



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

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ
KLİNİĞİNDE 2005-2012 YILLARI ARASINDA TANI
KONAN PEMFIGUSLU HASTALARIN KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

**Dr.ABDULLAH KIVRAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2013



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ
KLİNİĞİNDE 2005-2012 YILLARI ARASINDA TANI
KONAN PEMFİGUSLU HASTALARIN KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

Dr.ABDULLAH KIVRAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. MEHMET HARMAN

DIYARBAKIR-2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, destek olan ve çalışma zevkini aşılayan değerli hocalarım başta Prof. Dr. Mehmet HARMAN olmak üzere, Prof. Dr. Sedat AKDENİZ, Prof. Dr. Mustafa ARICA, Prof. Dr. Sema AYTEKİN, Yrd. Doç. Dr. Derya UÇMAK, Yrd. Doç. Dr. Meltem AKKURT, Yrd. Doç. Dr. Haydar UÇAK ve Yrd. Doç. Dr. Bilal SULA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniğinde beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarım başta olmak üzere klinikte görevli değerli hemşire ve personellere, tez çalışmalarına önemli katkılar sunan Halk Sağlığı AD'den Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Palancı'ya teşekkür ederim.

Son olarak her zaman varlığıyla bana güç veren değerli annem, babam ve kardeşlerime, her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime gönülden sevgilerimi sunarım.

Eylül 2013

Dr. Abdullah KIVRAK

ÖZET

Pemfigus, deri ve müköz membranların kronik, otoimmün vezikülobüllöz bir hastalığıdır. Hastalık dünyanın farklı bölgelerinde değişken klinik, epidemiyolojik özellikler ve insidans değerleri göstermektedir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı bölgemizde pemfigusun klinik ve epidemiyolojik özelliklerini değerlendirmektir.

Bir Ocak 2005 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Dermatoloji kliniğinde tanı konan toplam 122 pemfigus hastası prospektif ve/veya retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 122 hastadan 54'ü erkek, 68'i kadındı. Erkek kadın oranı 1:1.25'ti. Pemfigus vulgarisli hasta grubunda 1:1.45 oranı ile daha belirgin bir kadın hakimiyeti saptandı. Pemfiguslu hastalarda hastalığın başlangıç yaşı 9-81 arasında değişmekteydi ve ortalama 45 yaştı. Çalışma periyodu boyunca Diyarbakır ili sınırları içinde toplam 53 yeni pemfigus vakası saptandı. Diyarbakır ili için hastalığın yıllık ortalama insidans hızı milyonda 4.4 olarak hesaplandı.

Hastalığın en sık görülen klinik formu pemfigus vulgaris ve 103 hastada (%84.4) saptandı. Pemfigus foliaceus ise 12 hastada (%9.8) görüldü. Pemfigus vulgarisli hasta grubunda en sık tutulum alanı oral mukozaydı ve 95 hastada (%92.2) görüldü.

Hastalığın başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen ortalama gecikme süresi 1 hafta ile 4 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama 126.7 gündü. Pemfigus vulgarisli hastalarda bu süre 127.2 gündü.

Osteoporoz (17 hasta), diyabetes mellitus (13 hasta), psikiyatrik bozukluklar (10 hasta) ve iskemik kalp hastalıkları (10 hasta) hastaların medikal öykülerinde en sık saptanan hastalıklardı.

Hastalardan 120'sinde başlangıç tedavisi ortalama 1/mg/kg/gün dozunda sistemik kortikosteroidlerdi. En sık kullanılan adjuvan immünsüpresif ajan azatiyoprindi (106 hasta, %86.8). Ayrıca 10 hastada dapson (%8.1) ve 8 hastada (%6.5) mikofenolat mofetil kullanıldı.

Çalışmada en sık gözlenen yan etkiler osteoporoz (%30.3) ve cushingoid değişikliklerdi (%18.8). Tedaviye bağlı gelişen diğer önemli yan etkiler üriner sistem enfeksiyonları (%13.9) ve kan şekeri yüksekliği (%6.5) idi.

Sekiz yıllık çalışma periyodu boyunca 8 hastada (%6.5) ölüm gözlendi. Bu hastalardan 4'ünde (%3.8) ölüm tedavilere bağlı olarak değerlendirildi. Ölen hastaların tamamı pemfigus vulgarisli vakalardı ve en önemli ölüm sebebi sepsisti.

ANAHTAR KELİMELEER, pemfigus, pemfigusun epidemiyolojisi, pemfigus tedavisi, pemfigusun klinik özellikleri

ABSTRACT

Pemphigus is a chronic, autoimmune, blistering disease of the skin and mucous membranes. The disease shows variable incidence, clinical and epidemiologic characteristics in different parts of the world. Therefore, the aim of this study was to examine the clinical and epidemiologic features of pemphigus in our geographic region.

A total of 122 cases of pemphigus diagnosed in the Dermatology Clinic at the University of Dicle during the period between 1 January 2005 and 31 December 2012 were studied prospectively and/or retrospectively. Of the 122 patients, 54 were males and 68 were females. The male to female ratio was 1:1.25. There was a distinct female predominance among the patients with pemphigus vulgaris with a male to female ratio of 1:1.45. The mean age at the onset of the disease was 45 years for all patients with pemphigus (range 9-81). Within the Diyarbakır Province, 53 new cases of pemphigus determined during at the study period, and estimated annual incidence rate was 4.4 per 1 million inhabitants.

The major clinical form of the disease was pemphigus vulgaris, which was observed in 103 patients (%84.4) followed by pemphigus foliaceus observed in 12 patients (%9.8). In the pemphigus vulgaris group, the site most frequently involved was the oral mucosa in 95 patients (%92.2).

The mean lag time between the onset and final diagnosis was 126.7 days (range, 1 week to 4 years). Among pemphigus vulgaris patients, the mean lag time was 127.2 days.

The most prevalent previous or concurrent diseases were osteoporosis (17 case), diabetes mellitus (13 case), psychiatric disorders (10 case) and ischemic heart diseases (10 case).

The initial treatment in 120 of patients was systemic corticosteroids at an average dose of 1 mg/kg/d. The most common adjuvant immunosuppressants used were azathioprine (106 patients, %86.8), followed by dapsone (10 patients, %8.1) and mycophenolate mofetil (8 patients, %6.5).

Osteoporosis and cushingoid changes were the most frequent side-effects observed in 30.3% and 18.8% of patients, respectively. Urinary tract infections (%13.9) and hyperglycemia (%6.5) were other notable side-effects of treatment.

During the study period of 8 years 8 patients (%6.5) died, four of whom (%3.8) were considered to be treatment related deaths. All of the cases who died were pemphigus vulgaris patients, the most frequent cause of death was sepsis.

KEYWORDS, Pemphigus, epidemiology of pemphigus, management of pemphigus, clinical features of pemphigus

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Teşekkür.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	vii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Sınıflama.....	2
2.3. Tarihçe.....	3
2.4. Epidemiyoloji.....	3
2.5. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.5.1. Predispozan ve tetikleyici faktörler.....	6
2.5.2. Desmoglein kompensasyon teorisi.....	7
2.6. Pemfigus Formları ve Klinik Özellikleri.....	8
2.6.1. Pemfigus vulgaris.....	9
2.6.2. Pemfigus vejetans.....	10
2.6.3. Pemfigus foliaceus.....	10
2.6.4. Pemfigus eritematozus.....	11
2.6.5. Fogo selvagem.....	11
2.6.6. Paraneoplastik pemfigus.....	11
2.6.7. IgA pemfigusu.....	12
2.6.8. İlaça bağlı pemfigus.....	12
2.6.9. Pemfigus herpetiformis.....	12
2.7. Pemfigus ve Gebelik.....	13
2.8. Neonatal Pemfigus.....	13
2.9. Tanı.....	13
2.9.1. Histopatoloji.....	14
2.9.2. İmmünofloresan bulgular.....	16
2.9.3. Serolojik doğrulama testleri.....	17
2.9.4. Tzanck sitoloji.....	18
2.10. Ayırıcı Tanı.....	18
2.11. Tedavi.....	19
2.11.1. Sistemik kortikosteroidler.....	20
2.11.2. Adjuvan immünsüpresif ve immünmodülatörler.....	21
2.11.3. Diğer tedaviler.....	25
2.11.4. Topikal tedavi.....	26
2.12. Seyir ve Takip.....	26
3. Bireyler ve Yöntem.....	27
4. Bulgular.....	29
5. Tartışma.....	37
6. Sonuç.....	57
7. Kaynaklar.....	58

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE:	Angiotensin converting enzyme
ANA:	Anti nükleer antikor
BMZ:	Bazal membran zonu
DİF:	Direkt immünofloresan
Dsg:	Desmoglein
Dsc:	Desmokollin
HLA:	Human leukocyte antigen
IVIG:	İntravenöz immünglobülin
İA:	İmmünoadsorbsiyon
İEN:	İntraepidermal nötrofilik
İİF:	İndirekt immünofloresan
İSA:	İntersellüler aralık
PE:	Pemfigus eritematozus
PF:	Pemfigus foliaseus
PH:	Pemfigus herpetiformis
PNP:	Paraneoplastik pemfigus
PV:	Pemfigus vulgaris
PVt:	Pemfigus vejetans
SPD:	Subkorneal püstüler dermatoz
UV:	Ultraviyole

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pemfigus, derinin yapısal proteinlerine karşı gelişen otoantikorların neden olduğu, deri ve mukozalarda vezikülobüllöz lezyonlarla karakterize otoimmün bir hastalık grubunu tanımlamaktadır. Pemfigus, tüm yaş gruplarında tanımlanmış olmakla beraber en sık 40-60 yaşları arasında görülmektedir (1,2). Hastalık kadınlarda erkeklere oranla biraz daha sık görülmektedir (1,3).

Pemfigus, düzensiz coğrafik dağılım gösteren ve tüm dünyada görülebilen bir hastalıktır (4). Hastalığın insidansı dünya genelinde milyonda 0.5-16.1 arasında değişmektedir (5,6,7). Pemfigus vulgaris Akdeniz bölgesi ülkelerinde ve Yahudilerde daha sık görülürken Pemfigus foliaceus, Brezilya ve Tunus'ta daha sıktır (8).

Pemfigus dört ana klinik forma ayrılabilir: Pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF), paraneoplastik pemfigus (PNP) ve IgA pemfigusu (4). İlaça bağlı pemfigus ve pemfigus herpetiformis (PH) ise sonradan tanımlanmış daha nadir alt tiplerdir (8,9).

Uzun süreli bir seyir gösteren hastalık belirgin bir morbidite ve artmış bir mortalite hızına sahip olup, dermatolojik hastalıklar içinde bu yönüyle ayrı bir yere sahiptir. Kortikosteroidlerin tedavide kullanılmaya başlanmasından önce % 90'ın üzerinde olan mortalite oranı günümüzde % 5'e kadar düşmüştür (1).

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğinde takip edilen pemfiguslu hastalar prospektif ve/veya retrospektif analizle hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyet, hastanın yaşadığı coğrafik bölge, klinik özellikler, tedavi ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi ve bulgular önceki çalışmalarla karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Pemfigus, epidermisteki keratinositler arasındaki bağlantıların kopması sonucu oluşan, nedeni bilinmeyen, kronik, otoimmün, vezikülobüllöz bir hastalıktır. İmmünopatolojik olarak keratinosit hücre yüzeyi antijenlerine karşı dolaşan ve in vivo antijene bağlanmış dolaşan otoantikörler vardır (8).

2.2 Sınıflama

Pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, paraneoplastik pemfigus ve IgA pemfigusu hastalığın temel alt tipleridir (4). Pemfigus vejetans (PVt), pemfigus vulgarisin nadir görülen bir varyantı olup Neumann ve Hallopeau olmak üzere iki klinik tipi bulunmaktadır (8,10). Pemfigus foliaceusun ise pemfigus eritematozus (PE) ve fogo selvagem şeklinde iki klinik tipi vardır (8,10). Paraneoplastik pemfigus, neoplazilerin eşlik ettiği ve genellikle ağır seyreden bir pemfigus tipidir (11). IgA pemfigusu keratinositlere karşı gelişen IgA tipi antikörlerle karakterize olup intraepidermal nötrofilik tip ve subkorneal püstüler dermatoz tipi şeklinde iki alt tipi vardır. İlaça bağlı pemfigus ve pemfigus herpetiformis (PH) diğer pemfigus varyantlarıdır.

Tablo 1. Pemfigus sınıflandırması

• Pemfigus vulgaris ➤ Pemfigus vejetans - Neumann tipi - Hallopeau tipi • Pemfigus Foliaceus ➤ Pemfigus eritematozus ➤ Fogo selvagem • Paraneoplastik pemfigus • IgA pemfigusu ➤ İntraepidermal nötrofilik tip ➤ Subkorneal püstüler dermatoz tipi
--

2.3. Tarihçe

Pemfigus terimi Yunanca bir kelime olan ve içi su dolu kabarcık anlamına gelen '*pemphix*' kelimesinden türemiştir. Pemfigus terimi ilk kez 1768 yılında De Sauvages tarafından kullanılmıştır. Beutner ve Jordon'un 1964 yılında PV'li hastaların serumunda keratinositlere karşı gelişmiş dolaşan otoantikörleri keşfetmeleri ise pemfigusun modern tarihinin temelini oluşturmuştur (12). Daha sonra özellikle 1970-1990 arasında yeni çalışmalarla hem pemfigus antijenlerinin patojenik olduğu gösterilmiş hem de immünopresipitasyon, immunoblotting ve immunokimyasal yöntemlerle pemfigusun hedef antijenleri tanımlanmıştır (13).

2.4. Epidemiyoloji

Pemfigus tüm dünyada ve tüm etnik gruplarda görülebilen bir hastalıktır. Hastalığın insidansı farklı bölgelerde milyonda 0.5-16.1 arasında değişmektedir. Tüm ırklarda görülebilen hastalık, özellikle Yahudilerde ve Akdeniz bölgesi ülkelerinde daha sıktır. İsrail'de hastalığın insidansı milyonda 16.1 olarak belirlenmiştir (7). Türkiye'ye yakın konumdaki ülkelere Romanya'da insidans milyonda 4, Bulgaristan'da ise milyonda 4.7 olarak bildirilmiştir (14,15). Türkiye'nin Akdeniz bölgesinde ise hastalığın insidansı milyonda 2.4 olarak hesaplanmıştır (16).

Dünya genelinde tüm klinik tipler içinde en sık görülen PV olup, olguların en az 2/3'ünü oluşturmaktadır. Kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada olguların %88.5'i PV olarak belirlenmiştir (17). Brezilya, Tunus ve Finlandiya'da PF daha sık görülen klinik tiptir. Özellikle Brezilya'da PF endemik olarak görülmekte ve PV'den 20 kat daha fazla saptanmaktadır (1,8).

Pemfigus her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Dünya genelinde en sık görüldüğü yaş aralığı 40-60 yaş arasındır. Pemfigus dünya genelinde kadınlarda erkeklere oranla biraz daha sık görülmekle beraber bir çok ülkede her iki cinsiyet arasında önemli bir fark yoktur (1,18).

2.5. Etiyoloji ve Patogenez

Epidermiste hücreler arası bağlantı desmozomlarca sağlanmaktadır. Desmozomların hücre içinde kalan desmozomal plak kısımları desmoplakin, plakoglobin ve plakofilin gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinlerden oluşur. İki keratinositin desmozom düzeyinde paylaştığı dar hücre dışı aralık desmozomal merkezi oluşturur ve burada desmozomal kaderinler olarak bilinen kalsiyum bağımlı moleküller olan desmogleinler (Dsg1-4) ve desmokollinler (Dsc1-3) yer alır (8,19).

Keratinositler arasındaki adezyonun kaybolması sonucu hücrelerin birbirinden ayrılması akantoliz olarak adlandırılır ve tüm pemfigus formlarında saptanan temel patolojidir (19,20). Keratinosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorlar adezyonun kaybı ve ardından bülün oluşumunda patolojik olarak temel rolü oynarlar (8). Bu otoantikorlar tüm pemfigus formlarında deride ve dolaşımda saptanabilirler. Dolaşımda bulunan antikorlar aktif hastalığı olanların en az % 80' inde saptanır. Yine hastaların % 90' ında lezyonda ve lezyona komşu sağlam deride depolanmış antikorlar saptanabilir. Bu antikorlar genellikle IgG tipinde olmakla birlikte bazen IgM, IgA ve kompleman proteini C3 depolanması da izlenebilir (20). Otoantikor üretimi aktif hastalıkta genellikle IgG4 şeklindedir. Remisyonadaki hastalarda ise daha çok IgG1 antikorlar bulunur. Akut başlangıçlı ve aktif PV'li hastalarda IgG4 yanında dsG3'e karşı gelişmiş IgE antikorlarının da bulunduğu ve IgE düzeylerinin akut başlangıçla korele olduğu gözlenmiştir (21). Pemfigus otoantikorlarının patojenik olduklarına ve bülün oluşumunda primer rol oynadıklarına dair bazı kanıtlar elde edilmiştir:

- 1- Hastalardan elde edilen otoantikorlar deri-organ kültürlerinde, kompleman yokluğunda bül oluşturabilirler (8)
- 2- Antikor titreleri hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermektedir (19).
- 3- Pemfigus vulgarisli annelerin yenidoğanlarında plasentadan geçen anneye ait IgG'nin neden olduğu geçici bir hastalık görülebilir (8).
- 4- Hastalardan elde edilen antikorların yeni doğan farelere pasif transferi, bu farelerde tipik histolojik bulgularla beraber bül gelişimine yol açar (8).

Pemfigusta intersellüler antikorlar keratinosit hücre yüzeyindeki antijenlere karşı gelişirler. Her bir pemfigus alt tipinde hedef antijen profili farklıdır.

Tablo 2. Pemfigusta hedef antijenler

Hastalık	Otoantikor	Antijenler
Pemfigus vulgaris		
Mukozal ağırlıklı tip	IgG	Desmoglein 3
Mukokutanöz tip	IgG	Desmoglein 1, Desmoglein 3
Pemfigus foliaceus	IgG	Desmoglein 1
Paraneoplastik pemfigus	IgG	Desmoglein 1, Desmoglein 3, Pektin, Desmoplakin 1, Desmoplakin 2, Büllöz pemfigoid antijen 1, Envoplakin, Periplakin
İlaca bağlı pemfigus	IgG	Desmoglein 1, Desmoglein 3
IgA pemfigusu		
SPD tipi	IgA	Desmokolin 1
İEN tipi	IgA	?
Pemfigus herpetiformis	IgG	Desmoglein 1, Desmoglein 3

Son yıllarda bazı PV’li hastaların serumlarının dsG4 ile reaktivite gösterdiği saptanmışsa da; bu molekülün özellikle kıl folikülünde adezyon sağladığı anlaşılmıştır. Yine asetilkolin reseptörlerine karşı IgG antikorları saptanmış olmakla beraber, bunların pemfigusla olan patojenik ilişkileri belirsizdir (8).

Otoantikorların pemfigustaki patojenik rolleri kesin olsa da bu antikorların hedefe bağlandıktan sonra hangi mekanizmayla akantolize neden oldukları net değildir. Antikorların desmogleinlerin fonksiyonlarını moleküler düzeyde doğrudan fiziksel olarak bloke edebileceği öne sürülmüştür (8). Öne sürülen diğer bir mekanizma da otoantikorların keratinositlerde epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) aktive ederek Fas apoptotik yolağının indüksiyonu ile akantolizi tetiklemeleridir (22).

Pemfigus patofizyolojisinin anlaşılmasında çok önemli ilerlemeler elde edilmesine rağmen bu hastalarda neden patojenik otoantikorlar oluştuğu halen bilinmemektedir (8). Bununla birlikte hastalığın gelişiminde bazı predispozan ve tetikleyici faktörlerin varlığı söz konusudur.

2.5.1. Predispozan ve tetikleyici faktörler

Pemfiguslu bireylerde predispozisyon yaratan genetik faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Sağlıklı popülasyona kıyasla pemfiguslu hastalarda belli HLA klas 2 antijenleri belirgin olarak yüksek sıklıktadır (4). Hastalıkla ilgili klas 2 moleküllerin ds3 peptidlerinin T hücrelerine sunulmasını sağladıkları ileri sürülmüştür (4).

Yapılan çalışmalarda HLA klas 2 antijenlerinden HLA-DRB1*04, DRB1*14 ve DQB1*05 ile pemfigus arasında güçlü birliktelikler saptanmıştır. HLA-DRB1*04 antijeni özellikle Askenazi kökenli Yahudilerde, HLA-DRB1-14 antijeni ise Avrupalı beyaz ırk, Amerikalı beyaz ırk, Japon ve Pakistanlı hastalarda yüksek sıklıkta görülmektedir (1). Türkiye'nin Akdeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada HLA-A*11, CW*01, HLA-DRB1*04, DRB1*14, DQB1*05 ve DPB1*0401 antijenleri pemfiguslu hastalarda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (23).

