



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

PEMFİGUS FOLİASEUS'LU HASTALARDA KLİNİK VE/VEYA
SEROLOJİK AKTİVASYONA NEDEN OLAN FAKTÖRLER VE
TEDAVİ SÜRECİNE ETKİLERİ

Dr. Sıla KILIÇ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Rıfkiye Küçükoğlu

İSTANBUL-2018

ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim boyunca, yalnızca iyi bir deri ve zührevi hastalıklar uzmanı olmam için değil, sabırlı, şefkatli ve bilimsel gelişmeleri bıkmadan usanmadan takip eden, her koşulda hastalarımızın menfaatini gözetmeyi öğrenmem için yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan ve öğrencileri olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer öğretim üyelerimiz **Prof. Dr. Esen ÖZKAYA, Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE, Doç. Dr. K. Didem YAZGANOĞLU** ve **Doç. Dr. Algün POLAT EKİNCİ**'ye ve öğrencisi olma şansına eriştiğim emekli öğretim üyesi saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN**'a,*

*Gerek asistanlık eğitimimde gerekse de bu tezin ortaya çıkmasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen; bilgi, yorum ve tecrübeleriyle yolumu daima aydınlatan, kendisiyle çalışmış olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tez danışmanım saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU**'na*

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli **Uzm. Dr. Goncagül BABUNA KOBANER**'e, halen birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ile benimle bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan çalışmış olduğum tüm kıdemli asistanlarımıza,*

*Kilometrelerce uzakta olsalar da varlıklarını ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli annem **Öğr. Sevilay Kılıç**, değerli babam **Dr. İlyaz Kılıç**'a ve sevgili kardeşim **Dr. Doğukan Kılıç**'a,*

Asistanlık eğitimim boyunca çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kliniğimizin tüm hemşire ve çalışanlarına ayrı ayrı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sıla Kılıç

İstanbul- 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	III
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ	IV-V
I. ÖZET.....	1-2
II. ABSTRACT	3-4
III. GİRİŞ	5-6
IV. GENEL BİLGİLER.....	7
A. TANIM VE SINIFLAMA.....	7-8
B. TARİHÇE.....	8-9
C. EPİDEMİYOLOJİ.....	9-10
D. ETYOLOJİ VE TETİKLEYİCİLER	10-17
E. KLİNİK	17-18
F. TANI	18-21
G. TEDAVİ.....	20-27
H. TAKİP	27-31
V. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31-33
VI. BULGULAR	34-49
VII. TARTIŞMA	50-60
VIII.SONUÇ VE ÖNERİLER	61-63
IX. KAYNAKÇA	64-79
X. ÖZGEÇMİŞ.....	80-85
XI. EKLER	86

KISALTMALAR

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir:

CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili protein 4

DİF: Direkt İmmunfloresan

Dsg: Desmoglein

Dsc: Desmokollin

FS: Fogo Selvagem

HLA: İnsan Lökosit antijenleri

IL: İnterlöklin

İİF: İndirekt immunofloresan

İVİG: İntravenöz İmmunoglobulin

KS: Kortikosteroid

MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi

PNP: Paraneoplastik pemfigus

PE: Pemfigus Eritematozus

PF: Pemfigus Foliaseus

PH: Pemfigus Herpetiformis

PVeg: Pemfigus Vegetans

PV: Pemfigus Vulgaris

PD-1: Programlanmış hücre ölümü-1

TNF: Tümör nekrozis fakör

UV: Ultraviyole

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması.....	8
Tablo 2: Pemfigus tetikleyicisi ilaçlar.....	16-17
Tablo 3: Pemfigusun klinik takip parametreleri	27
Tablo 4: Uzun dönem sistemik steroid tedavisinin yan etkileri	28-29
Tablo 5: Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik özellikleri	37
Tablo 6: Hastalıkların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 7: Aktivasyonları etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi.....	42
Tablo 8: Hastalık başlangıcı ve aktivasyonlarının mevsimlere göre değerlendirilmesi.....	44
Tablo 9: Anti-Dsg 1 ölçümü yapılan hastaların tetkik tarihlerine göre sonuçlarının değerlendirilmesi.....	46
Tablo 10: Anti-Dsg 1 ölçümü ile düzenli takip edilen hastaların tetkik tarihlerine göre sonuçlarının değerlendirilmesi.....	48-49
Tablo 11: Anti-Dsg 1 ölçümü ile düzenli takip edilen hastaların ortalama sonuçlarının mevsimlere göre değerlendirilmesi.....	49
Tablo 12: Literatürdeki epidemiyolojik çalışmaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	51
Tablo 13: Pemfigus ile mevsimsel değişikliklerin ilişkisini araştıran literatür örneklerinin çalışmamızla kıyaslanması.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hasta yaşlarının gruplarına göre dağılımı.....	34
Şekil 2: Hastalarının yaşadığı şehirlerin coğrafi bölgelere göre dağılımı.....	35
Şekil 3: Hastaların memleketlerinin coğrafi bölgelere göre dağılımı.....	36

