C, Mascaró JM Jr. Correlation of immunological profile with phenotype and disease outcome in pemphigus. *Acta Derm Venereol*. 2010 Jul;90(4):401-5.
163. Albers LN, Liu Y, Bo N, Swerlick RA, Feldman RJ. Developing biomarkers for predicting clinical relapse in pemphigus patients treated with rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Dec;77(6):1074-1082.
164. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9;357(6):545-52.
165. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev*. 2015 Apr;14(4):323-31.

166. Reguiat, Z., T. Tabary, M. Maizieres, and P. Bernard. 2012. Rituximab treatment of severe pemphigus: long-term results including immunologic follow-up. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67: 623–629
167. Shimanovich I, Baumann T, Schmidt E, Zillikens D, Hammers CM. Long-term outcomes of rituximab therapy in pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Dec;34(12):2884-2889.
168. Gregoriou S, Giatrakou S, Theodoropoulos K, Katoulis A, Loumou P, Toumbis-Ioannou E, et al. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: prophylactic treatment with rituximab does not appear to be beneficial. *Dermatology.* 2014;228(2):158-65.