Pemfiguslu bireylerin büyük çoğunluğunda hastalık herhangi bir tetikleyici olmadan idiyopatik olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte hastaların bir kısmında hastalığın oluşumunu kolaylaştıran bazı tetikleyiciler söz konusudur (24).

İlaç alımı pemfigus oluşumunda en sık görülen tetikleyici faktörlerden biridir. Kimyasal yapıları ele alındığında fenol ve tiyol içeren ilaçlar en sık suçlananlardır (24). İlacın kesilmesi ile tiyol ilaçlara bağlı pemfigusta %40-50, tiyol olmayan ilaçlara bağlı pemfigusta ise %15 oranında spontan iyileşme görülmektedir (9).

Tablo 3. Pemfigusu tetikleyen ilaçlar

Tiyol içeren ilaçlar	Fenol içeren ilaçlar	Diğerleri
➤ Penisillamin ➤ Kaptopril ➤ Penisilinler ➤ Sefalosporinler ➤ Piroksikam ➤ Altın tuzları ➤ Thiamazol	➤ Sefalosporinler ➤ Aspirin ➤ Rifampin ➤ Levodopa ➤ Eroin ➤ Pentaklorofenol ➤ Fenobarbital	➤ Kaptopril dışındaki ACE inhibitörleri ➤ NSAİ ilaçların çoğu ➤ Nifedipin ➤ Biyolojik immün cevap düzenleyicileri (interferonlar, aşılar, ve sitokinler)

Klinik alışmalar viral enfeksiyonların, özellikle de herpesvirüs enfeksiyonlarının pemfigus vulgaris patogenezindeki olası rolüne işaret etmektedir (24). Pemfiguslu 20 hastada yapılan bir çalışmada, bazı hastaların deri lezyonlarında ve dolaşan lenfomonositlerinde herpes simpleks virüs, Epstein-Barr virüs ve human herpes virüs-6'ya ait DNA dizileri saptanmıştır (25).

Güneş yanıkları, iyonize radyasyon, termal ve elektrik yanıkları, cerrahi ve kozmetik prosedürler gibi çok sayıda fiziksel faktörün, yatkın kişilerde pemfigusu tetiklediği ortaya konmuştur (24). Ultraviyole radyasyon bu faktörler arasında en önemli olanıdır. Psoralen ve UVA sonrası tetiklenen PV'li olguların olması bu etkiden ultraviyole A'nın sorumlu olduğunu düşündürmektedir (24).

Bazı kimyasallar allerjik kontakt dermatit oluşturarak veya diğer bazı mekanizmalarla pemfigusu alevlendirebilir ve tetikleyebilir (24). Organofosfat pestisidlerle olan maruziyetin pemfigusun ortaya çıkışında tetikleyici olduğu saptanmıştır. Organofosfatların nikotinik asetilkolinesteraz yolunu bloke etmesi ve östrojenik etkileri olması bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (24,26). Organofosfatların tersine sigara kullanımının anti-östrojenik ve kolinerjik agonistik etkilerinden dolayı pemfigustan koruyucu etkisi olabileceği düşünülmektedir (24,26).

Beslenme alışkanlıklarının yatkın kişilerde pemfigusu tetikleyebileceği bildirilmiştir (1,24). Besinlerden tiyol içerenler (soğan, sarımsak, pırasa), fenol içerenler (karabiber, kırmızı biber), tanin içerenler (kiraz, kırmızı şili biberi, böğürtlen, kırmızı şarap, çay, baharatlar, kızılçık) ve izotiyosiyanat içerenler (hardal, karnabahar, turp, brokoli, Brüksel lahanası) en çok sulananlardır (19,24).

Deri ve sinir sistemi arasında önemli bir bağlantı vardır ve bu sistemler benzer sitokin ve nörotransmitterler aracılığıyla işlev görür. Emosyonel stres sonrası tetiklenen çok sayıda pemfigus olgusu bildirilmiştir (24).

2.5.2. Desmoglein kompensasyon teorisi

Pemfigusun tüm formları farklı antikör profiline sahiptir. Yüzeyel ve derin formları arasında lezyonların anatomik dağılımı açısından belirgin farklar

bulunmaktadır. Pemfigusun klinik özellikleri, deri ve mukozalardaki desmoglein dağılımını temel alan desmoglein kompensasyon teorisi ile açıklanabilir. Bu teoriye göre dsg1 ve dsg3 hücre adezyonunu birlikte sağlarlar ve aynı hücrede birlikte eksprese edildikleri zaman birbirlerini kompanse ederler (4,8,20).

Epidermis içinde desmogleinlerin ekspresyonu, deri ve mukozalar arasında farklılıklar göstermektedir. Deride dsg1 epidermisin yüzeysel tabakalarında daha yoğun iken derin tabakalarda az miktarda eksprese edilir. Dsg3 başta bazal ve parabazal tabakalar olmak üzere epidermisin derin kısımlarında yoğun olarak eksprese edilirken, yüzeysel epidermiste yoktur. Her iki dsg saçlı deri, yüz ve gövdenin üst kısımlarında daha yoğun iken bacaklarda düşük oranda eksprese edilir. Mukozalarda ise dsg3 epidermisin tüm tabakalarında varken dsg1 sadece yüzeysel epidermiste eksprese edilir (4,8,20).

PF'de sadece anti-dsg1 antikorları vardır. Epidermisin derin kısımlarında dsg3, dsg1' i kompanse eder ve bu bölge hastalıktan etkilenmez. Ancak epidermisin yüzeysel tabakasında dsg3 yeterli miktarda olmadığından dsg1' i kompanse edemez ve bu bölgede büller gelişir. Mukozada dsg1 yüzeysel tabakada eksprese edildiği ve bu bölgede dsg3 tarafından kompanse edildiği için hastalıkta mukozal tutulum görülmez (4,8,20).

Mukozal ağırlıklı PV'de sadece anti-dsg3 antikorları vardır. Deride dsg3 sadece derin tabakalarda olduğundan ve bu bölgede dsg1 tarafından kompanse edildiğinden deride ya hiç lezyon olmaz ya da sınırlı bir tutulum olur. Mukozada ise dsg3 tüm tabakalarda olduğundan ve derin kısımlarda dsg3' ü kompanse edecek dsg1 olmadığından mukozalarda tutulum görülür (4,8,20).

Mukokutanöz PV'de ise hem dsg1 hem de dsg3'e karşı antikorlar bulunur. Her iki proteinin fonksiyonu engellendiği için hem deri hem de mukozalarda yaygın tutulum görülür (4,8,20).

2.6. Pemfigus Formları ve Klinik Özellikleri

Pemfigusta antijenlerin eksprese edildiği anatomik bölgeler ve otoantikor profili ile ilişkili olarak lezyonlar saçlı deri, yüz, gövde üst kesimler ve mukozalarda

sık olarak görülürken alt ekstremitelerde ise daha nadirdir (10,20). Pemfigusta oluşan büller travmaya oldukça dayanıksız olup kolayca patlar ve erozyonlara dönüşürler.

Akantolizin klinikteki karşılığı ‘Nikolsky belirtisi’ olarak adlandırılır. Bu belirti pemfigus, toksik epidermal nekroliz, stafilokoksik ha lanmı  deri sendromu gibi intraepidermal hastalıklarda pozitif iken büllöz pemfigoid gibi subepidermal hastalıklarda negatiftir (10,20,27). Nikolsky belirtisi iki şekilde saptanabilir:

1- B l n çatısından veya kenardaki b l artı ından yukarı doğru çekildiğinde deri boyunca sıyrılma olması ya da kenardaki normal deriye burgu biçiminde bası uygulandığında erozyon oluşması marjinal Nikolsky belirtisi;

2- Lezyondan uzak sağlam deriye burgu şeklinde bası uygulanmasıyla erozyon oluşması direkt Nikolsky belirtisi olarak adlandırılmaktadır.

Direkt Nikolsky belirtisinin sensitivitesi düşük olmasına rağmen spesivitesi %100’e yakındır (10,20,28).

2.6.1. Pemfigus vulgaris

En sık görülen pemfigus formudur. Hastaların %60-80’inde ilk tutulum yeri oral mukoza olup, neredeyse tamamında hastalığın seyri sırasında oral lezyonlar gelişir (8,20,27). Büller kolay patladığı için muayenede çoğu zaman sadece erozyonlar görülür. Bu erozyonlar oral kavitenin her yerinde olabilir; ancak en sık yanak ve damak mukozasındadır (8,20). Düzensiz kenarlı bu lezyonlar gıda alımını zorlaştıracak şekilde ağrılı olabilir ve kilo kaybına neden olabilir (29). Lezyonlar dudaklara doğru genişleyip burada hemorajik krutlu erozyonlara neden olabilir (8,27). Yaygın oral lezyonların varlığında oral hijyen bozulur ve kötü bir a ız kokusu gelişir (27). Sadece oral lezyonu olan PV’li hastalarda tanı gecikebilir. Bu sürenin 7 yıla kadar uzayabilece i bildirilmiştir (8,30).

PV’de genellikle oral kaviteden ba layan hastalık, haftalar veya aylar sonra deride görülmeye ba lar. Bazen hastalık direkt olarak deriden ba layabilir (16,20). Lezyonlar vücudun her yerinde ortaya çıkabilir; ancak gövdenin yan yüzlerinden ziyade i  ve merkezi kısımları tutma eğilimindedir (20,31). Eritemli veya normal bir

zemin üzerinde gelişen büllerin içeriği genellikle berraktır. Kısa sürede patlayıp erozyonlara dönüşen lezyonların kendiliğinden iyileşme eğilimi zayıftır (8).

Ağız mukozası haricinde diğer mukozalar da hastalıktan etkilenebilir. Farinks, larinks ve özefagus tutulumu disfaji, odinofaji, ses kısıklığı ve dispneye neden olabilir. Özellikle endoskopik işlemler sonrası özefagusun yüzeyel tabakasının kalıp şeklinde soyulduğu 'yüzeyel disekan özefajit' tablosu ortaya çıkabilir (20,27). Burun mukozası tutulumu nazal konjesyon ve kanlı burun akıntısına; ürogenital mukozaya tutulumu kanlı akıntı, dizüriye; rektal mukozaya tutulumu hematokezyaya ve göz tutulumu nonsikatrisyel konjunktivite neden olabilir (10,20,27). PV'de %40'a varan oranda tırnak tutulumu görülür. En sık görülen bulgular onikomadezis ve kronik paronişidir. Tırnak tutulumu genellikle hastalığın alevlenme belirtisi olarak kabul edilir ve bazen de hastalığın ilk klinik bulgusudur (10).

Pemfigusta lezyonlar genellikle skar bırakmadan hiperpigmente yamalar şeklinde iyileşirler. Hastalık tedavisiz bırakıldığında yaygın deri tutulumu görülebilir. Bu durumda şiddetli sıvı-elektrolit dengesizliği ve enfeksiyonlar mortalite ve morbiditeye neden olabilir (10,27).

2.6.2. Pemfigus vejetans

PV'nin nadir görülen, daha hafif seyirli bir varyantıdır. Genellikle kıvrım bölgeleri ve saçlı deride bül ve püstüller şeklinde başlayıp, kısa sürede erozyonlara ve sonunda vejetatif plaklara dönüşen lezyonlar görülür. Özellikle erken dönemlerde dilde serebriform değişiklikler gözlenebilir. Hastalığın PV gibi başlayıp daha yaygın lezyonlarla seyreden Neumann tipi ve daha lokalize ve hafif seyreden Hallopeau tipi olmak üzere iki klinik görünümü vardır. Neumann tipinde PV'dekine benzer oral lezyonlar görülebilir (8,20,27).

2.6.3. Pemfigus foliaceus

Pemfigusun yüzeyel formu olup subkorneal büllerle karakterizedir. Hastalık genellikle saçlı deri, yüz ve gövde üst kesimler gibi seboreik bölgelerde üzeri kepekli ve kabuklu erozyonlar şeklinde ortaya çıkar (8,10,27). Büller çok fragil olduğu için genellikle sağlam olarak saptanamazlar. Belirgin kaşıntı ve yanmaya neden olabilen

hastalık çoğunlukla hafif bir seyirle, yıllarca devam eder (8,27). Tedavisiz olgularda lezyonlar birleşip ekfoliyatif eritrodermiye neden olabilir (10). Nikolsky belirtisi pozitifdir. Oral mukoza tutulumu ise nadirdir (8).

2.6.4. Pemfigus eritematozus

PF'nin daha hafif seyirli olan lokalize bir varyantıdır. Pemfigus seboreikus veya Senear-Usher sendromu olarak ta bilinir. Hastalık saçlı deri, göğüs, kulaklar ve burun çevresi gibi bölgelerde keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklar ve bazen büllerle karakterizedir (8,27). Yüzde lupus eritematozusta olduğu gibi kelebek tarzı tutulum olabilir. Oral mukoza ise tutulmaz (9). Hastaların %30'unda düşük titrede ANA pozitifliği görülürken %80'inde lupus bant testi pozitif olarak saptanır (27). Direkt immünofloresan incelemede pemfigusta olduğu gibi intersellüler IgG birikimi yanında dermoepidermal alanda lupusta olduğu gibi kesintisiz ve granüler tarzda IgG ve C3 depolanması vardır (20). Pemfigus eritematozus tedavilere iyi yanıt verir ve yıllarca lokalize kalma eğilimindedir. Nadiren jeneralize PF'ye dönüşebilir (4,27).

2.6.5. Fogo selvagem (Endemik pemfigus foliaceus)

PF'nin Brezilya ve Kolombiya başta olmak üzere tüm Güney Amerika'da endemik olarak görülen varyantı olup dünyada endemik olarak görülen tek otoimmün hastalıktır (8,32). Fogo selvagem Portekizcede kontrolsüz veya vahşi yangın anlamına gelir (32). Hastalığın klinik ve histopatolojik özellikleri sporadik PF ile aynıken, farklı olarak özellikle genç erişkinleri etkiler. Hastalar tipik olarak ağrı ve yanma hissi tariflerler (9,32).

Endemik PF'li hastaların çoğu nehirlerle yakın yerlerde ve hastalığın gelişiminde tetikleyici olduğu düşünülen vektör karasineklerin (*Simulium* spp.) uçuş menzili içinde yaşarlar. Ayrıca bölgedeki sosyoekonomik gelişmişlik arttıkça hastalığın görülme sıklığı azalır. Fogo selvagem genellikle hafif seyirlidir ve tedavilere iyi yanıt verir (8,32).

2.6.6. Paraneoplastik pemfigus

Paraneoplastik pemfigus, altta yatan malign veya benign neoplazmlarla birliktelik gösteren şiddetli seyirli bir pemfigus formudur. En sık eşlik eden

neoplaziler non-Hodgkin lenfoma (%40), kronik lenfositik lösemi (%30) ve Castleman hastalığıdır (%10). Timoma ve sarkomlar ile de birlikte olabilir (8,20).

Hastalığın en önemli özelliği dirençli oral lezyonlardır. Ağız içinde vermilyona kadar uzanan yaygın ülserler, dudaklarda hemorajik kurutlu yaygın erozyonlar görülür (9,27). Gözlerde skar oluşturan psödomembranöz konjunktivit, akciğerlerde ise fatal seyredebilen bronşiyolitits obliterans gelişebilir (8). Diğer mukoza tutulumları da sıktır. Deri lezyonları oldukça çeşitlidir. PV'dekine benzer gevşek büller, büllöz pemfigoidi andıran gergin büller, eritema multiformede görülen hedef lezyonlar ve likenoid döküntüler saptanabilir (9,11,27). Tedaviye rağmen enfeksiyonlar ve solunum problemleri nedeniyle hastalıkta mortalite yüksektir (20,33).

2.6.7. IgA pemfigusu

Keratinosit yüzeyine karşı gelişmiş IgA tipi antikorlarla karakterize bir pemfigus tipidir. Genellikle orta yaşlı ve yaşlılarda görülür. İntraepidermal nötrofilik tip ve subkorneal püstüler dermatoz tipi şeklinde iki varyantı vardır (8,20,27). Her iki tipte de normal veya eritemli deri üzerinde gelişen ve birleşme eğilimi göstererek anüler veya sirsine lezyonlar oluşturan gevşek vezikül ve püstüller mevcuttur (8). Ek olarak intraepidermal nötrofilik tipte püstüller karakteristik olarak ayçiçeğine benzer şekilde dizilirler. Lezyonlar en sık kasık ve aksillada yerleşir. Kaşıntı, bu hastalarda oldukça belirgin bir semptomdur (8,10).

2.6.8. İlaça bağlı pemfigus

İlaç kullanımı ile ilişkili olan bu pemfigus formunun klinik ve laboratuvar bulguları sporadik pemfigusla aynıdır (20). Bulgular tiyol grubu ilaç alımıyla aylar içinde ve genelde PF şeklinde; tiyol olmayan ilaç alımıyla ise haftalar içinde ve genelde PV şeklinde ortaya çıkar (34).

2.6.9. Pemfigus herpetiformis

İmmünolojik olarak pemfigusun, klinik olarak ise dermatitis herpetiformisin özelliklerini taşıyan bir pemfigus çeşididir (8,10). Klinik olarak eritemli ürtikeryal

plaklar ve herpetiform dizilim gösteren veziküller vardır. Kaşıntı genellikle oldukça şiddetlidir (10). Pemfigus foliaceus veya pemfigus vulgarise doğru gidiş olabilir (8).

2.7. Pemfigus ve Gebelik

Pemfigus çoğunlukla orta-ileri yaş hastalığı olduğu için pemfigus ve gebelik birlikteliği nadir olarak görülür. Gebelik öncesi pemfigus tanısı alanlarda özellikle gebeliğin ilk trimesterinde ve postpartum dönemde alevlenme olabilir (35). Bu gebeliklerde spontan ve terapötik abortus ile ölü doğum ve perinatal ölüm oranları sağlıklı gebeliklere göre yüksektir (35,36).

2.8. Neonatal Pemfigus

Pemfiguslu gebe bir kadından otoantikorların transplasental geçişi sonucu bebekte pemfigus lezyonlarının görüldüğü nadir bir durumdur. Olguların büyük kısmında annede PV vardır (37). Bu durum yenidoğan epidermisinde ds3 miktarının fazla olması ile açıklanmaktadır (8). Hastalık 2 ay içinde spontan olarak iyileşmektedir (37).

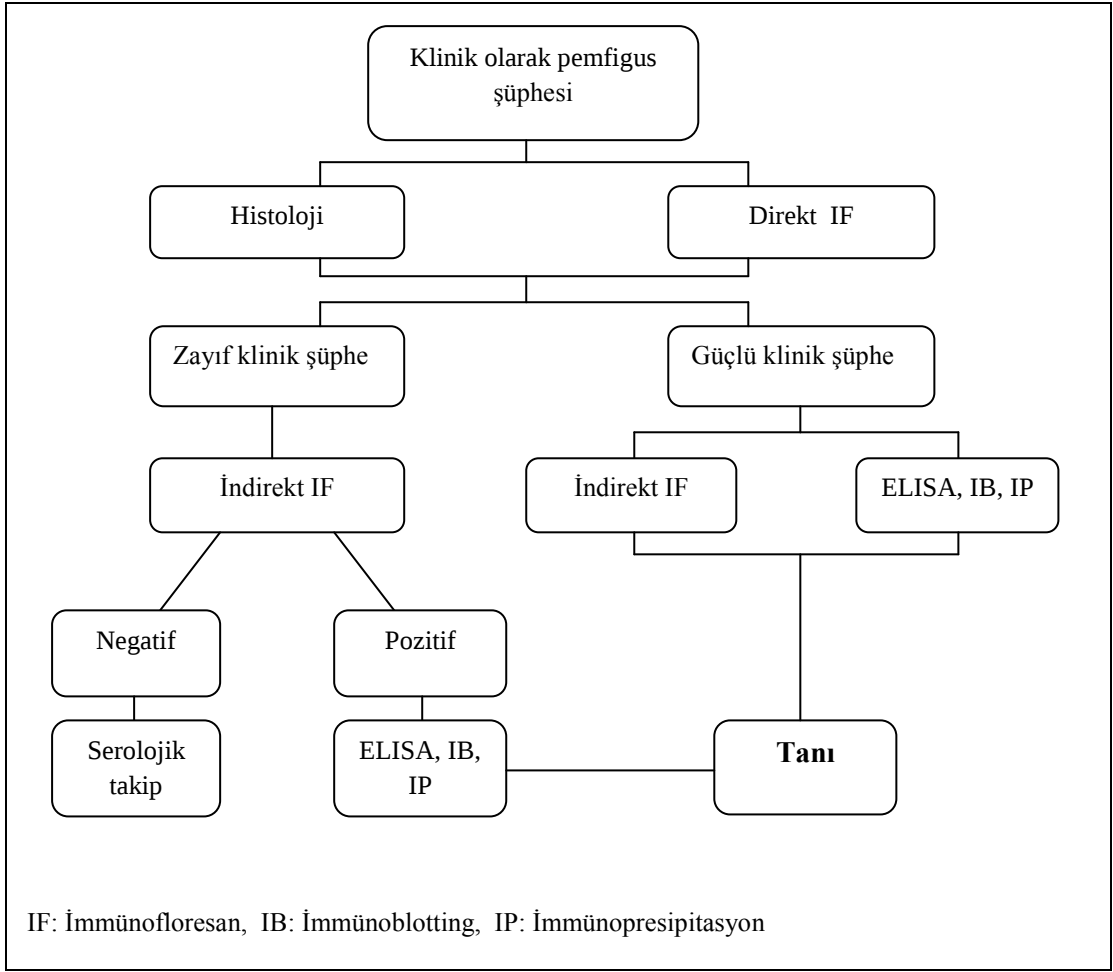
2.9. Tanı

Pemfigus formlarında oldukça değişken klinik görünümeler olduğundan sadece klinik bulgularla tanıya ulaşmak mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte tanıya ulaşmada ilk basamak olarak ayrıntılı tıbbi öykü alınmalı ve mukozaların inspeksiyonunu da içeren fizik muayene yapılmalıdır (38).