Şekil 4: Hastaların mesleksel dağılımı.....	36
Şekil 5: Komorbid hastalıkların dağılımı.....	38
Şekil 6: Hastalık başlangıçlarının aylara göre dağılımı.....	39
Şekil 7: Hastalık başlangıçlarının mevsimlere göre dağılımı.....	40
Şekil 8: Aktivasyon nedenlerinin dağılımı.....	41
Şekil 9: Aktivasyonların aylara göre dağılımı.....	43
Şekil 10: Aktivasyonların mevsimlere göre dağılımı.....	44
Şekil 11: Herhangi bir nedenle ilişkilendirilemeyen aktivasyonların aylara göre dağılımı.....	45
Şekil 12: Herhangi bir nedenle ilişkilendirilemeyen aktivasyonların mevsimlere göre dağılımı.....	45

I. ÖZET

PEMFİGUS FOLİASESUS'LU HASTALARDA KLİNİK VE/VEYA SEROLOJİK AKTİVASYONA NEDEN OLAN FAKTÖRLER VE TEDAVİ SÜRECİNE ETKİLERİ

Amaç: Pemfigus foliaceus, yüzeysel büllerle karakterize, nadir görülen bir pemfigus alt tipidir. Hastalığın başlangıcının ve seyrinin, çevresel ve kişisel faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. Literatürde pemfiguslu büyük hasta gruplarını inceleyen çok sayıda çalışma mevcut olsa da pemfigus foliaceuslu hastalar, genellikle bu çalışmalardaki hastaların küçük bir kısmını kapsamaktadır. Bu çalışmada amacımız, uzun bir takip süresinde yalnızca pemfigus foliaceuslu hastalardan oluşan geniş bir olgu serisinde hastaların demografik özelliklerini belirlemek, hastalığın başlangıcını, seyrini etkileyen faktörleri ve bu faktörlerin tedavi sürecine olan etkilerini inceleyerek, bu konuda literatüre katkıda bulunmaktır.

Yöntem: Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniğinde 1980-2017 yılları arasında klinik, histopatolojik ve/veya serolojik olarak pemfigus foliaceus tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Cinsiyet, tanı yaşı, kişisel alışkanlıkları, yaşadıkları bölge ve diğer demografik özellikleri, şikâyetlerinin süresi, lezyon dağılımı gibi klinik özellikleri, verilen tedaviler, hastalık seyrinin klinik ve serolojik takibi, varsa aktivasyon dönemleri, aktivasyondan sorumlu tutulan nedenler, aktivasyonların kişisel ve çevresel özelliklerden etkilenmesi gibi bilgiler incelenerek kayıt edildi. Elde edilen tüm bulgular SPSS programına kaydedilip uygun yöntemler kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçlar literatürde bildirilen diğer çalışmalarla kıyaslanarak tartışıldı.

Sonuçlar: İncelenen yıllar arasında pemfigus foliaceus tanısı almış 32 kadın (%49,2) ve 33 erkek (%50,7) olmak üzere toplam 65 hasta tespit edildi. Hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması $45,63 \pm 14,78$ di. Hastaların tanı sırasında %26'sında sigara, % 6'sında alkol kullanma alışkanlığı (sosyal içiciler dışında) vardı. Hastaların hem yaşadıkları şehir hem de memleketleri, coğrafi bölgelere göre değerlendirildiğinde Marmara bölgesi ilk sırada yer aldı. Yirmi hastanın tanı sırasında ek hastalığı (diabet, hipertansiyon, hipotirodi, depresyon ve diğer) mevcuttu. Tanı sırasında mevcut şikâyetlerinin ortalama süresi $1,72 \pm 2,81$ ay olarak belirlendi. İlkbahar ve yaz mevsimlerinde görülen hastalık başlangıcı, sonbahar ve kış mevsimlerinde görülenlere göre yüksekti ($p=0.09$). Tanı sonrası 11 hastanın takipten ayrıldığı

görüldü ve kalan hastalarda ortalama takip süresi $5,61 \pm 1,95$ yıl olarak hesaplandı. Tüm hastalara ilk tedavi olarak sistemik kortikosteroid ve tedavi seyri sırasında 35 hastaya ek bir tedavi (azotioprin, mikofenolik asit, dapson, rituksimab, intravenöz immunoglobulin veya fotoferez) başlandığı görüldü. 24 hastada tedaviye bağlı en az bir komplikasyon görüldüğü tespit edildi. Otuz dokuz hastada görülen, toplam 109 aktivasyonun en sık yaz mevsiminde olduğu belirlendi (31 aktivasyon). Toplam 43 aktivasyonda nedenler; üst solunum yolu enfeksiyonları (16 aktivasyon), yanlış ilaç kullanımı (11 aktivasyon), stres (9 aktivasyon), oruç tutma (3 aktivasyon) ve diğer enfeksiyonlar (4 aktivasyon) olarak belirlendi. Belirli bir nedenle ilişkilendirilemeyen 66 aktivasyon arasında, ilkbahar + yaz mevsimlerinde görülen toplam aktivasyon sayısı 43 olup sonbahar + kış mevsimlerinde görülen 27 aktivasyondan yüksek bulundu ($p=0.027$). Aktivasyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında cinsiyet, tanı yaşı, sigara-alkol kullanımı ve tanıya kadar geçen süre açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Belli aralıklarla anti-Desmoglein 1 ölçümü ile takip edilen 22 hastada ölçülen en yüksek değerler mevsimlere göre değerlendirildiğinde en fazla ilkbahar + yaz mevsimlerinde oldukları görüldü ($p>0,05$). Hastaların çoğunda ilkbahar + yaz mevsimlerinde anti-Desmoglein ölçümlerinin ortalaması diğer mevsimlere kıyasla daha yüksek olmakla birlikte, fark anlamlı bulunmadı.

Tartışma: Çalışmamız geniş ve izole non-endemik pemfigus foliaceuslu bir hasta grubunda yapılan ilk demografik çalışma olmasının yanısıra, çevresel ve kişisel faktörlerin hastalık başlangıcı ve seyrine olan etkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Hastalarımızın incelendikleri yıllar arasındaki pemphigus vulgarisli hastalara oranı, yaş ve cinsiyet gibi genel demografik özellikleri literatürlerle uyum sağlamaktadır. Çalışmamızda incelenen birçok parametre arasında, aktivasyon görülmesi ile yalnızca mevsimsel değişiklikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Pemfigus grubu hastaları heterojen olarak inceleyen önceki az sayıda çalışmada, hastalık başlangıcının en sık görüldüğü mevsimler açısından farklı sonuçlar mevcuttur. Literatürde, aktivasyonları bu açıdan inceleyen tek çalışmada ise mevsimler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda hem aktivasyonlar hem de hastalık başlangıcı ilkbahar + yaz mevsimlerinde daha sık bulunmakla birlikte, yalnızca aktivasyon-mevsim ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ELISA ile ölçülen anti-Desmoglein 1 değerlerinin takipte kullanıldığında mevsimlerden etkilendiğine dair dikkat çeken sonuçlar elde edilmiş bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pemfigus foliaceus; pemfigus eritematozus, büllü hastalıklar; çevresel etmenler; aktivasyon

II. ABSTRACT

FACTORS CAUSING CLINICAL AND / OR SEROLOGICAL ACTIVATION IN PATIENTS WITH PEMPHIGUS FOLIACEUS AND ITS EFFECTS ON TREATMENT PROCESS

Objective: Pemphigus foliaceus is a rare and chronic autoimmune bullous disease characterized by superficial bullae. It is believed that the onset and course of the disease is affected by environmental and personal factors. Although large studies on the pemphigus group of the diseases in heterogeneous groups for long follow-up periods have been available in the literature, pemphigus foliaceus which is relatively rare, just includes a small portion of these study groups. We aim to determine the epidemiological characteristics of the patients in a large series of cases and to investigate the factors affecting the onset and course of the disease, their effects on the course of the treatment and to contribute to the literature.