Histopatolojik inceleme pemfigus tanısında önemli bir yer tutmakta ve tanısal basamaklar içinde yer almaktadır. Ancak sadece histopatolojik bulgulara dayanarak pemfigus tanısı koymak güvenilir bir yaklaşım değildir (38,39). Histopatolojik bulguların mutlaka immünofloresan, ELISA, immunoblotting ve immunopresipitasyon gibi yöntemlerle doğrulanması önerilmektedir (20,38).

Tzanck sitoloji ile hücrelere ait özelliklerin saptanması da klinik tanıya yardımcı, hızlı ve pratik bir yöntem olarak kullanılmaktadır (20). Ancak tanıda histopatolojik incelemenin yerini almamalıdır (8,39). Pemfigus tanısında tanısal araçların basamaklı olarak kullanılması önerilmektedir (38).

Şekil 1. Pemfigusta tanısal yaklaşım



2.9.1. Histopatoloji

Pemfigus tanısında önemli bir yeri olan histopatolojik inceleme ile epidermisteki ayrışmanın seviyesi belirlenebilir. Doğru tanıya ulaşmak için biyopsi erken bir lezyondan alınmalıdır (8). Sadece mukozal tutulumu olan hastalarda bül görmek çok zor olduğu için biyopsi erode alanın aktif kenarından alınmalıdır (8). Keratinositler arası bağlantıların kopması ve hücrelerin birbirinden ayrılması olarak tanımlanan akantoliz ile sonuçta epidermis içinde oluşan bül formasyonu pemfigusun en belirgin histopatolojik özellikleridir (8,27).

Pemfigus vulgaris

Epidermis içinde suprabazal alanlarda veya nadiren stratum spinosum gibi daha üst tabakalarda ayrışma ve eşlik eden belirgin akantoliz vardır (4,8). Bül

kavitesi içinde eozinofiller ve akantolitik hücreler görülür. Bazal keratinositler hemidesmozomlar aracılığıyla bazal membrana tutunmaya devam ederler ve yanyana dizilerek ‘mezar taşı görünümü’ oluştururlar (8,27). Dermiste perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ve eozinofiller izlenir. Bazen erken lezyonlarda akantolizin eşlik etmediği, spongiyotik bir epidermiste eozinofillerin varlığıyla karakterize eozinofilik spongiyoz izlenebilir (8,27). Ancak bu bulgu büllöz pemfigoid başta olmak üzere bazı otoimmün büllöz hastalıklar ile kontakt dermatit ve atopik dermatitte de saptanabilir (8).

Pemfigus vejetans

Histopatolojik özellikleri genel olarak pemfigus vulgarise benzer. Ek olarak belirgin papillomatöz ve akantoz izlenir. Vakaların çoğunda eozinofilden zengin yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve özellikle Hallopeau tipinde intraepidermal eozinofilik mikroapseler görülür (8,27,40).

Pemfigus foliaseus

Pemfigus foliaseus ile alt tipleri olan pemfigus eritematozus ve fogo selvagemde görülen histopatolojik özellikler aynıdır. Subkornael alanda ayrışma ile granüler tabakada akantoliz ve diskaratotik keratinositler izlenir. Bül kavitesinde nötrofil infiltrasyonu ve özellikle erken lezyonlarda eozinofilik spongiyoz gözlenebilir. Dermiste eozinofillerin eşlik ettiği orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür (8,27,38).

Paraneoplastik pemfigus

Klinik bulgularla uyumlu olacak şekilde değişken histopatolojik özellikler gösterir. En belirgin özellikler suprabazal ayrışma ve akantoliz, epidermiste nekrotik keratinositler, bazal keratinositlerde vakuoler değişiklikler ve dermoepidermal bileşkede likenoid lenfositik infiltrasyondur (8,11,20).

IgA pemfigusu

IgA pemfigusunda temel histopatolojik özellik intraepidermal vezikül veya püstül oluşumudur. Püstülün intraepidermal seviyesine göre iki alt tip tanımlanır.

Subkorneal püstüler dermatoz tipinde püstüller subkorneal yerleşimliken, intraepidermal nötrofilik tipte suprabazal yerleşim gösterir veya tüm epidermisi kaplayabilir. Her iki tipte de akantoliz genellikle görülmez (8,38,39).

Pemfigus herpetiformis

Pemfigus herpetiformis histolojik olarak pemfigus foliaceus özellikleri gösterir. Az sayıda akantolitik hücre ve eozinofilik spongiyoz görülebilir (39).

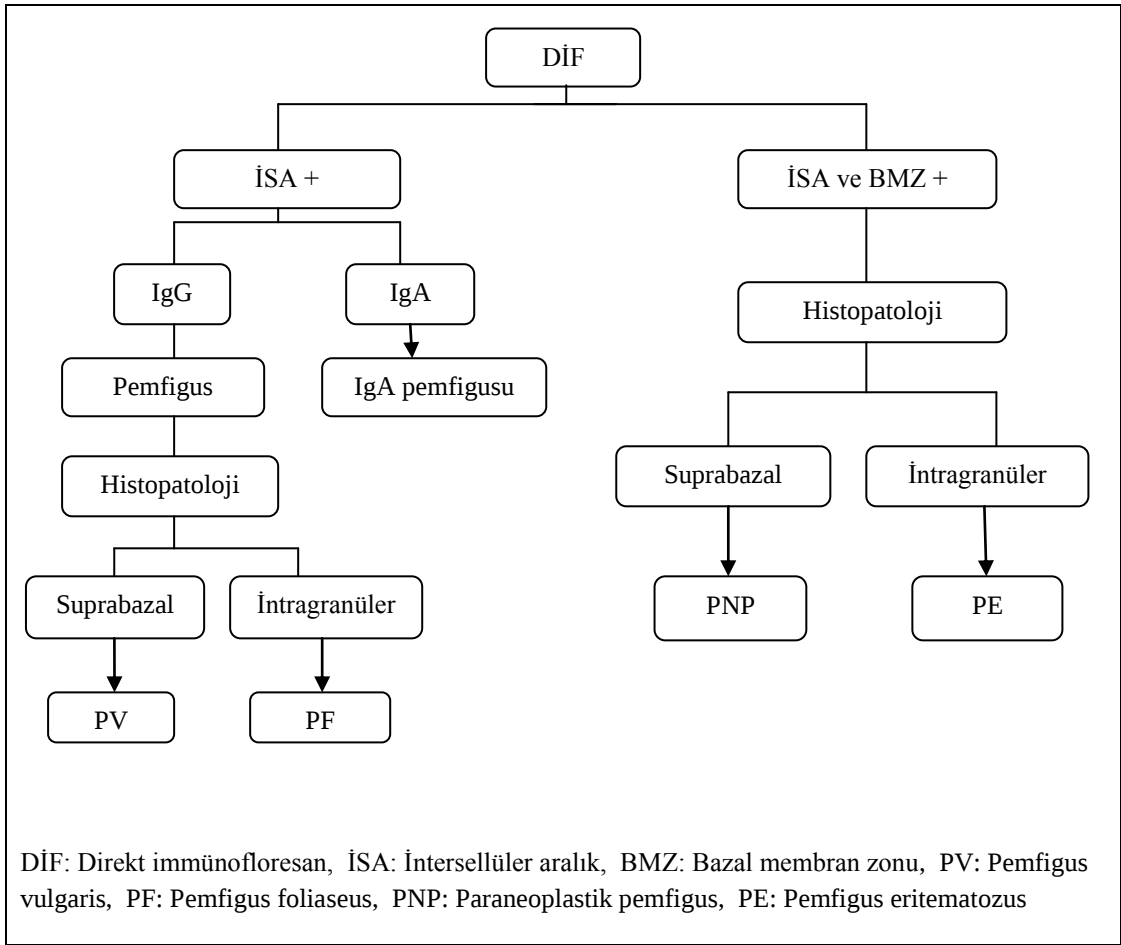
2.9.2. İmmünofloresan bulgular

Keratinositlere karşı gelişmiş otoantikorların gösterilmesi amacıyla kullanılan tekniklerdir. Direkt immünofloresan (DİF) ve indirekt immünofloresan (İİF) şeklinde iki yöntem olarak uygulanır.

DİF inceleme ile deri veya mukozalarda keratinosit yüzeyine bağlanmış antikorlar gösterilebilir. Pemfigus tanısı için altın standart olarak kabul edilir (8,20,38). DİF inceleme için alınacak biyopsi lezyon kenarındaki sağlam deriye veya mukozaya ait olmalıdır. Saptanan antikorlar hemen her zaman IgG ve bazen IgA'dır. Genellikle C3 depolanması eşlik eder (8,41). DİF incelemede intersellüler aralıkta (İSA) balık ağı görünümünde elma yeşili floresan şeklinde olan depolanma pemfigus için tanısaldır (20,41). Pemfigusun tüm formlarında epidermin tüm katlarını içeren İSA depolanması görülür. Ancak az sayıdaki pemfigus vulgaris olgusunda derin epidermiste ve yine az sayıdaki pemfigus foliaceus olgusunda da üst epidermiste daha yoğun depolanma olabilir. IgG ile olan İSA depolanması saptandığında histolojik olarak ayrışmanın seviyesi pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceus şeklinde tanıyı belirler. Tek başına IgA depolanması ise IgA pemfigusuna işaret eder (41).

İSA ile beraber bazal membran zonu (BMZ) depolanması pemfigus eritematozus ve paraneoplastik pemfigusta görülür. İki durumun ayrımı için epidermal ayrışmanın yerine bakılır. Subkorneal veya intragranüler ayrışma pemfigus eritematozusu, suprabazal ayrışma paraneoplastik pemfigusu gösterir (41).

Şekil 2. Pemfigusta direkt immüno Floresan inceleme algoritması



İİF ile epidermal hücrelere karşı gelişmiş hasta serumundaki dolanan IgG antikorları gösterilir. Sınırlı tutulumu olan hastalar ve remisyondaki hastalar haricinde İİF, pemfiguslu olguların çoğunda pozitifdir. PNP ve IgA pemfigusunda pozitiflik oranı biraz daha düşük olup sırasıyla %75 ve %50'dir (8,38,41).

2.9.3. Serolojik doğrulama testleri

DİF ve İİF ile saptanan otoantikorların hangi hedef moleküllere karşı spesifik olarak geliştiğini ortaya koymak için yapılan, uygulaması zor tekniklerdir. Bu amaçla ELISA, immüno blot ve immüno presipitasyon teknikleri kullanılmaktadır (38,42).

ELISA testinde hasta serumu standart test sistemlerine uygulanır ve bu şekilde özgül antikorlar tespit edilerek pemfigus alt tipleri belirlenir (8). Tanıyı

doğrulaması yanında, ELISA değerleri hastalığın aktivitesiyle korele olduğu için tedaviye yanıtın belirlenmesinde de kullanılabilir (43).

2.9.4. Tzanck sitoloji

Pemfigus tanısında lezyonlardaki sitolojik özelliklerin incelenmesi ile hızlı ve pratik bir tanıya ulaşılabilir, tedavi sürecinde yeni çıkan lezyonlar kolayca değerlendirilebilir (44).

Pemfigusta görülen en belirgin sitolojik özellik akantolitik hücrelerdir. Akantolitik hücreler yuvarlak şekilli, nükleus/sitoplazma oranı nükleus lehine artmış şekilde büyük nükleuslu ve dar sitoplazmalıdır (44). Dar olan sitoplazma nükleus çevresinde soluk (perinükleer halo) ve periferde daha koyu boyanır. Pemfigus herpetiformiste farklı olarak az sayıda akantolitik hücre ve çok sayıda iribaş (tadpole) hücresi gözlenir (45). Pemfigus lezyonlarında gözlenen inflamatuvar hücreler çoğunlukla nötrofil ve eozinofillerdir. Keratinositlerin çevresinde inflamatuvar hücreler zincir şeklinde veya rozet formasyonunda sıralanmış halde görülebilir (44).

Akantolitik hücreler pemfigusa özgü değildir ve diğer bazı hastalıklarda da görülebilir. Bunlardan en önemlisi herpes enfeksiyonlarıdır. Özellikle oral mukoza lezyonlarında iki hastalığın sitolojik bulgularla ayrımı mümkün olmayabilir (45). Akantolitik hücrelerin eşlik ettiği diğer durumlar Darier hastalığı, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, bullöz impetigo ve Hailey-Hailey hastalığı olarak sayılabilir (44).

2.10. Ayırıcı Tanı

Pemfigus formları zengin klinik özelliklerinden dolayı çok sayıda hastalıkla ayırıcı tanıya girer. Dikkatli bir medikal öykü, klinik muaye ve sonrasında uygulanacak ileri tanı yöntemleriyle tanı kesinleştirilebilir (20).

Pemfigus vulgarisin deri lezyonlarının ayırıcı tanısında diğer pemfigus formları, Hailey-Hailey hastalığı, lineer IgA dermatozu, bullöz pemfigoid, eritema multiforme ve geçici akantolitik dermatoz düşünülmelidir. Sadece oral lezyonlar varsa herpetik stomatit, aftöz stomatit, eritema multiforme, Stevens- Johnson sendromu, liken planus ve sikatrisyel pemfigoid dışlanmalıdır (8).

Pemfigus vejetansın ayırıcı tanısında; kondiloma akkümünata, kondiloma lata, iyododerma, bromoderma, halojenoderma, akantozis nigrikans, granüloma inguinale, amibik granülom, Hailey-Hailey hastalığı ve blastomikoz düşünülmelidir (9,20).

Pemfigus foliaseus; diğer pemfigus formları, seboreik dermatit, büllöz impetigo, Lineer IgA dermatozu, subkorneal püstüler dermatoz, subakut kutane lupus eritematozus ve stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ile ayırıcı tanıya girer (8,9).

Paraneoplastik pemfigusun ayırıcı tanısında pemfigus vulgaris, sikatrisyel pemfigoid, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, graft versus host hastalığı, liken planus ve inatçı viral enfeksiyonlar düşünülmelidir (8,9).

IgA pemfigusu ayırıcı tanısı; subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaseus, büllöz impetigo, nekrolitik migratuvar eritem, dermatitis herpetiformis ve püstüler psöriazisi içerir (8,9).

Pemfigus herpetiformis; dermatitis herpetiformis, lineer IgA dermatozu ve büllöz pemfigoid ile ayırıcı tanıya girer (9).

2.11. Tedavi

Pemfigus kendiliğinden iyileşme eğilimi göstermeyen ve tedavi edilmediğinde mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır. Bu nedenle tanı kesinleştirildikten sonra erken dönemde tedaviye başlanmalıdır (20).

Pemfigusun tedavisi üzerinde yapılmış az sayıda çalışma vardır ve oluşturulmuş optimal bir tedavi rejimi yoktur. Bununla birlikte dünya genelinde pemfigus tedavisinin temelini sistemik kortikosteroidler oluşturmaktadır (8,46). Ek olarak çoğu hastada tedavi etkinliğini arttırmak ve kortikosteroid ihtiyacını azaltmak amacıyla adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (46).

Hastalık uzun ve zor bir tedavi süreci gerektirdiğinden tedaviye başlamadan önce hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Tetikleyici olabileceği düşünülen ilaçlar kesilmelidir (38). Tedavi öncesi akciğer grafisi, tam kan sayımı, idrar analizi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri çalışılmalıdır (20,47). Oluşacak uzun immünsüpresyon durumundan dolayı tüm hastalarda HIV, tüberküloz ve viral hepatit

gibi kronik enfeksiyonlar ve malign hastalıklar dışlanmalıdır (20,38). Şiddetli oral tutulumu olan hastalarda oral anestezi sağlanmalı ve sıvı gıda desteği verilerek hasta kaşeksiden korunmalıdır (38). Hastalar enfeksiyonlara açık olduğundan gerektiğinde profilaktik antibiyotik verilebilir. İmmünsüpresif ajanların teratojenik etkileri olduğu için kadın hastalarda tedavi sürecinde kontrasepsiyon sağlanmalıdır. İmmünsüpresif tedavi süresince canlı viral aşılar kontrendikedir. İnaktif aşılar ise gerektiğinde uygulanabilir, ancak genellikle etkinlikleri düşüktür (38).

Pemfigusun yüzeysel formları ile derin formlarında tedavi yöntemleri benzerdir. Ancak yüzeysel pemfigus formlarında daha düşük ilaç dozlarıyla hastalık kontrol altına alınabilir. Pemfigus tedavisinin temel amacı remisyonun sağlanması ve sürdürülmesidir. Bu amaçla, kullanılan ilaçların dozu belli bir düzen içinde azaltılır ve nihai hedef olan en düşük ilaç dozuna ulaşılmaya çalışılır (8,20,47). Tedavi şemasının belirlenmesinde ve rekürrenslerin takibinde klinik bulguların yanında gerektiğinde immünofloresan tekniklerden yararlanılabilir (27).

2.11.1. Sistemik kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler, pemfigus tedavisinde hızlı etkileri ve mortaliteyi azalttığını gösteren sonuçlarından dolayı ilk seçenek ilaçlardır (46,48). Başlangıç dozu hastalığın şiddetine göre değişmekle beraber ortalama 1 mg/kg prednizolon şeklindedir (8). Kortikosteroidlerin pemfigustaki dozlama çizelgeleri konusunda genel bir fikir birliği yoktur. Önceleri 120-200 mg/gün şeklinde olan yüksek başlangıç dozlarının mortaliteyi arttırdığı gözlenmiş ve günümüzde bu yaklaşım terkedilmiştir (47). Kontrollü bir çalışmada 1 mg/kg/gün ile 2-2.5 mg/kg/gün dozlarında oral prednizolon alan iki grup arasında 5 yıllık süredeki relaps oranları, remisyon süreleri ve yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (49). İngiliz Dermatoloji Derneği pemfigus tedavi rehberinde hafif vakalara 40-60 mg/gün, daha ağır vakalara 60-100 mg/gün dozunda prednizolon başlanması önerilmektedir. Buna göre bir hafta içinde yanıt alınamadığında, remisyon sağlanana kadar doz %50-100 oranında arttırılmalı, remisyon sağlandıktan sonra haftada bir 5-10 mg veya 2 haftada bir %25 doz azaltılarak 20 mg/gün'e düşülmeli ve bu dozun altında daha yavaş doz düşüşü yapılmalıdır (50).

Hızlı iyileşme elde etmek ve toplam kortikosteroid dozunu azaltmak için puls kortikosteroid tedavisi gündeme gelmiştir. Bu amaçla yüksek dozda kortikosteroid (metilprednizolon 250-1000 mg/gün) ardışık 3-5 gün boyunca IV olarak verilmekte ve bu şekilde toplam kortikosteroid dozu ile yan etkiler azaltılmaya çalışılmaktadır. Oral kortikosteroidlere dirençli hastalarda daha hızlı iyileşme sağlamak için puls tedavi alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir (8,50).

Uzun süreli kortikosteroid kullanımı bazı yan etki risklerini beraberinde getirir. Peptik ülser, osteoporoz, aseptik femur nekrozu, diyabetes mellitus, hipertansiyon, katarakt, Cushing sendromu, psikoz ve enfeksiyonlar kortikosteroid tedavisine bağlı gelişebilen ve yakın takip gerektiren durumlardır (51).