Methods: We retrospectively reviewed the files of patients who were diagnosed clinically, histopathologically and / or serologically with pemphigus foliaceus in our outpatient clinic of bullous diseases of Istanbul University Medical Faculty, Department of Dermatology between 1980 and 2017. We analyzed their gender, age at the time of the diagnosis, habits, locations of residency and homeland, other demographical characteristics, clinical characteristics such as the duration of the complaints, distribution of the lesions, treatments given, clinical and serological parameters during the course of the disease, activation periods if exist, reasons responsible for activations, and effects of environmental and personal factors. All findings were recorded in the SPSS program and statistically analyzed using appropriate methods. The results were discussed in comparison with other studies reported in the literature.

Results: A total of 65 patients consists of 32 women (49.2%) and 33 men (50.7%), who were diagnosed with pemphigus foliaceus, were identified during the years studied. The mean age of the patients was 45.63 ± 14.78 years at the time of diagnosis. 26% of patients had smoking and 6% had habit of alcohol abusing. When the patients were evaluated according to their geographical regions of the residency and homelands, the Marmara region ranked first. Twenty patients had additional disease (diabetes, hypertension, hypothyroidism, depression and other) during the diagnosis. The mean duration of the current complaints at the diagnosis was $1,72 \pm 2,81$ months. In spring and summer, the total amount of the onset of the disease was higher than that seen in autumn and winter ($p=0.09$). After the diagnosis, 11 patients were lost to follow-up and the mean follow-up period was calculated as $5,61 \pm 1,95$ years in the rest of

the group. In all patients, systemic corticosteroids were used as the first treatment and in 35 patients an additional treatment (azothiopyrine, mycophenolic acid, dapsone, rituximab, intravenous immunoglobulin and photopheresis) was started. 24 patients had at least one complication due to treatment. A total of 109 activations in thirty-nine patients were most frequently observed in the summer season (n=31). In 43 activations, the causes were upper respiratory tract infections (n =16), misuse of the drugs (n=11), stress (n=9), fasting (n=3) and other infections (n=4). For the 66 activation that could not be associated with a specific reason, the total number of activation (n=43) in the spring + summer seasons was statistically significantly higher than the number of activation (n=27) in autumn + winter ($p=0.027$). There were no significant differences in terms of gender, age of diagnosis, smoking habits, alcohol abuse and time to diagnosis between patients with at least one activation and no activation. The highest values measured for each of the 22 patients who were monitored with anti-Desmoglein 1 measurements at the intervals were highest in spring and summer seasons when evaluated according to seasons ($p>0.05$). Although the average of anti-Desmoglein measurements were higher in spring + summer seasons compared to other seasons, the difference was not significant.

Discussion: Our study was the first demographic study in a large group of isolated and non-endemic pemphigus foliaceus patients, and also, the first study to investigate the effect of environmental and personal factors on the onset and course of disease. The proportion of patients with pemphigus vulgaris between the years they were examined and their demographic characteristics such as age and gender are consistent with the literature. In our study, a significant relationship was found only between the seasonal changes and the activations among many parameters. In the previous limited number of studies examining patients with heterogeneous pemphigus group, there are different results in terms of seasons when the onset of the disease is most common. In the literature, there were no significant results in the only study which also investigated activation-season relationship. In our study, we found both activations and the onset of the disease more frequently in spring and summer seasons, but only the activation-season relationship was statistically significant. When the anti-Desmoglein 1 values measured by ELISA were used in the follow-up, there were remarkable results showing that they may be affected by the seasons.

Keywords: Pemphigus foliaceus; pemphigus erythematosus; bullous diseases; environmental factors; activation

III. GİRİŞ

Pemfigus grubu hastalıklar, histopatolojik olarak akantoliz ile karakterize olan, deri ve/veya mukozalarda veziküller, büller ve erozyonların varlığı ile seyreden antikor aracılı bir grup kronik otoimmün büllü hastalıktır (1, 2). Pemfigus vulgaris (PV) en sık görülen alt tipi olup hem deri hem de mukozalarda lezyonlara sebep olurken (1-2), pemfigus foliaceus (PF) yalnızca deri tutulumu yapan yüzeysel seyirli ve daha nadir görülen bir alt tipidir (1- 3). PF, genellikle yüz, sırtın üst kısmı ve presternal bölge gibi seboreik alanlarda lokalize şekilde başlayıp vücudun diğer kısımlarına yayılabilir, nadiren ekfoliyatif tipte bir eritrodermiye neden olabilir (3). Kolaylıkla açılan, gergin olmayan subkorneal büllerle karakterizedir (3). Genel olarak PV'ye göre seyrinin daha hafif olduğu düşünülmesine rağmen tekrarlayıcı seyir gösterebilir ve ciddi morbidite kaynağı olabilir (4). 1950'li yıllarda tedavisinde kullanılmaya başlanmış olan sistemik kortikosteroidler güncel rehberlerde halen esas tedavidir (5-6). Hastalığın prognozu diğer otoimmün büllü hastalıklarda olduğu gibi, sistemik kortikosteroidlerin (KS) tedavide kullanılmaya başlanmasından beri düzelmekte olsa da uzun süreli orta-yüksek doz sistemik KS tedavisinin yan etkileri halen önemli bir mortalite ve morbidite kaynağıdır (7).

Pemfigus grubu tüm hastalıklarda olduğu gibi, PF için de başlatıcı ve hastalık seyrini etkileyici faktörler hastalığın tanımlandığı yıllardan bu yana tartışılmış, çok sayıda kişisel ve çevresel faktörden bahsedilmiştir (8-11). Hastalığın başlamasının ve seyrinin genetik özelliklerin yanı sıra sigara, alkol gibi kişisel alışkanlıklar, kullanılan ilaçlar, geçirilen bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, ultraviyole (UV) ve sıcaklık gibi dinamik faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir (8-11). Literatürde UV maruziyeti ile tetiklenen ya da remisyondayken aktivasyon görülen PF, PV ve pemfigus eritematozus (PE) olguları bildirilmiştir (12-16). Hatta kontrollü UVB maruziyeti ile PF'lu hastaların sağlam derilerinde klinik olarak vezikül ve bül, histopatolojik olarak da akantoliz gösterilmiştir (17). Sağlam bir bireyde PF oluşmasına ya da remisyonunda bir PF hastasında aktivasyon görülmesine sebep olan tetikleyici eğer geçirilen bir enfeksiyon ya da ilaç kullanımı ise genellikle dikkatli bir anamnez ile tespit edilebilir. UV, aşırı sıcaklık maruziyeti, stres veya bunun gibi dinamik faktörleri tetikleyici olarak tespit etmek için hasta düzeyinde sorgulama yeterli olmayabilir, bu etkileri incelemek için geniş çalışmalar ve istatistiksel verilere ihtiyaç vardır.

Pemfigus antikorları keratinositlerin hücre yüzey antijenlerini tanır (18-19). Bu antijenler desmogleinler olarak isimlendirilir ve kalsiyum bağımlı adhezyon molekülleri olan

kadherin süpergen ailesine ait transmembran desmozomal glikoproteinlerdir. Dsg 1 antijeni PF hastalığında etkin olan otoantikörler tarafından tanınır (18-19). Yapılan çalışmalarda bu antijenlere karşı oluşan antikör düzeyleri ile hastalık seyri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir ve günümüzde hastalığın tanısı, şiddeti ve tedaviye yanıtın takibinde serum antikör düzeyleri kullanılmaktadır (19). Kliniğimizde uzun yıllardır sadece tanıda değil, rutin olarak hastalık seyrinin takibinde de bu serolojik parametreler incelenmektedir.