Olguların çoğunda sistemik kortikosteroidler ve adjuvan immünsüpresif tedavilerle hastalık kontrol altına alınmakta ve ortalama 6-8 hafta içinde klinik iyileşme sağlanmaktadır (47). Lezyonlar kontrol altına alındıktan sonra kortikosteroid dozu kademeli olarak azaltılır ve sonunda tamamen kesilir. Doz ayarlaması yapılırken klinik bulgular dikkate alınmalıdır. Ek olarak doz düşüş şemalarından da yararlanılabilir. Tam remisyon sağlandıktan ve kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra immünsüpresif tedavinin bir süre daha devam etmesi faydalıdır (50).

2.11.2. Adjuvan immünsüpresif ve immünmodülatörler

Azatiyoprin

Bir pürin analogu olan azatiyoprin pemfigus tedavisinde en sık kullanılan adjuvan ilaçtır (47). İmmünsüpresif ve sitotoksik özellikleri olan azatiyoprinin pemfigustaki etkinliği klinik çalışmalarla gösterilmiştir (48,52).

Pemfigusta ortalama 1-3 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. İlacın yıkımında görevli tiyopürin S metiltransferaz (TPMT) enzim düzeyinin tedavi öncesi ölçülmesi ve buna göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir (47,48). En önemli yan etkileri miyelosüpresyon, karaciğer toksisitesi ve pankreatittir (20,48). Azatiyoprinin etkisi ortalama 6 haftada ortaya çıkmaktadır. Gebelik ve emzirme

döneminde kontrendikedir. Allopurinol ve ACE inhibitörleri ile kullanılmamalıdır (47).

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin selektif inhibitörüdür. Miyelosüpresyon gibi ciddi yan etkileri azatiyoprine oranla daha azken, gastrointestinal yan etkileri daha belirgindir (8). Pemfigusta ortalama 2 gr/gün dozunda ve iki doza bölünmüş şekilde kullanılır. Etkinliği ortalama 2-3 ayda ortaya çıkar. Pemfigusta azatiyoprine yanıt vermeyen hastalarda alternatif bir tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (47).

Siklofosfamid

Pemfigus tedavisinde oldukça etkili olduğu gösterilmiş antineoplastik ve immünsüpresif bir ajandır (20). Ortalama 1-3 mg/kg/gün dozunda ve sabahları kullanılır. Pemfigusta etkinliği gösterilmiş olmakla beraber mesane toksisitesi, kemik iliği süpresyonu, malignite gelişimi ve hem erkek hem de kadınlarda geçici veya kalıcı olabilen infertilite gibi önemli yan etkileri vardır (48). Çocuk beklentisi olan genç hastalarda, hamilelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır (47). Kullanılan toplam ilaç dozunu azaltmak amacıyla 0,5-1 gr dozunda aylık intravenöz puls uygulamalar da yapılabilir. Bu tedaviyle birlikte 2-merkaptetan sülfonat (MESNA) verilmesi mesane toksisitesini azaltır (47).

Mevcut bilgiler ışığında siklofosfamidin birinci basamak adjuvan tedaviden çok, dirençli hastalarda alternatif bir seçenek olarak kullanılması daha uygundur (48).

Metotreksat

Bir folik asit antagonisti olan metotreksatın pemfigusta kullanımına yönelik randomize kontrollü çalışmalar bulunmamakla beraber farklı bildirilerde klinik iyileşmedeki etkinliği ortaya konmuştur (48,53). Ortalama 10-25 mg/hafta dozlarda kullanılmaktadır. En önemli yan etkileri karaciğer toksisitesi, anemi, nötropeni, mukozit ve enfeksiyonlardır (47). Beraberinde verilen folik asit ile yan etkiler

azaltılabilir. Etkinliği gösterilmiş ve düşük maliyetli bir ilaç olan metotreksat, birinci basamak adjuvan ilaçlar için alternatif bir seçenek olarak kullanılabilir (53).

Siklosporin

Bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporinin ortalama kullanım dozu 1-3 mg/kg/gün olup, en önemli yan etkileri böbrek toksisitesi ve hipertansiyondur (54). Pemfigus tedavisinde başlangıçta küçük vaka serilerinde etkinliği bildirilmiş olmakla beraber yapılan daha geniş çalışmalarda steroid dozunu azaltmadığı ve belirgin yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir (55). Bu nedenle pemfigusta birinci basamak adjuvan ilaç olarak düşünülmemelidir (50).

Altın tuzları

Etkilerini T hücre aracılı immünsüpresyon yaparak gösteren altın tuzlarının pemfigusta kullanımı, yeni ilaçların kullanıma girmesiyle azalmıştır (48,56). Bununla birlikte intramüsküler altın kullanımının diğer tedavilere dirençli olgularda başarılı sonuçları bildirilmiştir (57). Renal toksisite, kaşıntı, allerjik reaksiyon, bulantı ve kemik iliği süpresyonu gibi yan etkiler oldukça sık görülür. Bu nedenle altın tuzları sadece diğer tedavileri kullanamayan seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır (50,56).

Tetrasiklinler ve nikotinamid

Tetrasiklin grubu ilaçlar tek başına veya nikotinamid ile kombine olarak pemfiguslu hastalarda adjuvan tedavi olarak kullanılmış ve faydalı sonuçları gösterilmiştir (56). Tetrasiklinlerin antiinflamatuvar etkilerinin olması, nikotinamidin ise kolinerjik agonistik etkisiyle akantolize karşı koruyucu rol oynaması bu ilaçların olası etki mekanizmalarıdır (56). Düşük yan etki profiline sahip olan bu ilaçlar hafif vakalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabilir (48,50).

Dapson

Dapsonun küçük vaka serilerinde pemfigus vulgaris tedavisinde faydalı olabileceği gösterilmiştir (48). Bununla birlikte IgA pemfigusu ve pemfigus herpetiformiste ilk seçenek ilaçlardan biridir (8,9). Ayrıca ilaca bağlı pemfigus ve pemfigus eritematozusta da etkilidir. İlacın etkinliği 24-48 saatte başlar. En önemli

yan etkisi hemolizdir ve bu nedenle tedavi öncesi hastalarda glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyleri bakılmalıdır (48).

İntravenöz immünoglobulin (IVIG)

Pemfiguslu hastalarda antikor üretimini baskılayıp, dolaşan IgG yıkımını arttırarak etkisini gösterir (56). IVIG tedavisinin pemfigus tedavisinde etkili ve güvenli olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Randomize, kontrollü bir çalışmada plaseboya oranla klinik ve serolojik olarak belirgin üstünlüğü gösterilmiştir (58). Tedavi dozu 400 mg/kg/gün veya 2 gr/siklustur. Her siklus ardışık 3-5 günden oluşur ve ortalama 4 haftada bir uygulanır (47). IgA eksikliği olanlarda uygulama sırasında anafilaksi gelişebileceğinden tedavi öncesi IgA seviyesi bakılmalıdır (48). Kalp yetmezliği, hipovolemi ve böbrek hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Baş ağrısı, bulantı, dispne gibi yan etkiler tedavi öncesi yapılacak premedikasyon ve infüzyonun yavaş yapılması ile giderilebilir (47).

IVIG tedavisinin antikor seviyesini baskılayıcı etkisi kısa sürelidir. Bu nedenle tek başına kullanımından ziyade kortikosteroid ve adjuvan immünsüpresiflerle beraber kullanılması daha uygundur (47). IVIG tedavisinin diğer bir avantajı gebelerde güvenli olmasıdır (47). Bunun dışında yüksek kortikosteroid gereksinimi olan, hızlı progresyon gösteren ve standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda etkili bir seçenek olarak kullanılabilir (47,50).

Plazmaferez ve immünoadsorbsiyon (İA)

Plazmada dolaşan otoantikorların hızlı bir şekilde eliminasyonunu sağlamak için kullanılan plazmaferez, pemfigus tedavisinde ilk kez 1978 yılında denenmiştir. Tromboemboli, sepsis, allerjik reaksiyonlar gibi ciddi yan etkilerinin yanında tedavi etkinliğinin çelişkili sonuçlara dayanması kullanımını kısıtlamıştır (48).

Son yıllarda dolaşımdaki pemfigus antikorlarını spesifik olarak temizleyen İA, plazmaferezin yerini almıştır. Albümin gibi plazma bileşenlerinin replasmanını gerektirmemesi ve yan etkilerinin çok daha az olması diğer avantajlarıdır (48). Uygulama ayda bir kez, 4 ardışık günde birer kez yapılır. Her uygulamadan 24-48 saat sonra otoantikor titresinde başlangıca göre %40 artış olmaktadır. Bu nedenle

uygulamayla beraber immünsüpresif ajanların kullanılması önerilmektedir (56). Hipotansiyon, bradikardi, Staph. aureus sepsisi ve allerjik reaksiyon gibi yan etkiler bildirilmiştir ancak oldukça nadirdir (48). İA, şiddetli pemfigusu olan gebelerde güvenle kullanılabilir ve bu tedavi ile doğacak bebekte neonatal pemfigus gelişim ihtimali azaltılabilir (56). Hızlı etkinin elde edilmek istendiği şiddetli vakalar ve diğer tedavilerin kullanılmadığı seçilmiş hastalarda İA alternatif bir tedavidir (56).

Rituksimab

Rituksimab, B hücre yüzey antijeni olan CD 20'yi hedef alan bir monoklonal antikordur. Pemfigusta B hücre sayısını ve otoantikör yükünü azaltarak etki gösterir. Ayrıca T hücreleri de etkilediği ve B hücreleriyle etkileşimini bloke ettiği de gösterilmiştir (56). Rituksimab klasik olarak B hücreli non-Hodgkin lenfoma ve romatoid artritte kullanılmaktadır. Pemfigusta genellikle lenfoma protokolünde olduğu gibi haftada 375 mg/m² dozunda olmak üzere toplam 4 hafta uygulanır. (47).

Tedaviye yanıt hızlıdır ve genellikle 2-3 hafta içinde lezyonlarda iyileşme beklenir. Maksimum etkinlik ise 3-4 ayda ortaya çıkar. Remisyon süresi ise 12 aya kadar devam edebilir (48). Remisyon sağlandıktan sonra relapsları önlemek için düşük doz kortikosteroid veya immünoşüpresif ajanla kombine edilmesi önerilmektedir. Enfeksiyon, nötropeni, uzun süreli hipogamaglobulinemi ve derin ven trombozu gibi önemli yan etkileri oldukça nadirdir. Ancak kaşıntı, bulantı ve hipotansiyon gibi infüzyona bağlı yan etkiler oldukça sık görülür. Bu nedenle uygulama öncesi kortikosteroid, antihistaminik ve antiinflamatuvar ilaçlar verilmelidir (47,48).

Kortikosteroid ve immünoşüpresif tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavileri kullanamayan şiddetli vakalarda rituksimab etkili bir tedavidir (47,56).

2.11.3. Diğer tedaviler

Farklı çalışmalarda klorambusil, ekstrakorporeal fotoferez, TNF- α blokerleri, sistemik takrolimus gibi seçenekler pemfigus tedavisinde kullanılmış ve etkinliklerine yönelik yeterli veri elde edilememiştir. Bu nedenle bu tedaviler ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır (47).

IgA pemfigusunda dapsonun yanında sulfapridin, sistemik retinoidler, kolşisin ve PUVA fototerapisi gibi seçeneklerden yararlanılabilir (8,9). Pemfigus foliaceus ve onun varyantı olan pemfigus eritematozusta klasik tedavilerin yanında antimalaryal ilaçlar etkili olabilir (9).

2.11.4. Topikal tedavi

Pemfigusta açık deri ve mukoza lezyonları enfeksiyon için risk faktörü olabilir. Bu nedenle topikal tedavi oldukça önemlidir (47). Deri lezyonlarının topikal tedavisinde topikal veya intralezyonel kortikosteroidlerin yanında antiseptik ve antimikrobiyalilerden yararlanılabilir. Yaygın deri lezyonları varlığında ise klorheksidin veya potasyum permanganat içeren banyolar faydalıdır. Nikotinamid jel ve epidermal growth faktör ise daha yeni seçenekler olarak denenebilir. Oral lezyonlarda ise topikal ve intralezyonel steroidlerle beraber siklosporin, takrolimus ve pimekrolimusun topikal kullanımları faydalı olabilir (48,56).

2.12. Seyir ve Takip

Pemfigusta günümüzde en önemli ölüm sebebi tedaviye bağlı komplikasyonlardır ve ölüm oranı % 5-15 arasında değişmektedir. Bu nedenle hastalar yakından takip edilmeli, özellikle ilaçların yüksek dozda kullanıldığı ve ölümlerin en sık görüldüğü ilk bir yıllık dönemde dikkatli olunmalıdır (20,47).

Kortikosteroidlere bağlı gelişebilecek osteoporoz için belli aralıklarla kemik dansitometrisi yapılmalı, kalsiyum ve D vitamini desteği verilmelidir. Peptik ülser gelişimini önlemek için proton pompa inhibitörleri önerilmelidir. Tüm hastalara proteinden zengin tuzsuz diyet önerilmeli, sigara ve alkolden uzak durması belirtilmelidir. Pemfigus lezyonlarını tetikleyebilecek travmatik banyo alışkanlıkları, ultraviyole maruziyeti ve emosyonel stres engellenmelidir. Tüm hastalara pemfigusu tetikleyebilecek ilaçlar ve gıdalardan uzak durması gerektiği söylenmelidir (20,47,56).

Tanı ne kadar erken konur ve tedavi ne kadar erken başlanırsa prognoz o kadar iyidir. Yine hastanın tedaviye olan uyumu da tedavi etkinliğini artırır ve prognozu iyileştirir (27,47).

3. BİREYLER ve YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran ve klinik olarak pemfigus düşünülen hastalardan sitolojik, histopatolojik ve/veya direkt immünofloresan testlerle pemfigus tanısı doğrulanan 122 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastalardan 96'sı 1 Ocak 2012 tarihinden önce tanı almış olan hastalardı ve bu hastalar retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların verileri arşiv dosyalarından ve poliklinik takip çizelgelerinden toplandı. 1 Ocak 2012 tarihinden sonra tanı alan 26 hasta ise prospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan tüm hastalar için hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyet, meslek, yaşadığı coğrafik bölge, ek hastalık öyküsü, sigara kullanımı, ailede pemfigus varlığı, pemfigus alt tipleri, lezyonların ilk başladığı anatomik lokalizasyon, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen gecikme süresi, ilk başlanan tedaviler ve kullanılan adjuvan ilaçlara yönelik veriler toplandı. Hastaların hastaneye yatış oranları ve sadece ayaktan takip edilen hastalar belirlendi.

Diyarbakır ilinin 8 yıllık ortalama nüfus oranları ve bu sürede tanı alan pemfigus vaka sayısı belirlenerek yıllık ortalama insidans hızı hesaplandı.

Hastalık seyri boyunca gebelikle ilişkili olgular saptandı ve hastalığın ortaya çıkış zamanı, seyri ve oluşan komplikasyonlar belirlendi. Çocukluk çağında ve adolesan dönemde olan hastalar belirlendi ve hastalığın seyri açısından değerlendirildi.

Hastalarda lezyonların deri ve mukoza arasında yayılım paternleri ve bu yayılımın ne kadar süre içinde olduğu belirlendi. Yine deri ve mukozaların nihai tutulum oranları saptandı ve pemfigus alt tiplerine göre bu oranlar karşılaştırıldı.

Etikilenen vücut bölgeleri göz önünde bulundurularak hastalığın şiddeti belirlendi. Buna göre sınırlı deri veya mukoza tutulumu olanlar hafif; mukoza tutulumu ve/veya deri tutulumu olanlar orta; çok sayıda mukoza tutulumu ve yaygın deri tutulumu olanlar ise şiddetli vakalar olarak belirlendi. Hastalığın şiddeti pemfigus alt tipleri ile karşılaştırıldı.

Retrospektif olarak incelenen dosyalardan tedavi öncesinde tüm hastalara ateş ve tansiyon arteriyel takibi, akciğer grafisi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri ve serum elektrolit düzeylerinin ölçümünün yapıldığı doğrulandı. Prospektif olarak incelenen hastalarda da aynı ölçümler yapıldı.

Tüm hastalarda kullanılan kortikosteroid ve adjuvan tedavilere bağı olarak gelişen komplikasyonlar belirlendi ve pemfigus alt tipleri ile karşılaştırıldı.

Çalışma periyodu boyunca olan ölüm oranları ve ölüm nedenleri araştırıldı ve hastalık şiddetiyle karşılaştırıldı.

Elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS for Windows programına aktarılarak frekans dağılımı, ortalama değerler ve insidans hesaplamaları yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 122 hastanın 54'ü (%44.3) erkek, 68'i (%55.7) kadındı ve kadın:erkek oranı 1.25 olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastalarda, hastalığın başlangıç yaşı 9-81 arasında değişmekteydi ve ortalama başlangıç yaşı 45.35 ± 15.9 'du. Erkek hastalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 48.93 ± 16.4 , kadın hastalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 42.51 ± 14.9 'du. Ortalama başlangıç yaşı 49 hastada (%40.1) 40 yaşından önce iken, 53 hastada (%43.4) 40-60 yaşları arasındaydı. Hastaların 118'i (%96.7) hastalık süresince en az bir kez hastaneye yatırılmıştı. Dört hasta ise sadece ayaktan takip edilmişti.

Hastaların yaşadıkları coğrafik bölgeler dikkate alındığında sıklık sırasına göre Diyarbakır merkez, Diyarbakır ilçeler ve komşu illerden başvuruların daha sık olduğu görüldü. Toplam 53 hastanın (%43.4) Diyarbakır sınırları içinden başvurduğu saptandı. Başvuru sırasında mesleki nedenlerle Diyarbakır'da bulunan 2 hasta bölge dışı olarak tanımlandı (Tablo 4).

Tablo 4. Pemfiguslu hastaların coğrafik bölgelere göre dağılımı

Coğrafik bölge	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Diyarbakır merkez	38	31.1
Diyarbakır ilçeler	15	12.3
Batman	13	10.7
Mardin	16	13.1
Şanlıurfa	9	7.4
Şırnak	8	6.6
Siirt	6	4.9
Bitlis	6	4.9
Muş	3	2.5
Tunceli	1	0.8
Adıyaman	1	0.8
Elazığ	1	0.8
Bingöl	3	2.5
Bölge dışı	2	1.6
Toplam	122	100.0

Hastaların tanı sırasındaki mesleki durumları incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun belirli meslek gruplarından olduğu görüldü. Kadın hastaların 65'ini (%95.5) ev hanımları oluşturmaktaydı. Beş hastanın mesleki bilgilerine ulaşılamadı (Tablo 5).

Tablo 5. Pemfiguslu hastaların mesleki durumları

Meslek	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Bilinmeyen	5	4.1
Çalışmayan	10	8.2
Ev hanımı	65	53.3
Çiftçi	11	9.0
Kimyasal teması olan işçi	2	1.6
Emekli	8	6.6
Esnaf	8	6.6
Öğrenci	4	3.3
Memur	6	4.9
İşçi	3	2.5
Toplam	122	100.0

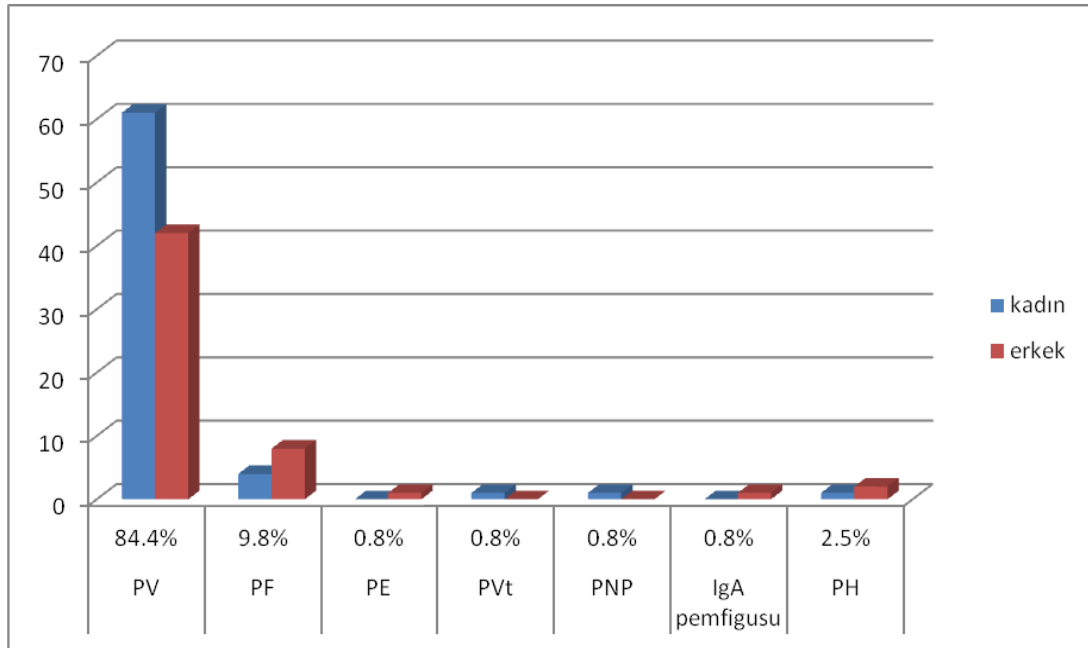
Hastaların tanı sırasındaki sigara kullanım alışkanlıklarına bakıldığında 26 hastanın (%21.3) sigara kullandığı, 85 hastanın (%69.7) sigara kullanmadığı ve 11 hastanın (%9) bir dönem sigara kullanıp bıraktığı görüldü.

Hastaların anamnezinde 13 hastada diyabetes mellitus, 10 hastada hipertansiyon, 7 hastada tiroid hastalığı, 17 hastada osteoporoz, 3 hastada astım, 4 hastada diğer kronik akciğer hastalıkları, 10 hastada depresyon, anksiyete ve psikoz şeklinde psikiyatrik hastalıklar, 8 hastada iskemik kalp hastalığı, 3 hastada malignite, 3 hastada anemi, 2 hastada hemoroid, bir hastada gastrointestinal sistem kanaması, 3 hastada nörolojik hastalıklar, bir hastada psöriyazis ve bir hastada romatoid artrit varlığı saptandı. Bir hastada PNP'ye neden olan benign inflamatuvar fibroblastik tümör vardı. Ayrıca 5 hasta tanı konulmuş psikiyatrik hastalığı olmamakla beraber, tekrarlayan yoğun gerginlik ve emosyonel stres tariflemekteydi. Bir hastanın doğada yetişen bitkileri çok yoğun olarak tükettiği öğrenildi. Hastaların aile öyküsünde pemfiguslu hasta saptanmadı.

Hastalarda semptomların başlaması ile tanı konulması arasında geçen gecikme süresi 1 hafta ile 4 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama 126.7 gündü (4.2 ay). Hastaların 84'ünde (%67.3) bu süre 1-4 ay arasındaydı. PV hastaları için bu süre ortalama 127.2 gündü.

Hastaların 103'ü (%84.4) PV, 12'si (%9.8) PF, biri (%0.8) PVt, biri (%0.8) PE, biri (%0.8) PNP, biri (%0.8) IgA pemfigusu ve 3'ü (%2.5) PH idi. İlaça bağlı pemfigus saptanmadı. PV'li hastaların 42'si (%40.8) erkek, 61'i (%59.2) kadındı. PV'li hastalarda kadın erkek oranı 1.45'ti. PF'li hastaların 8'i (%66.6) erkek, 4'ü (%33.3) kadındı. PH'li hastaların 2'si erkek, 1'i kadındı. PVt'li hasta kadın, PE'li hasta erkek, PNP'li hasta kadın ve IgA pemfigusu olan hasta erkekti (grafik 1). PV dışında kalan diğer pemfigus formlarında kadın erkek oranı 0.5 olarak belirlendi.

Grafik 1. Pemfiguslu hastalarda klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı

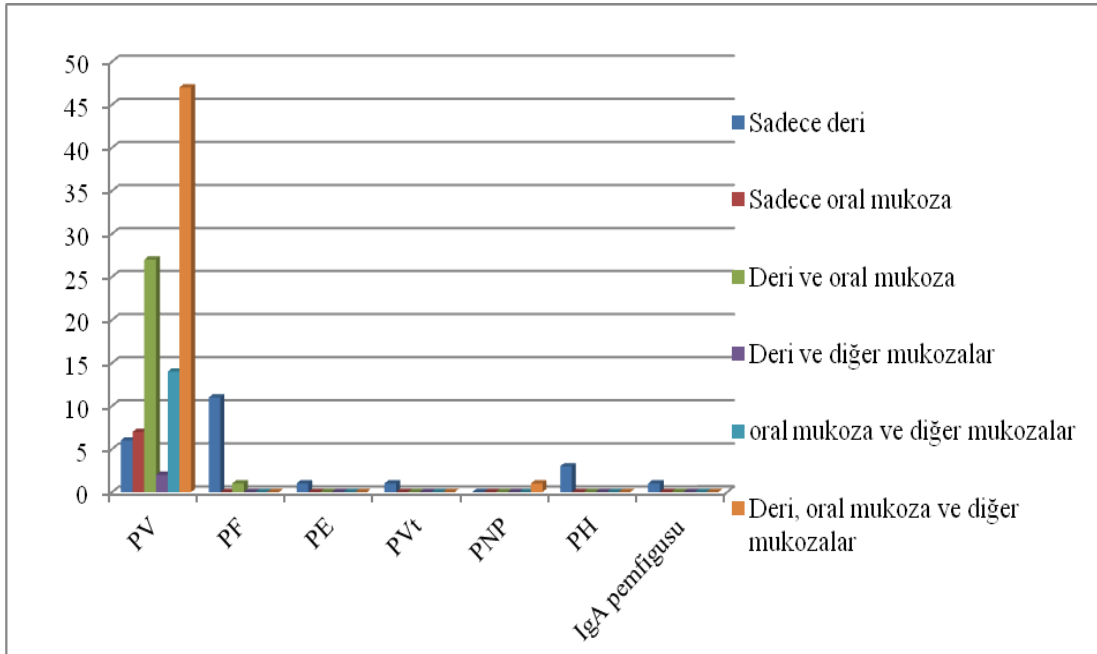


Lezyonların ilk başladığı anatomik lokalizasyon 46 hastada (%37.7) sadece deri, 67 hastada (%54.9) sadece oral mukoza, 6 hastada (%4.9) diğer mukozalardı. Üç hastada (%2.5) ise lezyonlar deri ve oral mukozada aynı anda başlamıştı. Toplam 49 hastada, hastalığın deri lezyonları ile başladığı görüldü (Hastalığın sadece deride başladığı 46 hasta ile deri ve oral mukozada aynı anda başladığı 3 hasta). Başlangıç

lezyonu deride olan 49 hastadan 32'sinde (%65.3) hastalık gövdeden, 12'sinde (%24.4) yüz ve saçlı deriden, 2'sinde (%4) üst ekstremitelerden ve 3'ünde (%6.1) alt ekstremitelerden başlamıştı.

Hastalık süresince 23 hastada (%18.8) sadece deri tutulumu, 7 hastada (%5.7) sadece oral mukoza tutulumu, 28 hastada (%22.9) deri ve oral mukoza tutulumu, 2 hastada (%1.6) deri ve diğer mukozaların tutulumu, 14 hastada (%11.4) oral mukoza ve diğer mukozaların tutulumu, 48 hastada (%39.3) deri, oral mukoza ve diğer mukozaların tutulumu görüldü. Toplam 101 hastada (%82.7) deri tutulumu görülürken 97 hastada (%79.5) oral mukoza tutulumu saptandı.

Grafik 2. Pemfiguslu hastalarda nihai tutulum yerleri



PV'li hastaların 27'sinde (%26.2) başlangıç lezyonu deride, 67'sinde (%65) sadece oral mukozada, 6'sında (%5.8) diğer mukozalardaydı. Üç hastada (%2.9) ise hastalık deri ve oral mukozada aynı anda başlamıştı.

PV'li hastaların 77'sinde (%74.7) hastalık seyrinde lezyonlar deri ve mukozalar arasında yayılım göstermişti. Hastaların 21'inde (%20.3) hastalık deride başlayıp oral mukozaya, 50'sinde (%48.5) oral mukozada başlayıp deriye, 6'sında (%5.8) diğer mukozalarda başlayıp oral mukoza ve/veya deriye yayılım göstermişti.

Yirmi altı hastada (%25.2) ise hastalık başladığı bölgede devam etmişti. Deri ve mukozalar arasındaki yayılımın yaklaşık süresi 7-360 gün arasında değişmekteydi ve ortalama 75.5 gündü. Yayılım görülen hastaların 66'sında (%84.6) bu süre 7-120 gün arasındaydı.

PV'li hastalarda oral mukoza dışındaki mukozaların tutulumu incelendiğinde 27 hastada (%26.2) göz tutulumu, 16 hastada (%15.5) burun mukozası tutulumu, 40 hastada (%38.8) farinks tutulumu, 5 hastada (%4.8) larinks tutulumu, 2 hastada (%1.9) ürogenital mukoza tutulumu ve 4 hastada (%3.8) rektal mukoza tutulumu saptandı. Özefagus tutulumu saptanmadı.

Hastalık süresince PV'li hastaların 6'sında (%5.8) sadece deri tutulumu, 7'sinde (%6.7) sadece oral mukoza tutulumu, 27'sinde (%26.2) deri ve oral mukoza tutulumu, 2'sinde (%1.9) deri ve diğer mukozaların tutulumu, 14'ünde (%13.5) oral mukoza ve diğer mukozaların tutulumu ve 47'sinde deri, oral mukoza ve diğer mukozaların tutulumu saptandı. PV'li hastalarda oral mukoza toplam 95 hastada (%92.2), deri tutulumu ise toplam 82 hastada (%79.6) saptandı.

PF'li 1 hastada oral mukoza tutulumu gözlenirken 11 hastada sadece deri tutulumu gözlemlendi. PVt, PH, PE ve IgA pemfigusu hastalarında sadece deri tutulumu görüldü. PNP'li hastada ise yaygın deri ve mukoza tutulumları vardı.

Hastaların 6'sında hastalık başlangıcı veya seyrinde tırnak ve çevresinin tutulumu görüldü. PF'li 1 hastada pemfigus tırnak çevresinden başlamıştı. PV'li 5 hastanın 4'ünde paronişi ve 1'inde onikomadezis saptandı.

Etkilenen vücut bölgeleri dikkate alınarak yapılan hastalık şiddeti değerlendirilmesinde; 28 hasta (%22.9) hafif, 80 hasta (%65.6) orta dereceli ve 14 hasta (%11.5) şiddetli vakalar olarak belirlendi. Hafif vakaların 11'ini PV'li hastalar oluşturuyordu. Şiddetli vakaların 1'ini PNP'li hasta ve kalan 13'ünü PV'li hastalar oluşturuyordu.

Hastalardan 120'si başlangıç tedavisi olarak metilprednizolon almıştı. Metilprednizolonun başlangıç dozu 50 hastada (%40.9) 40-60 mg/gün, 54 hastada (%44.2) 61-80 mg/gün ve 12 hastada 81-120 mg/gündü. Hastaların 3'ü 250 mg/gün

şeklinde puls tedavi almıştı. Dokuz yaşındaki çocuk hastada başlangıç dozu 32 mg/gündü. Başlangıç dozu 81-120 mg arasında olan 12 hastanın 9'u orta dereceli vakalar ve 3'ü şiddetli vakalardı. Puls tedavi alan 3 hastadan 2'si orta dereceli, 1'i şiddetli vakaydı. Metilprednizolon almayan 2 hastadan biri tedaviyi kabul etmeyip kendisinden haber alınamayan PVt'li bir hasta, diğeri de PF tanısıyla sadece topikal tedavilerle düzelme sağlanan bir hastaydı. Bir hastaya başlangıçta metilprednizolon başlanmış ancak gastrointestinal kanama öyküsü olduğu için daha sonra deflazokorta geçilmişti.

Hastaların 106'sı (%86.8) başlangıçta veya takipler boyunca adjuvan ilaç olarak azatiyoprin kullanmıştı. Ortalama doz 1-3 mg/kg/gün şeklindeydi. Bu hastaların 14'ü (%11.4) 100 mg/gün, 90'ı (%73.7) 150 mg/gün, 1'i 200 mg/gün azatiyoprin almıştı. Dokuz yaşındaki çocuk hastada azatiyoprin başlangıç dozu 75 mg/gündü. Diğer adjuvan tedavilerden mikofenolat mofetil 8 hastada (%6.5), dapson 10 hastada (%8.1), siklosporin 1 hastada (%0.8), hidrosiklorokin 1 hastada (%0.8), tetrasiklin 1 hastada (%0.8), IVIG 4 hastada (%3.2), rituksimab 1 hastada (%0.8), plazmaferez 2 hastada (%1.6) kullanılmıştı.

Hastalık seyri boyunca 12 hastada gebelikte birliktelik görüldü. Hastaların 11'inde PV ve 1'inde PVt vardı. Hastaların 2'sinde 2 gebelik, 1'inde 3 gebelik ve diğer 9 hastada 1 gebelik (toplam gebelik sayısı 16) saptandı. Hastaların 6'sında pemfigus lezyonları ilk olarak gebelik sırasında ortaya çıkmıştı. Diğer 6 hasta pemfigus tanısı konduktan sonra gebe kalmışlardı. Hastalığın gebelikteki seyri incelendiğinde 1 hastada ilaçları bıraktığı için alevlenme, 1 hastada gebeliğin sonlarında iyileşme gözlemlendi. Beş gebelikte doğumdan sonra pemfigusta alevlenme gözlemlendi. Gebelikte ilişkisi tespit edilen 12 vakaya ek olarak bir hastada pemfigusun ilk kez doğum yaptıktan sonra başladığı belirlendi.

Toplam 16 gebelikten 2'sinde erken doğum, birinde spontan abortus, 3'ünde medikal abortus ve birinde 8. gebelik ayında intrauterin fetal ölüm görüldü. Dokuz gebelik, zamanında sağlıklı doğum ile sonuçlandı. Neonatal pemfigus ise saptanmadı.

Hastalardan 3'ünde hastalık çocukluk veya adölesan dönemde başlamıştı. Bu olgularda başlangıç yaşları 9, 14 ve 16 idi. Her 3 olguda da PV vardı ve hepsi başlangıç tedavisi olarak metilprednizolon ve azatiyoprin kombinasyonu almıştı. Ek olarak 9 yaşındaki hastada dapson ve IVIG kullanılmıştı. Takip süresince hastalarda gelişme geriliği ve ciddi komplikasyonlar saptanmadı.

Çalışma periyodu boyunca tedavilere bağlı gelişen yan etkiler ve komplikasyonlar belirlendi. Kortikosteroid alan hastalar değerlendirildiğinde 37 hastada (%30.3) değişen derecelerde osteopeni ve osteoporoz, 23 hastada (%18.8) yüzde ödem, hipertrikozis ve kilo alımı şeklinde Cushingoid değişiklikler, 8 hastada (%6.5) kan şekeri yüksekliği, 2 hastada katarakt, bir hastada aseptik femur başı nekrozu, 4 hastada miyopati, 3 hastada strialar, 4 hastada akneiform erüpsiyon ve bir hastada anksiyete gelişimi saptandı.

Diğer adjuvan tedavilere bağlı gelişen yan etkiler ve komplikasyonlar değerlendirildiğinde 4 hastada azatiyoprine bağlı karaciğer toksisitesi, bir hastada mikofenolat mofetile bağlı diyare ve sonrasında oluşan akut böbrek yetmezliği, bir hastada azatiyoprine bağlı kemik iliği süpresyonu saptandı.

Oluşan immünsüpresif duruma bağlı gelişen yan etkiler ve komplikasyonlar değerlendirildiğinde 17 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 5 hastada akut akciğer enfeksiyonu, 6 hastada oral kandidiyazis, 4 hastada skabies, 2 hastada follikülit, 2 hastada sepsis, 1 hastada septik artrit, 1 hastada Kaposi sarkomu saptandı. Ayrıca 2 hastada akciğer ödemi saptandı.

Çalışma periyodu boyunca 8 hastada (%6.5) ölüm gözlemlendi. Bu hastalardan üçünde ölüm hastalık dışı nedenlere bağlıydı. Bu hastaların birinde ilk başvuruda yapılan rutin tetkiklerde akciğerde aspergilloza bağlı kitle lezyonu saptanmış ve kısa süre içinde ölüm gözlenmişti. Bir diğer hastada ilk başvuruda yapılan tetkiklerde karaciğerde kolanjiyokarsinom saptanmış ve hasta 2 ay içinde ölmüştü. İleri yaşta olan bir hasta solunum ve kalp yetmezliği nedeniyle ölmüştü. Hastaların birinde akciğer ödemi, birinde plazmaferez sonrası gelişen Staph. aureus sepsisi ve endomiyokardit, birinde pansitopeni ile Staph.aureus pnömonisi ve sonrasında gelişen sepsis, birinde Staph aureus pnömonisi ölüm nedeni olarak saptandı. Bir

hastada ölüm sebebi öğrenilemedi. Ölen hastaların tamamı PV'li hastalardı. Dördünde hastalık orta derecede ve diğer dördünde şiddetliydi.

Diyarbakır ilinde 8 yıllık çalışma periyodu boyunca istatistik kurumu verilerine göre ortalama nüfus büyüklüğü 1.501.516 olarak belirlendi. Bu süre zarfında Diyarbakır sınırları içerisinde 53 pemfigus vakası saptanmıştı. Dolayısıyla Diyarbakır ili için pemfigusun tahmini yıllık insidans hızı milyonda 4.4 olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Pemfigus epitelyal yapılara karşı otoantikorların varlığı ile karakterize, kronik otoimmün bir hastalık grubudur. Deri ve mukozalarda tekrarlayan vezikül ve büllerle karakterize olan hastalık hayatı tehdit edebilir (3,8).

Pemfigus dünyanın her tarafında görülebilen bir hastalıktır. Bununla birlikte hastalığın sıklığı coğrafik bölgeler arasında önemli farklar gösterir (1,8). Hastalık Akdeniz havzasındaki ülkelerde ve Yahudilerde, Avrupa' nın kuzeyine göre belirgin olarak daha sıktır (1).

Pemfigusun insidansı kuzey Avrupa ülkelerinden İsviçre' de milyonda 0.6, Almanya'da milyonda 0.5 olarak bildirilmiştir (5,59). Buna karşın İtalya'da milyonda 6, Yunanistan'da milyonda 8, Bulgaristan'da milyonda 4.7 ve Romanya'da milyonda 4 olarak insidanslar bildirilmiştir (14,15,26,30). Asya ülkelerinden İsrail'de milyonda 16.1, Kuveyt'te milyonda 4.6, Hindistan'da milyonda 4.4 ve İran'da milyonda 10 şeklinde insidanslar bildirilmiştir (7,18,60,61). Ülkemizin Akdeniz bölgesinde hastalığın insidansı milyonda 2.4, Ege bölgesinde ise milyonda 1.6 olarak bildirilmiştir (16,62).

Çalışmamızda Diyarbakır için hastalığın yıllık insidansını milyonda 4.4 olarak hesapladık. Bu değer Hindistan, Kuveyt, Romanya ve Bulgaristan'dan bildirilen insidanslarla benzer iken; Almanya, İsviçre ve Türkiye'nin batı bölgelerinden bildirilen insidanslardan daha yüksekti. Bölgemizdeki insidansın Türkiye'nin batısına göre daha yüksek olması genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle ilgili olabilir.

Pemfigus her yaşta görülebilen bir hastalık olmakla birlikte dünya genelinde çoğunlukla 40-60 yaş arasında başlamaktadır. Hastalığın başlangıç yaşı Avrupa ülkelerinde dünyanın diğer bölgelerine oranla daha yüksektir (1).

Bertram ve ark. Almanya'da ortalama başlangıç yaşını 62, Marazza ve ark. İsviçre'de ortalama başlangıç yaşını 62.3 olarak saptamışlardır (5,59). Asya ülkelerinden Kuveyt'te 36.5, İran'da 42 ve Arabistan'da 43.1 şeklinde başlangıç yaşları bildirilmiştir (18,61,63).

Türkiye’de yapılan çalışmalara bakıldığında hastalığın başlangıç yaşının 41.3 ile 48.3 arasında değiştiği görülmektedir (16,62,64,65).

Kliniğimizde 1994-2004 yılları arasını kapsayan bir çalışmada hastalığın başlangıç yaşı 43.4 olarak belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 45.35 ± 15.9 olarak saptandı.. Ayrıca ortalama başlangıç yaşı 49 hastada (%40.1) 40 yaşından önce iken, 53 hastada (%43.4) 40-60 yaş arasındaydı. Hastalarımızda saptanan ortalama başlangıç yaşı Türkiye’deki diğer verilerle benzerdi. Ayrıca kliniğimizde 1994-2004 yılları arasını kapsayan çalışmada gözlenen başlangıç yaşları ile yakındı.

Pemfigus kadınlarda erkeklere oranla biraz daha sık görülmektedir. Bununla birlikte çalışmaların çoğunda her iki cinsiyet arasında çok önemli bir fark bulunmamaktadır. Pemfigus formlarından PV kadınlarda daha sık görülürken; PV dışında kalan diğer pemfigus formlarında kadın hakimiyeti belirgin değildir (1,30).