Çalışmamızda, kapsamlı bir literatür analizi sonucu yalnızca non-endemik PF hastalarından oluşan izole ve geniş bir grupta yapıldığına daha önce rastlamadığımız detaylı bir demografik analize ek olarak, uzun bir takip süresinde klinik ve serolojik olarak düzenli takip edilmiş hastalarımızda hastalık seyrinin incelenmesi, aktivasyonların, verilen tedavilerin, tedavi yanıtlarının, serolojik parametrelerin değişiminin ve bu parametrelerin kişisel ve çevresel faktörlerinden etkilenip etkilenmediğinin analiz edilmesi planlanmıştır. “Aktivasyon” (ingilizce *flare* ya da *relapse*) 2008’de pemfigus için ortak tanımlamaların yapıldığı bildiride; hastalarda 1 hafta içinde kendiliğinden iyileşmeyen 3 ya da daha fazla lezyonun son bir ay içinde çıkması olarak tanımlanmıştır (20). Çalışmamızda lezyonsuz bir hastada kendiliğinden gerilemeyen yeni lezyon oluşumu veya remisyonda bir hastada lezyonları kontrol altında tutmak için mevcut tedavinin yetersiz gelmesi, aktivasyon olarak kabul edilmiştir. Literatür verileri dışında, günlük klinik pratiğimizde de özellikle ülkemiz gibi ilkbahar ve yaz mevsimlerinin oldukça sıcak ve güneşli geçtiği bir bölgede, yeni tanı konulan hasta sayısının ve takip etmekte olduğumuz PF tanılı hastalarda görülen aktivasyonların yılın belirli dönemlerinde muhtemelen UV’nin etkisi ve artan sıcaklık maruziyetine bağlı olarak artış gösterdiğini gözlemlememiz nedeniyle, bu değişimin anlamlı olup olmadığının anlaşılması, çalışmamız sonucunda beklenen en önemli sonuçlardan biri olup, bu konuda dünya literatürüne ilk çalışma olarak katkı sağlanması hedeflenilmiştir.

IV. GENEL BİLGİLER

A. TANIM VE SINIFLAMA

Pemfigus grubu hastalıklar, deri ve/veya mukozalarda veziküller, büller ve erozyonların varlığı ile seyreden, histopatolojik olarak akantoliz ile karakterize olan, önemli derecede morbiditeye hatta mortaliteye neden olabilen, antikor aracılı bir grup kronik otoimmün büllü hastalığı temsil etmektedir (1-3). Pemfigus vulgaris (PV) ve pemfigus foliaceus (PF) sırasıyla en yaygın görülen alt tipleridir (1-2). Etyopatogenezlerinde desmoglein 3 (PV için) ve/veya desmoglein 1 (PF için) isimli transmembran desmosomal glikoproteine karşı gelişen IgG tipinde otoantikorlar sorumlu tutulmaktadır (3, 18-19). PV, hem deri hem de mukozayı tutan pemfigusun en yaygın alt türüdür (1-2, 21) (Tablo 1). PV'den sonra en sık görülen pemfigus tipi, histopatolojik olarak akantolizin epidermin subkorneal alanına lokalize olduğu, daha yüzeysel ve kolaylıkla açılabilen büllerle karakterize olan PF'dir (3). PF genellikle yüz, sırt üst kısmı ve presternal alan gibi seboreik bölgelerde lokalize şekilde başlayıp, vücudun diğer kısımlarına yayılabilir, nadiren eksfoliyatif tipte bir eritrodermiye sebep olabilir (1,3). Yalnızca deride tutulum yapar, mukozaları etkilemez (1-3). Tekrarlayıcı seyir gösterebilir ve ciddi morbidite kaynağı olabilir (4-5).

Pemfigus eritematozus (PE) ya da Senear-Usher sendromu, lezyonların tipik olarak yüzün malar ve seboreik bölgelerine yerleştiği PF varyantıdır. PE hastaları, hem pemfigus hem de lupus eritematozus (LE) özelliklerini gösterirler (1,3). Direkt immunofloresan incelemede (DİF), pemfigus için karakteristik olan bulguların yanısıra dermoepidermal bölgede lupus bandı olarak isimlendirilen IgG ve C3 birikimi ve serumda anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği gibi lupusa özgü serolojik bulgular görülebilir (3). Başlangıçta PE ile teşhis edilen hastalar çoğunlukla klasik PF'ye geçer. Dolayısıyla PE, ayrı bir hastalık olarak değil, PF'nin bir varyantı olarak kabul edilir (3).

Coğrafi olarak değerlendirildiğinde PF'nin endemik ve sporadik olmak üzere iki farklı tipi vardır. Fogo selvagem (FS) olarak da bilinen ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde görülen endemik form, daha ileri yaşlarda beklenen sporadik (non-endemik) PF'in aksine esasen çocuklar ve genç yetişkinleri etkiler (3).