Dünya genelinde yapılan çalışmalara bakıldığında pemfigusta kadın erkek oranının 1.2 ile 2.5 arasında değişmekte olduğu görülmektedir (14,15,59,60,66). Farklı olarak Kuveyt’te kadın erkek oranı 0.9 olarak bildirilmiştir (18).

Kliniğimizde daha önce yapılan 2 çalışmada pemfigusta kadın erkek oranı 1.7 ve 2 olarak bulunmuştur (17,64).

Yapılan çalışmalarda pemfigus formlarından PV’de kadın erkek oranı 1.3 ile 3.6 arasında değişen oranlarda; PV dışında kalan pemfigus formlarında kadın erkek oranı 0.3 ile 1.8 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (16,26,30,66,67,68,74,92).

Bizim çalışmamızda ise pemfigusta kadın erkek oranı 1.25 olarak bulundu. Ayrıca PV’li hastalarda kadın erkek oranı 1.45 ve PV dışında kalan pemfigus formlarında ise kadın erkek oranı 0.5 olarak saptandı. Bu bulgular PV’de diğer pemfigus formlarına oranla kadın hakimiyetinin daha belirgin olduğunu doğrulamaktaydı.

Dünya genelinde tüm pemfigus formları içinde en sık görülen PV'dir ve olguların en az 2/3'ünü oluşturmaktadır. Farklı olarak Güney Amerika ülkeleri, Tunus ve Finlandiya'da PF daha sık olarak görülmektedir (1,67). PF'nin endemik olarak görüldüğü Güney Amerika'da hastalığın gelişimi düşük sosyoekonomik düzey ve vektör karasinekler gibi çevresel faktörlerle ilişkiliyken; Tunus'ta hayvancılık, kozmetik ürün teması ve hamamcılık gibi farklı çevresel faktörler suçlanmaktadır (8,59).

Avrupa ülkelerinden yapılan çalışmalarda PV'nin %57 ile %80 arasında değişen oranlarda en sık görülen form olduğu bildirilmiştir (15,30,68,69). Benzer şekilde Asya ülkelerinden yapılan çalışmalarda %79 ile %94.7 arasında değişen oranlarda en sık görülen form PV olarak bildirilmiştir (18,61,63,66,70).

Türkiye'deki çalışmalarda ise PV'nin %74 ile %93.1 arasında değişen oranlarda en sık görülen form olduğu bildirilmiştir (16,17,62,64,71).

Bizim çalışmamızda da hastaların %84.4'ü (103 hasta) PV, %9.8'i (12 hasta) PF idi. Ek olarak PVt 1 hastada, PE 1 hastada, PNP 1 hastada, IgA pemfigusu 1 hastada ve PH 3 hastada tespit edildi. Çalışmamızdaki bu veriler genel olarak dünya ve Türkiye verileriyle uyumluydu.

Pemfigusun nadir görülen bir hastalık olması ve bazı hastalarda sınırlı deri veya mukoza tutulumunun olması tanıda gecikmelere neden olabilir (8,30). Özellikle sadece oral mukoza tutulumu olan hastalar ilk başvurularını dermatoloji dışı birimlere yapmakta ve çoğunlukla uzun süre antibiyotik ve antiinflamatuvar gibi nonspesifik tedaviler almaktadırlar (20).

Bizim hastalarımızdan semptomları oral kaviteden başlayan hastaların da çoğunlukla ilk olarak kulak burun boğaz veya diş hekimliği polikliniklerine başvurduğu ve uzun süre antibiyotik ve antiinflamatuvar gargara tedavisi aldıkları görüldü.

Khaled ve ark. semptomların başlaması ile tanı arasında geçen ortalama gecikme süresini 2.5 ay olarak bildirmişlerdir (67). Türkiye'den yapılan 2 çalışmada bu süre 4.8 ay ve 9.4 ay olarak bildirilmiştir (62,65). Micali ve ark. ise bu süreyi

ortalama 7 ay olarak belirmişler, bununla birlikte sınırlı oral veya deri tutulumu olan 5 PV'li hastada bu sürenin 4-7 yıl arasında olduğunu bildirmişlerdir (30).

Bizim çalışmamızda semptomların başlaması ile tanı konulması arasında geçen yaklaşık gecikme süresi 1 hafta ile 4 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama 126.7 gündü (4.2 ay). Hastaların 84'ünde (%67.3) bu süre 1-4 ay arasındaydı. PV hastaları için bu süre ortalama 127.2 gündü. Sadece oral mukoza tutulumunun olduğu PV'li bir hastada bu süre 4 yıldır.

PV'li hastaların %60-80'inde lezyonların ilk başladığı bölge oral mukozadır. Başlangıç lezyonu oral mukozada olmayan hastaların da büyük çoğunluğunda hastalığın seyrinde oral mukoza tutulur. Başlangıç lezyonu oral mukoza olup deriye yayılım görülen hastalara ek olarak bazı hastalarda hastalık boyunca sadece oral mukoza tutulumu veya sadece deri tutulumu olabilir (1,8,20,31).

Yapılan çalışmalarda PV'nin %59.3 ile %82.1 arasında değişen oranlarda oral mukozadan başladığı bildirilmiştir (16,17,30,72,73,74). Ayrıca çalışmalarda PV'nin %4.8 ile %37 arasında değişen oranlarda sadece deriden, %2.4 ile %20.5 arasında değişen oranlarda deri ve oral mukozada aynı anda başladığı bildirilmiştir (16,17,30,73,75).

Bizim çalışmamızda PV'li hastaların 27'sinde (%26.2) başlangıç lezyonu deride, 67'sinde (%65) sadece oral mukozadaydı. Üç hastada (%2.9) ise hastalık deri ve oral mukozada aynı anda başlamıştı. Bu veriler genel olarak literatürlerle uyumluydu.

PV nadir olarak oral mukoza dışındaki mukozalardan başlayabilir ve hatta uzun süre sadece bu bölgelerde kalabilir (20). Yapılan bir çalışmada PV'nin %2.7 oranında oral mukoza dışındaki mukozalardan başladığı bildirilmiştir (71). Uzun ve ark. PV'li bir hastada hastalığın izole larinks tutulumu şeklinde başladığını ve 14 yıllık periyot boyunca diğer mukozalar ve deride tutulum olmadığını bildirmişlerdir (16).

Bizim çalışmamızda PV'li hastaların 6'sında (%5.8) hastalığın ilk başladığı yer diğer mukozalardı. Diğer çalışmalara kıyasla bu oranın yüksek olması, diğer

mukoza tutulumlarının hasta veya doktor tarafından ihmal edilmesiyle ilgili olabilir. Bu hastaların tamamında bir süre sonra deri veya oral mukoza tutulumu saptandı.

PV’de sıklıkla oral mukozada başlayan lezyonlar ortalama 4-8 ay sonra deride görülmeye başlar (4,20). Uzun ve ark. bu süreyi ortalama 6 ay olarak bildirmişlerdir (16).

Bizim çalışmamızda PV’li hastaların 77’sinde (%74.7) hastalık seyrinde lezyonlar deri ve mukozalar arasında yayılım göstermişti. Hastaların 21’inde (%20.3) hastalık deride başlayıp oral mukozaya, 50’sinde (%48.5) oral mukozada başlayıp deriye, 6’sında (%5.8) diğer mukozalarda başlayıp oral mukoza ve/veya deriye yayılım göstermişti. Kalan 26 hastada (%25.2) ise hastalık başladığı anatomik lokalizasyonda kalmıştı.

Deri ve mukozalar arasındaki yayılımın yaklaşık süresi 7-360 gün arasında değişmekteydi ve ortalama 75.5 gündü. Yayılım görülen hastaların 66’sında (%85.7) bu süre 7-120 gün arasındaydı. Çalışmamızda deri ve mukozalar arasındaki yayılımın yaklaşık süresi diğer çalışmalardaki sürelerle göre daha kısaydı.

PV’li hastalarda hastalık seyri boyunca oral mukoza dışındaki diğer mukozalar da tutulabilir. Diğer mukoza tutulumlarının sanıldığından daha yüksek olduğu düşünülmektedir (20).

Yapılan değişik çalışmalarda PV’li hastalarda %1.6 ile %16 arasında değişen oranlarda konjunktiva tutulumu, %4 ile %22.6 arasında değişen oranlarda burun mukozası tutulumu, %38.1 ile %64.9 arasında değişen oranlarda farinks tutulumu, %3.2 ile %51.4 arasında değişen oranlarda larinks tutulumu, %7.2 ile %51 arasında değişen oranlarda ürogenital mukoza tutulumu, %2 oranında rektal mukoza tutulumu olduğu bildirilmiştir (16,29,61,76,77,78).

Şeremet’in yaptığı çalışmada PV’li hastaların %30’unda endoskopik olarak özefagus tutulumu saptanmış ve alınan biyopsilerde tüm lezyonlarda akantoliz saptanmıştır (79).

Su ve ark. yaptıkları çalışmada PV’li hastaların %94.6’sında aktif faringeal, laringeal veya nazal tutulum olduğunu endoskopik olarak göstermişler ve

asemptomatik olsa dahi tüm hastalara endoskopik görüntülemenin yapılmasını önermişlerdir (77).

Bizim çalışmamızda PV'li hastalarda oral mukoza dışındaki mukozaların tutulumu incelendiğinde 27 hastada (%26.2) göz tutulumu, 16 hastada (%15.5) burun mukozası tutulumu, 40 hastada (%38.8) farinks tutulumu, 5 hastada (%4.8) larinks tutulumu, 2 hastada (%1.9) ürogenital mukoza tutulumu ve 4 hastada (%3.8) rektal mukoza tutulumu saptandı. Özefagus tutulumu ise görülmedi.

Çalışmamızda, bildirilen verilere oranla ürogenital mukoza tutulumunun düşük olması ve özefagus tutulumunun olmaması lezyonların asemptomatik olması ile ilgili olabilir.

PV'de oral mukoza genellikle ilk ve en sık tutulan bölgedir. Başlangıç lezyonu deride olan hastaların da çoğunda hastalık süresince oral mukoza tutulumu görülür (8,9).

Yapılan çalışmalarda PV'li hastalarda hastalık süresince %72.4 ile %94.3 arasında değişen oranlarda oral mukoza tutulumu ve %75.4 ile %92.9 arasında değişen oranlarda deri tutulumu olduğu bildirilmiştir (16,30,61,66,73).

Çalışmamızda hastalık süresince PV'li hastaların 6'sında (%5.8) sadece deri tutulumu, 7'sinde (%6.7) sadece oral mukoza tutulumu, 27'sinde (%26.2) deri ve oral mukoza tutulumu, 2'sinde (%1.9) deri ve diğer mukozaların tutulumu, 14'ünde (%13.5) oral mukoza ve diğer mukozaların tutulumu ve 47'sinde deri, oral mukoza ve diğer mukozaların tutulumu saptandı.

PV'li hastalarda hastalık süresince, oral mukoza toplam 95 hastada (%92.2), deri tutulumu ise toplam 82 hastada (%79.6) saptandı.

PF, pemfigusun yüzeysel formudur ve Güney Amerika, Kuzey Afrika ve Finlandiya haricinde dünyanın geri kalanında daha nadir görülür. Özellikle Güney Amerika ve Tunus'ta PF endemiktir ve sıklıkla gençleri etkiler (1,8,59).

Tunus'ta yapılan 2 çalışmada pemfigus olgularının %31.9 ve %36'sını PF'li hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (67,80). Güney Amerika'dan yapılan bir

çalışmada ise pemfiguslu olguların %61.2'sini PF'li hastaların oluşturduğu saptanmış, ancak bu bölgede PV'nin insidansının giderek artmakta olduğu bildirilmiştir (81).

Dünyanın geriye kalan bölgeleri ve Türkiye'den yapılan çalışmalarda pemfiguslu hastaların %6.9 ile %30'unu PF'li hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (3,14,62,66,73,75).

Kliniğimizde daha önce yapılan 2 çalışmada olguların %4 ve %6'sını PF'li hastaların oluşturduğu saptanmıştır (17,64).

Bu çalışmada ise hastaların 12'sinde (%9.8) PF saptandı. Bu oran kliniğimizde daha önce yapılan çalışmalara göre daha yüksekti.

PF'de, antijenlerin vücuttaki dağılım şekli nedeniyle oral mukoza tutulumu PV'ye göre oldukça nadirdir (31,82). Yapılan bir çok çalışmada PF'li hastalarda oral mukoza tutulumunun olmadığı bildirilmiştir (14,18,62,75). Bununla birlikte PF'li hastalarda %0.6 ile %29.4 arasında değişen oranlarda oral mukoza tutulumu olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (61,66,67,73).

Bizim çalışmamızda, PF'li 12 hastanın 1'inde (%8.3) oral mukoza tutulumu saptandı. Oral mukoza tutulumu deri tutulumundan 1 yıl sonra görülmüştü.

PVt, PV'nin nadir görülen bir varyantı olup özellikle kıvrım bölgelerinde vejetatif plaklarla karakterizedir. Oral kavite tutulumu nadir değildir (31,82). Değişik çalışmalarda pemfiguslu olguların %0.7 ile %4.3'ünü PVt'li olguların oluşturduğu bildirilmiştir (3,16,17,67,70).

Bu çalışmada 1 hastada (%0.8) PVt vardı. Hastalık alt ekstremitelerden başlayarak ve oral mukoza tutulumu yapmadan hafif bir seyir göstermişti.

PE, güneş gören bölgelerde, özellikle gövde üst kısımlarda yerleşen plaklarla karakterize olan, nadir görülen bir PF varyantıdır. Hastalık pemfigus ve lupusun özelliklerini taşımaktadır (10,31). Değişik çalışmalarda pemfiguslu hastaların %1.5 ile %17'sini PE'li hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (3,15,30,65). Fas'ta yapılan

bir çalışmada tüm pemfiguslu olguların %44.3'ünü PE'li hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (83).

Bizim çalışmamızda 1 hastada (%0.8) PE vardı. Hastada PE'nin tipik klinik bulguları vardı ve ANA pozitifliği saptanmadı.

PH eritemli zemin üzerinde grup yapmış veziküllerle karakterize olan, nadir görülen bir pemfigus varyantıdır. Kaşıntı oldukça belirgin olup, oral mukoza tutulumu nadirdir (8,82).

Yapılan çalışmalarda pemfiguslu hastaların %1 ile %6'sını PH'li hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (15,17,30,66,80). Genellikle ileri yaşta görülmekte olan PH, Türkiye'de yapılan bir çalışmada bir çocuk hastada bildirilmiştir (84).

Çalışmamızda 3 hastada (%2.5) PH saptandı. Hastalardan biri 26 yaşında genç erişkindi. Diğer 2 hasta ise orta ve ileri yaştaydı. Hastaların tamamında lezyonlar deride başlamıştı ve hastalık boyunca oral mukoza tutulumu görülmedi.

IgA pemfigusu genellikle ileri yaştakilerde görülen nadir bir pemfigus formu olup, diğer pemfigus formlarından farklı olarak IgG yerine IgA antikorların varlığıyla karakterizedir. Mukoza tutulumu nadirdir. İnflamatuvar barsak hastalıkları, monoklonal gamopatiler ve romatoid artritle ilişkili olgular bildirilmiştir (8,82,85).

Değişik çalışmalarda pemfiguslu olguların %0.3 ile %2'sinin IgA pemfigusu olduğu bildirilmiştir (14,18,61,65,80).

Bizim çalışmamızda 1 olguda (%0.8) IgA pemfigusu saptandı. Hasta ileri yaştaydı ve deride başlayan hastalık, hastalık süresince oral mukoza tutulumu yapmamıştı. Yapılan incelemede malignite ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi ilişkili olabilecek hastalıklar saptanmadı.

PNP altta yatan malign veya benign tümörlerin varlığında ortaya çıkan, nadir görülen bir pemfigus formudur. En sık eşlik eden maligniteler non Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve Castleman hastalığıdır. Dirençli oral ülserler ve oldukça polimorfik deri lezyonlarıyla karakterize olan hastalık genellikle mortal seyreder (31,33,82).

PNP'li 53 hastayı içeren çok merkezli bir derlemede hastalara ait klinik özellikler, eşlik eden neoplaziler ve prognostik faktörler belirlenmiştir. Hastaların %30.1'inde kronik lenfositik lösemi, %26.4'ünde non Hodgkin lenfoma, %18.8'inde karsinomlar ve %9.4'ünde Castleman hastalığı saptanmıştır. Ayrıca çalışmada kısa yaşam süresi ile ilişkili olan en önemli kötü prognostik kriterler eritema multiforme benzeri deri lezyonlarının olması ile deri biyopsisinde keratinosit nekrozunun varlığı olarak belirlenmiştir. Non Hodgkin lenfomalı hastalarda yaşam süresinin belirgin olarak kısaldığı ve Castleman hastalığı olanların tamamının çalışma bitiminde hala hayatta olduğu belirlenmiştir. Ek olarak yaş, cinsiyet, antijen profili ve başlangıçta lezyonların dağılım oranının prognoz üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. (86).

Çalışmamızda 1 hastada (%0.8) PNP saptandı ve hastalığın başlangıç yaşı 33'tü. Hastada lezyonlar deride başlamış ve daha sonra oral mukozaya yayılım göstermişti. Başvuru sırasında yaygın polimorfik deri lezyonları ve birden fazla mukozanın tutulumu vardı. Hastada inflamatuvar miyofibroblastik tümör altta yatan neoplazi olarak saptandı. Hastada pemfigus lezyonları neoplazinin saptanmasından yaklaşık 1 ay sonra ortaya çıkmıştı. Cerrahi olarak tümörü çıkarılan hasta uzun süre yoğun bakımda takip edildi ve hastada mortalite gözlenmedi. Oldukça dirençli bir klinik seyir gösteren hasta yaklaşık 4 yıldır takip edilmektedir ve çalışma periyodunun sonunda halen tam remisyon elde edilememiş, ancak düşük-orta doz metilprednizolon ve adjuvan tedavilerle hastalık kontrol altına alınmıştır.

PNP benign neoplazmlarla da birliktelik gösterebilir. Literatürde daha önce inflamatuvar miyofibroblastik tümörlerle ilişkili olarak 4 PNP'li olgu bildirilmiştir. Bildirilen 4 hastadan 3'ünde bronşiyolitisi obliterans sonrası ölüm gözlenmiştir. Diğer vakada ise erken dönemde uygulanan immünoadsorbsiyon ile başarılı sonuç alınmıştır (87-90).

Hastamızda altta yatan tümörün benign olması ve erken tanı ile cerrahi eksizyon uygulanması mortalite görülmemesini açıklıyor olabilir.

Pemfigusta antijenlerin vücuttaki ekspresyon farklılığı, lezyonların belli anatomik bölgelerde yoğunlaşması şeklinde karşımıza çıkar. Saçlı deri, yüz, gövde üst kısımlarda daha yoğun lezyonlar görülürken alt ekstremitelerde daha az lezyon

görülür. Ayrıca gövde yerleşimli lezyonlar yan kısımlardan ziyade merkezi kısımlarda yerleşme eğilimi gösterirler (10,31).

Coronel-Perez ve ark. yaptıkları çalışmada hastalardaki lezyonların en sık yerleştiği bölgelerin saçlı deri (%32) ve göğüs ön yüzü (%31) olduğunu bildirmişlerdir (3).

Alcaide-Martin ve ark. ise yaptıkları çalışmada hastaların %88.2'sinde göğüs bölgesi lezyonları, %47'sinde saçlı deri ve yüz lezyonları, %35.2'sinde karın bölgesi lezyonları, %17.6'sında üst ekstremiteler lezyonları ve %11.7'sinde alt ekstremiteler lezyonları olduğunu bildirmişlerdir (68).

Çalışmamızda hastalığın başlangıç lezyonları dikkate alındığında, lezyonları deriden başlayan hastaların 32'sinde (%65.3) hastalık gövdeden, 12'sinde (%24.4) yüz ve saçlı deriden, 2'sinde (%4) üst ekstremitelerden ve 3'ünde (%6.1) alt ekstremitelerden başlamıştı. Bu oranlar genel olarak diğer çalışma verileriyle uyumluydu. Başlangıç lezyonu alt ekstremiteler olan hastalardan 1'inde PF, 1'inde, PH ve 1'inde PVt vardı.

PV'de hastalık süresince %40'a varan oranlarda tırnak tutulumu görülebilir. Tırnak tutulumu genellikle hastalığın alevlenme belirtisi olarak kabul edilir veya nadiren hastalığın ilk klinik bulgusu bile olabilir. Bununla birlikte pemfigus lezyonlarının ortaya çıkmasından yıllar sonra da görülebilir. En sık tutulan tırnaklar el başparmağı ve işaret parmağıdır. Ayak tırnaklarının da tutulumu nadir değildir. Pemfigusta en sık görülen tırnak bulguları kronik paronişi ve onikomadezisdir. Tırnaklarda görülebilen diğer bulgular subungual hemoraji, trakiyonişi, pitting, tırnak plağında renk değişikliği ve onikolizdir (10,91).

Aboobaker ve ark. PV'li hastaların %10'unda paronişi saptamışlardır (92). Diğer bir çalışmada ise hastaların %6'sında tırnak ve çevresinin tutulduğu bildirilmiştir (61).

Bizim çalışmamızda PV'li hastaların 5'inde (%4.8) çalışma periyodu boyunca tırnak ve çevresinin tutulumu görüldü. Hastalık seyrinde 4 hastada paronişi ve 1 hastada onikomadezis saptandı. Bu bulgular pemfigusta tırnak tutulumu ile ilgili

bilinen verileri doğrulamaktaydı. Ek olarak PF'li 1 hastada pemfigus tırnak çevresinden başlamıştı.

Pemfigusta otoantikorların gösterilmesiyle hastalığın otoimmün karakterli olduğu belirlenmiştir. Ancak bu antikorların neden üretildiği halen belirsizdir ve çoğu vakada olay idiyopatiktir. Bugün için pemfigusun, genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı tetikleyici faktörlerin varlığında ortaya çıktığı düşünülmektedir (24,93).

Genetik faktörlerin pemfigusta predizpozisyon yarattığı, çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Özellikle belirli HLA klas 2 antijenlerinin pemfiguslu hastalarda belirgin olarak yüksek sıklıkta olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda HLA klas 2 antijenlerinden HLA-DRB1*04, DRB1*14 ve DQB1*05 ile pemfigus arasında güçlü birliktelikler saptanmıştır. PF'li hastalarda ise HLA-DRB1*04 ve DRB1*0101 daha yüksek sıklıkta saptanan antijenlerdir (1,24,31).

Türkiye'nin Akdeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada HLA-A*11, CW*01, HLA-DRB1*04, DRB1*14, DQB1*05 ve DPB1*0401 antijenleri pemfiguslu hastalarda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (23).

Bununla birlikte monozigot ikizlerden sadece birinde pemfigusun geliştiğini bildiren çalışmalar ve pemfiguslu 2 kardeşte farklı HLA antijenlerinin olması hastalığın herediter olmadığını göstermektedir (1,24,31).

Ek olarak pemfigusla ilişkisi gösterilmiş HLA klas 2 antijenlerinin tüm pemfiguslu hastalarda bulunmaması ve bu antijenlere sahip olan herkeste pemfigusun gelişmiyor olması genetik faktörlerin yanında çevresel faktörlerin veya bilinmeyen diğer bazı etkenlerin hastalığın gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir (24,31).

İlaç kullanımı pemfigusu tetiklediği gösterilmiş en önemli faktörlerden biridir. Pemfigusu tetiklediği gösterilmiş en önemli ilaçlar olan fenol ve tiyol içeren ajanların akantolizi tetikleyerek hastalığı başlattığı düşünülmektedir. Oluşan hastalık PV veya PF şeklinde olabilir (10,24,31).

Tsankov ve ark. pemfiguslu hastaların %2.7'sinde tetikleyici faktör olarak ilaç kullanımını tespit etmişlerdir (15). Yapılan diğer 2 çalışmada pemfiguslu olguların %0.3 ile %1.4'ünün ilaca bağlı geliştiği bildirilmiştir (14,61).

Bizim çalışmamızda ilaç kullanımıyla tetiklendiği kesin olarak ortaya konmuş bir olgu bulunmamaktaydı. Bununla birlikte ACE inhibitörleri başta olmak üzere akantolizi tetikleyebileceği düşünülen ilaçları kullanan hastalarda ilaç değişikliği yapıldı veya ilaçlar kesildi.

Bazı besinlerin, yatkın kişilerde pemfigusu tetikleyebileceği bilinmektedir. Soğan, sarımsak, çay, baharatlar, karabiber, kırmızı biber, kiraz, kırmızı şarap ve turp başta olmak üzere çok sayıda besin suçlanmaktadır. Bu besinlerin de ilaçlar gibi akantolizi tetiklediği, hatta tanin içeren bazı gıdaların in vitro ortamda bile akantolize neden oldukları saptanmıştır (24).

Wohl ve Brenner, yaptıkları çalışmada pemfiguslu hastalarda kontrol grubuna oranla baharat kullanımının belirgin olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (70).

Çalışmamızda beslenme alışkanlıklarıyla direkt olarak ilişkilendirilen olgu bulunmamaktaydı. Bir hastanın doğada yetişen bitkileri çok yoğun olarak tükettiği öğrenildi, ancak tükettiği bitki çeşitleri belirlenemedi. Bununla birlikte çalışmamızın yürütüldüğü Güneydoğu Anadolu bölgesinde çay, baharat ve acı biber tüketiminin oldukça yoğun olduğu da unutulmamalıdır.

Çok sayıda fiziksel ajan pemfigusu tetikleyebilir veya remisyonda olan hastalığı alevlendirebilir. Özellikle ultraviyole ve iyonize radyasyonun pemfigus üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir. Her iki radyasyon türünün epidermisin biyokimyasal yapısını ve otoimmünitenin düzenleyici mekanizmalarını değiştirdiği bilinmektedir (3,24,30).

Wohl ve Brenner, pemfiguslu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada olguların %40'ında düzenli olarak güneş maruziyeti olduğunu saptamışlardır (70).

Kyriakis ve ark. yoğun güneş maruziyetinin PV'li hastalarda relapslara neden olduğunu bildirmişlerdir (94).

Pemfiguslu hastalarda çeşitli nedenlerle uygulanan radyoterapi sonrası, önce uygulama alanı ve sonra da diğer vücut alanlarında pemfigus alevlenmesi olduğu bilinmektedir.

Tsankov ve ark. hastaların %9.4'ünde Çernobil nükleer kazasının tetikleyici faktör olabileceğini bildirmişlerdir (15).

Yüksek sıcaklıkların epidermiste pemfigus antijenlerinin ekspresyonunu arttırdığı ve hastalıkta alevlenmelere neden olduğu bilinmektedir (15).

Benchikhi ve ark. pemfiguslu hastalarda yaz döneminde relapsların daha sık olduğunu bildirmişlerdir (83). Tsankov ve ark. pemfiguslu hastaların %16.2'sinin yüksek sıcaklığa maruz kalınan mesleklerde çalıştığını bildirmişlerdir (15).

Nanda ve ark. Kuveyt ile aynı etnik kökene mensup bir Arabistan bölgesinde pemfigus insidansının Kuveyt'e oranla düşük olmasının Kuveyt'te çok daha sıcak iklim koşullarının varlığıyla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (18).

Çalışmamızın yürütüldüğü Güneydoğu Anadolu bölgesinde Türkiye'nin diğer bölgelerine oranla hava sıcaklıkları daha yüksek seyretmektedir. Çalışmamızda pemfigus insidansının Türkiye'nin batı bölgelerinden daha yüksek olması bölgemizde mevcut olan sıcak iklim koşulları ile ilgili olabilir.

Çok sayıda kimyasal maddenin pemfigusu tetiklediği veya alevlendirdiği bilinmektedir. Bu kimyasallar günlük hayatta endüstriyel üretim veya tarım gibi birçok alanla ilgili olabilir. Bu kimyasallar içinde en sık suçlananlar organofosfat pestisidlerdir. Organofosfatların nikotinik asetilkolinesteraz yolunu bloke etmesi ve östrojenik etkileri olması veya desmozomlara olan direkt toksik etkileri bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (24).

Wohl ve Brenner pemfiguslu hastaların %40'ında organofosfat pestisidlere düzenli maruziyetin olduğunu bildirmişlerdir (70).

Fisher ve ark. organofosfat pestisid maruziyeti sonrası akut olarak pemfigus lezyonları gelişen ve temas kesildikten sonra, önceden başlanmış olan sistemik tedavilerin hızla kesildiği bir olgu bildirmişlerdir (95).

Enavgelia ve ark. hastalarının %14.7'sinin organofosfatlara maruz kalan çiftçilerden oluştuğunu bildirmişlerdir (26).

Bu çalışmada hastaların mesleki durumlarına bakıldığında 11 hastanın (%9) çiftçi olduğu, 2 hastanın (%1.6) ise kimyasallara maruziyetin olduğu işlerde çalıştığı görüldü. Bununla birlikte kadın hastaların 65'inin (%95.5) ev hanımlarından oluşması ve 10 hastanın (%8.2) çalışmıyor olması dikkat çekicidir ve pemfigusta genetik faktörlerin daha önemli olduğunu düşündürülebilir.

Sigara kullanımının, organofosfatların aksine anti-östrojenik ve kolinerjik agonistik etkileri olduğu, ayrıca T hücrelerini ve dolayısıyla sitokin üretimini etkileyerek immünsüpresyona neden olduğu ve bu yolla pemfigus oluşumunu engelleyici rolü olduğu düşünülmektedir (24,93).

Değişik çalışmalarda pemfiguslu hastaların %70 ile %78.4 arasında değişen oranlarda sigara içmeyenlerden oluştuğu bildirilmiştir (15,26,69,70).

Çalışmamızda 85 hastanın (%69.7) sigara kullanmadığı ve 11 hastanın (%9) bir dönem sigara kullanıp bıraktığı görüldü. Bu bulgular diğer çalışmalarla uyumluydu.

Deri ve sinir sisteminin aynı embriyolojik kökenden gelmesi ve benzer sitokin ve nörotransmitterler aracılığıyla işlev görmesi, bu iki sistemin çok yakın ilişki içinde olması sonucunu doğurmaktadır. Pemfigusun da içinde olduğu çok sayıda dermatolojik hastalığın emosyonel nedenlerle tetiklendiği veya alevlendiği bilinmektedir. Pemfigusta emosyonel faktörlerin rolü çoğu zaman hasta ve doktorlar tarafından ihmal edilmektedir. Emosyonel stres varlığında hastalara tıbbi destek sağlanması oldukça önemlidir (24,93).

Demirci ve ark. pemfiguslu hastalarda stresli olayların, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir (93).

Kontrollü bir çalışmada ise pemfiguslu hastalarda, hastalığın ilk başlangıcı ve relapslar öncesi 3 aylık dönemlerde psikososyal stres oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (96).

Bizim çalışmamızda 10 hastada (%8.1) depresyon, anksiyete ve psikoz şeklinde psikiyatrik hastalıklar saptandı. Ayrıca 5 hasta tanı konulmuş psikiyatrik hastalığı olmamakla beraber, tekrarlayan yoğun gerginlik ve emosyonel stres tariflemekteydi.

Gebelik ve pemfigus birlikteliği nadir olmasına rağmen, gebeliğin pemfigusu tetiklediği gösterilmiştir. Pemfiguslu hastalar gebe kaldıklarında gebeliğin ilk trimesterinde hastalıkta alevlenme, son trimesterde artan plasental steroidler nedeniyle hastalıkta iyileşme görülebilir. Doğum sonrası ise plasental steroidlerin aniden kesilmesi alevlenmelere neden olabilmektedir. Ayrıca bu gebeliklerde spontan ve terapötik abortus ile ölü doğum ve perinatal ölüm oranları sağlıklı gebeliklere göre yüksektir (35,36,93).

Bizim çalışmamızda 12 hastada pemfigus ve gebelik birlikteliği saptandı (toplam 16 gebelik). Hastaların 6'sında pemfigus lezyonları ilk olarak gebelik sırasında ortaya çıkmıştı. Diğer 6 hasta pemfigus tanısı konduktan sonra gebe kalmışlardı. Hastalığın gebelikteki seyri incelendiğinde 1 hastada ilaçları bıraktığı için alevlenme, 1 hastada gebeliğin sonlarında iyileşme gözlemlendi. Beş gebelikte doğumdan sonra pemfigusta alevlenme gözlemlendi. Gebelik ile ilişkisi tespit edilen 12 vakaya ek olarak bir hastada pemfigusun ilk kez doğum yaptıktan sonra başladığı belirlendi.

Toplam 16 gebelikten 2'sinde erken doğum, 1'inde spontan abortus, 3'ünde medikal abortus ve 1'inde 8. gebelik ayında intrauterin fetal ölüm görüldü. Dokuz gebelik, zamanında sağlıklı doğum ile sonuçlandı. Bu bulgular pemfigus ve gebelik birlikteliğinin olumsuz sonuçlarını doğrulamaktaydı.

Pemfigus, miyasteniya gravis ve bullöz pemfigoid gibi otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir (4,9,56). Ayrıca ACE inhibitörlerinin pemfigusu tetikleyici özelliğinden yola çıkarak pemfiguslu hastalarda hipertansiyonun daha sık olabileceği düşünülmüştür (26).

Thomas ve ark. nın çalışmasında hastaların %2.7'sinde otoimmün tiroid hastalığı ve %8.1'inde psöriyazis saptanmıştır (69).

Diğer bir çalışmada ise pemfiguslu hasta grubunda 2 hastada sistemik lupus eritematozus, 2 hastada romatoid artrit ve 2 hastada timoma saptanmıştır (61).

Evangelia ve ark. pemfiguslu hastaların %20'sinde hipertansiyon saptamışlar ve bu oranın kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (26).

Kavala ve ark. pemfiguslu hastalarda primer tiroid hastalıkları ve otoimmün tiroid hastalıklarının kontrol grubuna oranla daha sık görüldüğünü saptamışlardır (97).

Çalışmamızda 13 hastada (%10.6) diyabetes mellitus, 10 hastada (%8.1) hipertansiyon, 7 hastada tiroid hastalığı (%5.7) ve 10 hastada (%8.1) iskemik kalp hastalığı saptandı. Tiroid hastalığı olanların birinde hastalık otoimmün tiroiditti. Ayrıca 17 hastada (%13.9) osteoporoz saptandı. Ek olarak bir hastada psöriyazis ve bir hastada romatoid artrit vardı.

Günümüzde pemfigus tedavisinin temelini sistemik kortikosteroidler oluşturmaktadır. Kortikosteroidlerin pemfigus tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın mortalitesinde belirgin azalma olmuştur. Bununla birlikte pemfigusta belirlenmiş ideal bir kortikosteroid kullanım şeması yoktur ve uygulamalar gözleme dayalıdır. Kortikosteroidlerin başlangıç ve idame dozları dermatologlar arasında önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Ancak genel olarak yüzeyel pemfigus formlarında, derin pemfigus formlarına oranla daha düşük dozlarla iyileşme sağlanabileceği konusunda fikir birliği vardır (38,47,48,57).

Yapılan bir çok çalışmada başlangıç kortikosteroid dozlarının 0.5-2 mg/kg/gün arasında değiştiği görülmektedir (3,15,30,66,73,92,98).

Khaled ve ark. hastaların %95.74'üne 1 mg/kg/gün ve %4.3'üne 2 mg/kg/gün dozunda sistemik kortikosteroid başlamışlar, 18 gün içinde yanıt alınamadığında %25-100 oranında doz artışı yapmışlardır (67).

Uzun ve ark. hafif olgulara 40-80 mg/gün, orta ve şiddetli olgulara 80-120 mg/gün dozunda sistemik kortikosteroid başlamışlardır (16).

Çalışmamızda hastalığın şiddetine göre değişmekle beraber hastalara ortalama 1 mg/kg/gün dozunda sistemik metilprednizolon başlandı. Yanıt alınamayan hastalarda %25-50 oranında doz artışı yapıldı. Metilprednizolonun başlangıç dozu 50 hastada (%40.9) 40-60 mg/gün, 54 hastada (%44.2) 61-80 mg/gün ve 12 hastada 81-120 mg/gündü. Hastaların 3'ü 250 mg/gün şeklinde puls tedavi almıştı ve 9 yaşındaki çocuk hastada başlangıç dozu 32 mg/gündü.

Başlangıç kortikosteroid dozu 2-8 hafta devam edildikten sonra ortalama 2 hafta süreyle yeni lezyon çıkışı olmayan ve eski lezyonların çoğunda düzelme saptanan hastalarda kortikosteroid dozu kademeli olarak azaltıldı. Doz azaltılırken hastanın klinik bulguları göz önüne alındı. Ek olarak kortikosteroid dozu azaltılırken gün aralıklı tedavi yönteminden yararlanıldı.

Pemfigusta iyileşmeyi hızlandırmak, kullanılan toplam kortikosteroid dozunu azaltmak ve dolayısıyla yan etkileri en aza indirmek için adjuvan immünsüpresif ve immünmodülatör tedaviler sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda tedavi başarısını daha da yükseltmek ve dirençli hastalarda remisyona ulaşmayı sağlamak için kullanılan adjuvan tedavi yelpazesi daha da genişlemiştir (38,48,56).

Pemfigus tedavisinde dünya genelinde en sık kullanılan, etkinliği gösterilmiş adjuvan immünsüpresif ilaç azatiyoprin'dir. Bazı dermatologlar kortikosteroidlere yanıt alınamadığında tedaviye azatiyoprin eklemeyi tercih etmektedirler. Ancak ilacın etkinliğinin geç başladığı düşünülürse azatiyoprinin erken dönemde başlanması daha doğru bir yaklaşımdır (47,48,99).

Randomize kontrollü bir çalışmada ilacın mikofenolat mofetil ve siklofosfamide göre daha etkili olduğu ve remisyon için daha düşük toplam kortikosteroid dozu gerektirdiği saptanmıştır (99).

Çalışmamızda en sık kullanılan adjuvan ilaç 1-3 mg/kg/gün dozunda azatiyoprin'di ve 106 hastada (%86.8) kullanılmıştı. Hastalardan 14'ü (%11.4) 100 mg/gün, 90'ı (%73.7) 150 mg/gün, biri 200 mg/gün azatiyoprin almıştı. Ayrıca 9 yaşındaki çocuk hastada başlangıç azatiyoprin dozu 75 mg/gündü. Azatiyoprin tedavisi kortikosteroidler gibi kademeli olarak azaltıldı. Kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra en az 6 ay idame dozlarda devam ettirildi.

Çalışmamızda azatiyoprinin çeşitli nedenlerle kullanılamadığı ve yeterli etkinliğin sağlanamadığı durumlarda veya ilaca bağlı önemli yan etkilerin varlığında diğer adjuvan immünsüpresif ve immünmodülatör tedaviler kullanıldı. Diğer adjuvan tedavilerden mikofenolat mofetil 8 hastada (%6.5), dapson 10 hastada (%8.1), siklosporin 1 hastada (%0.8), hidroksiklorokin 1 hastada (%0.8), tetrasiklin 1 hastada (%0.8), IVIG 4 hastada (%3.2), rituksimab 1 hastada (%0.8), plazmaferez 2 hastada (%1.6) kullanıldı.

Pemfigusta uygulanan yoğun medikal tedavi ve oluşan immünsüpresyon çeşitli yan etki ve komplikasyonları da beraberinde getirmektedir (48). Bu yan etkilerin bazıları basit tıbbi önlem ve müdahalelerle giderilebilirken bazıları daha ağır sonuçlar doğurabilir ve yakın takip gerektirir.

Yapılan çalışmalarda, hastalarda tedavilere bağlı yan etkiler olarak %4.5-34 oranında hipertansiyon, %38.5-72 oranında Cushingoid değişiklikler, %10.6-38.5 oranında kan şekeri yüksekliği, %5.8-33 oranında katarakt, %4.5-25 oranında miyopati geliştiği bildirilmiştir. Saptanan diğer yan etkiler hiperlipidemi, gastrointestinal sistem bozuklukları, akne gelişimi, karaciğer toksisitesi, böbrek toksisitesi, amenore, deri kanseri, saç dökülmesi, avasküler kemik nekrozu, kemik iliği süpresyonu, ve psikiyatrik bozukluklardır (3,16,65,66,67,68,73,98).

Bu çalışmada tedavilere bağlı yan etkilere bakıldığında 23 hastada (%18.8) Cushingoid değişiklikler, 8 hastada (%6.5) kan şekeri yüksekliği, 2 hastada katarakt, 1 hastada aseptik kemik nekrozu, 4 hastada miyopati, 3 hastada strialar, 4 hastada akneiform erüpsiyon, 1 hastada anksiyete gelişimi, 4 hastada azatiyoprine bağlı karaciğer toksisitesi, 1 hastada mikofenolat mofetile bağlı diyare ve sonrasında oluşan akut böbrek yetmezliği, 1 hastada azatiyoprine bağlı kemik iliği süpresyonu, 1 hastada Kaposi sarkomu, 2 hastada akciğer ödemi saptandı. Bu bulgular literatür verileriyle benzerdi.