Tablo 1: Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması (21)

Derin formlar • Pemfigus Vulgaris ▪ Mukozal tip ▪ Mukokütan tip • Pemfigus Vegetans • İlaç ile indüklenen Pemfigus Vulgaris
Yüzeyel formlar • Pemfigus Foliaseus • Pemfigus Eritematozus (PE, Senear-Usher Hastalığı) • Fogo Selvagem (FS, Endemik Pemfigus Foliaseus)
Nadir formlar • Pemfigus Herpetiformis • IgA Pemfigusu (IgAP) ▪ Subkorneal Püstüler Dermatoz Tipi ▪ İntradermal Nötrofilik Tip • Paraneoplastik Tip

B. TARİHÇE

Pemfigus terimi ilk defa 1791 yılında Wichmann tarafından, PF terimi ise 1884 yılında Cazenave tarafından kullanılmıştır (22, 23). 1886'da Neumann hastalığın pemfigus vegetans (PVeg) olarak isimlendirdiği yeni bir biçimini tarif etmiştir (22). 1926'da Senear ve Usher, pemfigus ve lupus eritematozusun özelliklerinin birlikte görüldüğünü PE'yi tarif etmişlerdir (24). 1881'de Auspitz, pemfiguslu hastalarda epidermal hücrelerin histopatolojik düzeyde ayrışmaya uğradığını ilk defa göstermiştir ama bu bulguyu isimlendirmemiştir. 1943'te Civatte bu histopatolojik bulguyu ayrıntılı tasvir etmiş ve akantoliz olarak isimlendirmiştir (22). Bu önemli patolojik bulgunun tanımlanmasıyla, pemfigus diğer büllö deri hastalıklarından farklı bir antite olarak tanımlanmıştır ama pemfigoid grubu hastalıklar ile pemfigus arasındaki ayrım tam olarak yapılamamıştır. 1953'de Lever, büllöz pemfigoidin hem klinik hem de histopatolojik

özelliklerini tanımlamış ve pemfigustan ayırmıştır. 1964'te Beutner ve Jordon, reaktif otoantikorları indirekt immünofloresan (İİF) yöntemi ile serumda, sonrasında da DİF yöntemini de kullanarak doku kesitlerinde göstermişlerdir (25). 1967'de, DİF'de büllöz pemfigoidin de karakteristik özelliklerinin gösterilmesiyle, pemfigoid ve pemfigus arasındaki ayrım tam anlamıyla yapılmıştır. Nadir görülen formlardan pemfigus herpetiformis, 1975 yılında Jablonska ve arkadaşları tarafından (26), IgA pemfigusu ise 1982 yılında Wallach ve arkadaşları tarafından tanımlanmışlardır (22). Amagai ve ekibi tarafından 1996 yılında geliştirilen, desmoglein antijenlerine karşı oluşan otoantikorların gösterildiği ELISA yöntemiyle pemfigus grubu hastalıkların tanısında büyük ilerleme sağlanmıştır (27).

C. EPİDEMİYOLOJİ

PF, pemfigus vakalarının %20-30'una karşılık gelen nadir bir hastalıktır (3). PV için spesifik olarak yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada insidans yüz binde 0.1 ile 3.2 arasında bildirilmiştir, non-endemik PF için ise spesifik bir insidans/prevelans çalışması yoktur. Non-endemik PF görülen ülkelerin pemfigus grubu hastalıkları genel olarak inceleyen çalışmalarında, PV/PF oranı genel olarak 2-10 arasında değişmektedir (28-29). PF'nin ABD ve Avrupa'daki tahmini yıllık insidansının bir milyon kişi başına bir kişiden az olduğu tahmin edilmektedir (28).

PF'nin PV'den daha iyi bir prognoza sahip olduğu kabul edilmekle birlikte yapılan çalışmalarda PV'yle benzer prognoza sahip olabilecekleri gösterilmiştir (4). PF'nin endemik ve sporadik olmak üzere iki formu vardır (3). Birbiriyle klinik ve histopatolojik olarak aynı olan bu iki formun ayrımı, görüldükleri coğrafi alanlar ve insidanslarına göre yapılmıştır (1, 3). Tipik olarak Brezilya'nın bazı bölgelerinde, özellikle düşük sosyoekonomik durumlu bireyler ve tarım işçileri arasında daha sık görülen endemik formuna, Fogo Selvegam (FS) ismi verilmiştir (3). Dünyanın diğer bölgelerinde genellikle sporadik formu görülmekle birlikte, Brezilya dışında birkaç ülkede de insidansı yüksek bulunmuş ve endemik olarak kabul edilmişlerdir. Brezilya, Kolombiya, Peru ve Tunus'da endemik PF görülür (29-32). Örneğin Tunus'taki PF insidansı, yılda milyonda 6.7 gibi yüksek bir oranda bulunmuş olup (29), Brezilya'da Maso Grosso do Sul bölgesinde nüfusunun yaklaşık %3'ünde PF mevcuttur (30).