Sistemik kortikosteroidlerin uzun süre kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkilerden biri osteoporozdur (51,100). Değişik çalışmalarda pemfiguslu hastalarda %13.5-43 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (3,16,68,98).

Kontrollü bir çalışmada pemfiguslu hastalarda osteoporoz sıklığı, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (101). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada lomber bölgedeki kemik yoğunluğunun pemfiguslu hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır (102).

Çalışmamızda 37 hastada (%30.3) değişen derecelerde osteopeni ve osteoporoz saptandı. Ayrıca 17 hastanın (%13.9) özgeçmişinde osteoporoz veya osteopeni olması dikkat çekiciydi. Bu durum bölgemizdeki kalsiyumdan fakir beslenme alışkanlıklarıyla ilgili olabilir.

Pemfigus seyrinde oluşan uzun süreli immünsüpresyona bağlı olarak gelişebilecek önemli yan etkilerden biri de farklı etkenlere bağlı gelişebilecek lokal ve sistemik enfeksiyonlardır (38,100).

Değişik çalışmalarda pemfigus seyrinde %3.2 ile %61.5 arasında değişen oranlarda enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (66,67,68,73,98). Diğer bir çalışmada pemfiguslu hastaların %60.6'sında hastalık süresince bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar geliştiği saptanmıştır. Aynı çalışmada hastalığın şiddeti, hastaneye yatış sayısı ve diyabet varlığı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (103).

Çalışmamızda 17 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 5 hastada akut akciğer enfeksiyonu, 6 hastada oral kandidiyazis, 4 hastada skabies, 2 hastada follikülit, 2 hastada sepsis ve 1 hastada septik artritis saptandı.

Pemfigus, tedavi edilmediğinde iyileşme eğilimi göstermeyen ve ölüme sonuçlanabilen bir hastalıktır. Kortikosteroidlerin kullanıma girmesinden önce hastaların büyük kısmı şiddetli lezyonlar nedeniyle ölmekteydi. Önce kortikosteroidlerin ve daha sonra adjuvan tedavilerin kullanılmaya başlamasıyla günümüzde mortalite oranı %5'e kadar inmiştir. Bununla birlikte günümüzde pemfigusta ölüm nedeni tedaviye bağlı komplikasyonlardır ve ölümler en sık olarak, ilaçların yüksek dozda kullanıldığı ilk 1 yıl içinde olmaktadır (24,31,38,47,76).

Khaled ve ark. yaptıkları çalışmada 5 hastada (%10.9) ölüm gözlemişler ve bu hastaların 4'ünde ölümün ilk 1 yıl içinde olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada 4 hastada ölüm sebebi sepsis olarak bildirilmiştir (67).

Aboobaker ve ark. mortalite oranını %14 olarak belirlemişler ve ölüm nedenleri olarak sepsis, fulminan hepatit ve hemorajik koliti göstermişlerdir (92).

Kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada ölüm oranı %12.5 olarak belirlenmiş ve ölüm nedenleri olarak sepsis ve pansitopeni saptanmıştır (17).

Yapılan diğer çalışmalarda %2.4 ile %15.7 arasında değişen ölüm oranları bildirilmiş ve gastrointestinal kanama ile akut koroner hastalıklar diğer önemli ölüm nedenleri olarak gösterilmiştir (15,61,65,66,68).

Bizim hastalarımızda çalışma periyodu boyunca 8 hastada (%6.5) ölüm gözlemlendi. Üç hastada ölüm pemfigus dışı nedenlere bağlıyken, bir hastada ölüm sebebi öğrenilemedi. Geriye kalan 4 hastadan birinde akciğer ödemi, birinde plazmaferез sonrası gelişen Staph.aureus sepsisi ve endomiyokardit, birinde pansitopeni ile Staph.aureus pnömonisi ve sonrasında gelişen sepsis ve birinde Staph.aureus pnömonisi ölüm nedeni olarak saptandı.

6. SONUÇ

Pemfiguslu hasta grubumuza ait veriler değerlendirildiğinde hastalığın en sık 40-60 yaş arasında başladığı görüldü. Ortalama başlangıç yaşı 45'ti. Pemfigusun kadınlarda erkeklere oranla biraz daha sık görüldüğü saptandı (E:K 1:1.25). Pemfigus vulgarisli hastalarda kadın hakimiyeti daha belirgindi (E:K 1:1.45).

Pemfigus olgularının yaşadığı coğrafik bölgeler incelendiğinde en sık başvuruların sırasıyla Diyarbakır, Mardin ve Batman'dan olduğu saptandı. Hastalığın Diyarbakır ili için hesaplanan yıllık ortalama insidans hızı milyonda 4.4'tü ve Türkiye'nin batı bölgeleri ile Kuzey Avrupa ülkelerine oranla daha yüksekti.

Çalışmamızda en sık görülen pemfigus formu pemfigus vulgaristi ve hastaların %84.4'ünde saptandı. Pemfigus vulgarisli hastalarda ilk ve en sık tutulan bölge oral mukozaydı. Pemfigus foliaceus ise hastaların %9.8'inde saptandı.

Hastaların semptomların başlamasından sonra ortalama 126.7 gün içinde kesin tanı aldıkları belirlendi.

Gebelik ve emosyonel stres çalışmamızda saptanan en önemli tetikleyici faktörlerdi. Gebelik ve pemfigus birlikteliğinin olumsuz fetal ve neonatal sonuçları olduğu saptandı.

Hastalarımızda en sık kullanılan tedavi metilprednizolon ve azatiyoprin kombinasyonuydu. Tedavilere bağlı en sık görülen yan etkiler osteoporoz ve cushingoid değişiklikler olarak belirlendi.

Çalışma periyodu boyunca 8 hastada (%6.5) ölüm gözlemlendi Bunların 4'ü (%3.2) pemfigusla ilişkilendirildi. Ölen hastaların tamamı pemfigus vulgarisli olgulardı. En önemli ölüm sebebi sepsisti.

Hastalarımızın sergilediği klinik ve demografik özelliklerin çoğu Türkiye ve dünya verileriyle uyumluydu. Bununla birlikte bölgemizde hastalığın genetik ve çevresel faktörlerle olan ilişkisinin belirlenmesi amacıyla ek çalışmalar faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alpsoy E. Otoimmün Bullöz Hastalıkların Epidemiyolojisi. *Turkderm* 2011; 45 Özel Sayı 1:3-7
2. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 397-408.
3. Coronel-Perez IM, Rodriguez-Rey EM, Perez-Bernal AM, Camacho FM. Epidemiology of pemphigus in the universitario Virgen Macarena, Seville, Spain, 2005-2006. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 121-5.
4. Stanley JR. Pemphigus. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in medicine* 6th ed. pp. 558-74. Mc Graw-Hill MPD, 2003.
5. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 434-40.
6. Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Bröcker EB, Zillikens D. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 68-71.
7. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence of Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 38: 382-7.
8. Amagai M. Pemfigus. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology* çev. 2nd ed. pp. 417-430. Elsevier Limited, 2012.
9. Zillikens D. Autoimmune bullos diseases. Ed: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Braun-Falco's Dermatology* 3rd ed. pp. 641-52. Springer MVH, 2009.

10. Küçükoğlu R, Babuna G. Otoimmün büllöz hastalıkların klinik tanısı. *Turkderm* 2011; 45 Özel Sayı 1: 16-25.
11. Webster G, Marquez PM, Ortega Filho RC, de Oliviera e Sousa A, Salmito MC. Paraneoplastic pemphigus: initial manifestation of lung cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79: 258.
12. Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of Skin Antibodies in Sera of Pemphigus Vulgaris Patients by Indirect Immunofluorescent Staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 117: 505-10.
13. Stanley JR, Yaar M, Hawley-Nelson P, Katz SI. Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. *J Clin Invest* 1982; 70: 281-8.
14. Baican A, Baican C, Chiriac C, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, Ciuce D, Sitaru C. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol* 2010; 49: 768-74.
15. 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.
16. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, Alpsoy E. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 523-8.
17. Turgutalp SÇ. 1994-2004 yılları arasında takip edilen pemfiguslu hastaların demografik ve klinik özellikleri. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Uzmanlık Tezi, Diyarbakır 2004.
18. 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.
19. Aktan Ş. Otoimmün büllöz hastalıkların etyopatogenezi. *Turkderm* 2011; 45 Özel Sayı 1: 8-15.

20. Uzun S, Büllü hastalıklar. Ed: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji 3. Baskı, cilt 1. pp. 805-32. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008.
21. Nagel A, Lang A, Engel D, Podstawa E, Hunzelmann N, de Pita O, Borradori L, Uter W, Hertl M. Clinical activity of pemphigus vulgaris relates to IgE autoantibodies against desmoglein 3. Clin Immunol 2010; 134: 320-30.
22. Frusiç-Zlotkin M, Raichenberg D, Wang X, David M, Michel B, Milner Y. Apoptotic mechanism in pemphigus autoimmunoglobulins-induced acantholysis--possible involvement of the EGF receptor. Autoimmunity 2006; 39: 563-575.
23. Koc CK, Sallakci N, Akman-Karakaş A, Alpsoy E, Yegin O. Human leukocyte antigens class I and class II in patients with pemphigus in southern Turkey. Int J Dermatol 2013; 52: 53-58.
24. 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; 31: 374-81.
25. 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. Brit J Dermatol 1999; 141: 1033-39.
26. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadou DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. Int J Dermatol 2007; 46: 356-61.
27. Altıntaş S. Kronik büllü dermatozlar. Ed: James WD, Berger TG, Elston DM. Andrew's Deri hastalıkları, Klinik Dermatoloji Çev.1. Baskı, pp. 459-66. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2008.

28. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 411-5.
29. Hale EK, Bystryn JC. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 609-11.
30. 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.
31. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1478-96.
32. Chacón GR, Ortega-Loayza AG, Cyr RM. Historical notes on endemic pemphigus in South America. *Int J Dermatol* 2012; 51: 477-81.
33. Mahajan VK, Sharma V, Chauhan PS, Mehta KS, Sharma AL, Abhinav C, Khatri G, Prabha N, Sharma S, Negi M. Paraneoplastic pemphigus: a paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome or autoimmune multiorganopathy? *Case Rep Dermatol Med* 2012; 2012: 207126.
34. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998; 16: 393-7.
35. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Aghabagheri A, Mortazavizadeh SM, Barzegari M, Akhyani M, Hallaji Z, Esmaili N, Ghodsi SZ. Pemphigus and pregnancy: a 23-year experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 534.
36. Kardos M, Levine D, Gürcan HM, Ahmed RA. Pemphigus vulgaris in pregnancy: analysis of current data on the management and outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2009; 64: 739-49.
37. Gushi M, Yamamoto Y, Mine Y, Awazawa R, Nonaka K, Taira K, Asato Y, Hagiwara K, Uezato H. Neonatal pemphigus vulgaris. *J Dermatol* 2008; 35: 529-35.

38. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 927-47.
39. Erkin G. Otoimmün büllöz hastalıkların histopatolojik tanısı. *Turkderm* 2011; 45 Özel Sayı 1: 26-30.
40. Zaraa I, Sellami A, Bouguerra C, Sellami MK, Chelly I, Zitouna M, Makni S, Hmida AB, Mokni M, Osman AB. Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1160-7.
41. Uzun S. Otoimmün büllöz hastalıkların tanısında immünofloresan bulgular. *Turkderm* 2011; 45 Özel Sayı 1: 31-35.
42. Karakaş AA. Otoimmün büllöz hastalıkların tanısında ELISA. *Turkderm* 2011; 45 Özel Sayı 1: 36-38.
43. Amagai M, Komai A, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, Yamada T, Kitajima Y, Ohya K, Iwanami H, Nishikawa T. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Brit J Dermatol* 1999; 140: 351-7.
44. Durdu M. Otoimmün büllöz hastalıkların tanısında Tzanck sitoloji. *Turkderm* 2011; 45 Özel Sayı 1: 39-43.
45. Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 958-64.
46. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 903-8.
47. Kaya Tİ. İntraepidermal otoimmün büllöz hastalıkların tedavisi. *Turkderm* 2011; 45 Özel Sayı 1: 44-53.

48. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. Clin Dermatol. 2012; 30: 84-94
49. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. Int J Dermatol. 1990; 29: 363-7.
50. Harman KE, Albert S, Black MM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Brit J Dermatol. 2003; 149: 926-37.
51. Küçüköğlu R, Babuna G. Pemfigus etiyolojisi, pemfigus vulgaris, pemfigus vejetans, paraneoplastik pemfigus: klinik ve tedavi. T Klin J Dermatol 2008; 1: 16-24.
52. Uzun S. Pemfigusun güncel tedavisi ve yönetimi. Turk J Dermatol 2012; 6: 91-101.
53. Tran KD, Wolverton JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: Experience in 23 patients. Brit J Dermatol. 2013; Jun 18. doi: 10.1111/bjd.12474.
54. Özden MG, Tüzün Y, Erdoğan BÇ, Doğramacı AÇ. Kalsinörin inhibitörleri. Ed: Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. Dermatolojide Tedavi. pp. 946-53. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, Türkiye, 2010.
55. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryń JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. Arch Dermatol. 2000; 136: 868-72.
56. Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, Brunetti G, Romano F, Lo Schiavo A. Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013; 31: 382-90.
57. Lange D, Meiss F, Fiedler E, Treiber K, Marsch WC, Fischer M. Gold. Effective therapy for mucosal lesions of pemphigus vulgaris. Hautarzt. 2007; 58: 142-5.

58. 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.
59. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, Hohl D, Itin P, Lautenschlager S, Naldi L, Borradori L; Autoimmune bullous disease Swiss study group. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Brit J Dermatol.* 2009; 161: 861-8.
60. Kumar KA. Incidence of pemphigus in Thrissur district, south India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74: 349-51.
61. Chams-Davatchi C, Valikhani M, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* 2005; 44: 470-6.
62. Bozdog K, Bilgin İ. Epidemiology of pemphigus in the western region of Turkey: retrospective analysis of 87 patients. *Cutan Ocul Toxicol.* 2012; 31: 280-5.
63. 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.
64. Aytekin S. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1990-1999 yılları arasında takip edilen pemfiguslu olguların klinik özellikleri. XIV. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu Program ve Özet Kitabı. Ankara 1999; 102-103
65. Endoğlu E. Pemfiguslu 66 hastada klinik seyir ve prognoz. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
66. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Sirikudta W, Pinkaew S. Clinical features and course of pemphigus in Thai patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011; 29: 161-8.

67. Khaled A, Taazayet SB, Ben Alaya N, Souissi A, Zeglaoui F, Kaffel N, Kharfi M, Zermani R, Fazaa B. The course and prognosis of pemphigus in 47 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 81-5.
68. Alcaide-Martín AJ, Gallardo-Pérez MA, Castillo-Muñoz R, Mendiola Fernández MV, Herrera-Ceballos E. Epidemiologic study of 20 cases of pemphigus at Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Spain. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101: 524-33.
69. Thomas M, Paul C, Berard E, Fortenfant F, Mazereeuw-Hautier J, Livideanu C, Viraben R, Meyer N. Incidence of auto-immune pemphigus in the Midi-Pyrénées region in 2002-2006. *Dermatology*. 2010; 220: 97-102.
70. Wohl Y, Brenner S. Pemphigus in Israel-an epidemiologic analysis of cases in search of risk factors. *Isr Med Assoc J*. 2003; 5: 410-2.
71. Akarsu S, İlknur T. Ve ark. Otoimmün büllöz dermatozlarda başlangıç özellikleri ve eşlik eden otoimmün hastalıklar. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 2: 57-63.
72. Demircioğlu D, Bükülmez G, Atakan N, Şahin S, Karaduman A, Akan T, Kölemen F. Pemfigus vulgarisli hastaların klinik özellikleri ve tedaviye yanıtları: 6 yıllık Hacettepe deneyimi. *Turkderm* 2000; 4: 231-35.
73. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Dvorak R. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol*. 1999; 38: 351-6.
74. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Rahman-Shenas MR. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991-2000). *Int J Dermatol*. 2006; 45: 103-5.
75. Woldegiorgis S, Swerlick RA. Pemphigus in the southeastern United States. *South Med J*. 2001; 94: 694-8.
76. Scully C, Paes De Almeida O, Porter SR, Gilkes JJ. Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions. *Brit J Dermatol*. 1999; 140: 84-9.

77. Su O, Onsun N, Meric Teker A, Cinkaya A, Yasemin Korkut A, Seremet S, Davutoglu C, Demirkesen C. Upper airway tract and upper gastrointestinal tract involvement in patients with pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2010; 20: 792-6.
78. Akhyani M, Chams-Davatchi C, Naraghi Z, Daneshpazhooh M, Toosi S, Asgari M, Malekhami F. Cervicovaginal involvement in pemphigus vulgaris: a clinical study of 77 cases. *Brit J Dermatol.* 2008; 158: 478-82.
79. Şeremet S. Pemfigus vulgarisli hastalarda özofagus tutulumu ve deri bulgularıyla karşılaştırılması. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
80. Zaraa I, Kerkeni N, Ishak F, Zribi H, El Euch D, Mokni M, Osman AB. Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: an 11-year study and a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2011; 50: 939-44.
81. Gonçalves GA, Brito MM, Salathiel AM, Ferraz TS, Alves D, Roselino AM. Incidence of pemphigus vulgaris exceeds that of pemphigus foliaceus in a region where pemphigus foliaceus is endemic: analysis of a 21-year historical series. *An Bras Dermatol.* 2011; 86: 1109-12.
82. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 844-57.
83. Benchikhi H, Ghafour S, Disky A, Bichra L, Nejjam F, Lakhdar H. Pemphigus: analysis of 262 cases. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 973-5.
84. Durdu M, Uzun S, Karakaş M, Ceyhan AM, Tuncer İ. Pemfigus herpetiformisli bir çocuk olgu. *Turkderm* 2007; 41: 97-100.
85. Tsuruta D, Ishii N. et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol.* 2011; 29: 437-42.
86. Leger S, Picard D et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2012; 148: 1165-72.

87. Lee DH, Lee SH, Sung JK. Inflammatory myofibroblastic tumor on intercostal nerve presenting as paraneoplastic pemphigus with fatal pulmonary involvement. *J Korean Med Sci.* 2007; 22: 735-9.
88. Kahawita IP, Fernando MS, Sirimanna GM, Fernando R, de Silva MV. Paraneoplastic pemphigus associated with inflammatory myofibroblastic tumor. *Int J Dermatol.* 2006; 45: 1394-6.
89. Mar WA, Glaesser R, Struble K, Stephens-Groff S, Bangert J, Hansen RC. Paraneoplastic pemphigus with bronchiolitis obliterans in a child. *Pediatr Dermatol.* 2003; 20: 238-42.
90. Schoen H, Foedinger D, Derfler K, Amann G, Rappersberger K, Stingl G, Volc-Platzer B. Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 706-10.
91. Patsatsi A, Sotiriou E, Devliotou-Panagiotidou D, Sotiriadis D. Pemphigus vulgaris affecting 19 nails. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34: 202-5.
92. Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol.* 2001; 40: 115-9.
93. Demirci GT, Mansur AT, Aydıngöz İE. Pemfigusta risk faktörleri. *Turkderm* 2011; 45: 140-5.
94. Kyriakis KP, Vareltzidis AG, Tosca AD. Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. *Int J Dermatol.* 1995; 34: 181-5.
95. Fisher KR, Higginbotham R, Frey J, Granese J, Pillow J, Skinner RB. Pesticide-associated pemphigus vulgaris. *Cutis.* 2008; 82: 51-4.
96. Kaplan OK. Pemfigus vulgaris etiolojisiinde psikolojik etkenler, algılanan stres ve ilişkili faktörlerin araştırılması. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.

97. Kavala M, Kural E, Kocaturk E, Zindanci I, Turkoglu Z, Can B. The evaluation of thyroid diseases in patients with pemphigus vulgaris. *Scientific World Journal*. 2012; 2012:146897. doi: 10.1100/2012/146897.
98. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus--analysis of epidemiological factors in 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 1232-5.
99. Chams-Davatchi C, Esmaili N, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 622-8.
100. Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108: 399-405.
101. Wohl Y, Dreiherr J, Cohen AD. Pemphigus and osteoporosis: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2010; 146: 1126-31.
102. Uçmak D, Harman M, Uçmak F, Akpolat V. The frequency of osteoporosis in patients with pemphigus vulgaris on treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79: 211-5.
103. Esmaili N, Mortazavi H, Noormohammadpour P, Boreiri M, Soori T, Vasheghani Farahani I, Mohit M. Pemphigus vulgaris and infections: a retrospective study on 155 patients. *Autoimmune Dis*. 2013; 2013:834295. doi: 10.1155/2013/834295.