PF semptomlarının başlangıcı 40-60 yaş aralığında olmaktadır (3). Hem non-endemik hem de endemik PF, erkeklerde ve kadınlarda tipik olarak eşit olarak görülür, tüm ırk ve etnik kökenler benzer şekilde etkilenir. Nadiren PF'da kadın erkek eşitliğinin olmadığı

popölasyonlar görölür; Tunus'ta epidemiyolojik araştırmalar hastalığın prevelansının kadın/erkeklerde yaklaşık olarak 4:1 oranında olduğunu göstermiştir (29).

Ölkemiz, büllöz pemfigoidin otoimmün büllü hastalıklar arasında en sık görölen hastalık olduğu diğer Avrupa ölkelerinin aksine pemfigusun en sık görölen büllü hastalık olduğu bir ölkedir (33-34). Pemfigus insidansını tüm Türkiye'de incelemiş bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Akdeniz bölgesinden yapılan bir araştırmada, 20 yaşın üzerindeki nüfusta ortalama pemfigus (tüm tipler dahil) insidansı yılda yüz binde kişi başına 0.4 olarak bulunmuştur (33). PV, Türkiye'nin güneyinde hastalığın en sık görölen klinik alt türüdür (%83,1). PV ve PF oranları arasında çarpıcı bir fark bulunmuş olup PV insidansı 9,5 kat daha fazladır (33).

D. ETYOLOJİ VE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

1. Ultraviyole ve mevsimler değişiklikler

UV'ye maruz kalmanın bir sonucu olarak kanda proinflamatuvar sitokinlerin; IL-1 (interlökin-1), IL-6 ve TNF-alfa (tümör nekrozis faktör-alfa) düzeylerinde belirgin bir artış göröldüğu bilinmektedir. (35). Bu artışın lokal inflamasyona neden olarak pemfigus grubu hastalıklar gibi inflamatuvar komponenti olan hastalıkların şiddetlenmesine neden olduğu düşünölmektedir (36).

Hem PF hem de PV hastalarının derisinin UVB'ye karşi duyarlı olduğu, kontrollü UVB maruziyeti sonrası pemfigus hastalarının sağlam derilerinde, klinik olarak veziköl-böl ve histopatolojik olarak akantoliz oluşumu ile gösterilmiştir (17). Oysa sağlıklı bireyler aynı maruziyete dirençli bulunmuşlardır ve UV ile derilerinde bu tip değişiklikler gözlenmemiştir (17). Diğer otoimmün deri hastalıklarına benzer şekilde, pemfiguslu (PF, PE ve PV) hastalarda remisyondaki hastalığın UV'ye maruz kaldıktan sonra alevlenlendiği ya da genetik olarak yatkın sağlıklı kişide yeni hastalık başladığı farklı çok sayıda literatür örneğinde bildirilmiştir (11-16). Farklı pemfigus tipleri arasında UV'ye duyarlılık açısından karşılaştırma yapılmış bir çalışma yoktur. UV'ye maruz kaldıktan sonra pemfigusun başlama veya şiddetlenme riski göz önüne alındığında, pemfiguslu hastalarda ve pemfigus için aile öyküsü pozitif olan bireylerde fototerapiden kaçınılması, pemfigus hastalarında doğrudan güneşe maruz kalmanın mümkün olduğuunca sınırlandırılması ve yüksek SPF'li güneş kremleri ile korunmaları literatür doğrultusunda önerilmektedir (36).

Mevsimsel değişiklikler ve pemfigus başlangıcı arasındaki ilişki şimdiye kadar, büyük çoğunluğu PV'li hastalardan oluşan ve pemfigus tipleri açısından heterojen olan ya da sadece PV'li hastalardan oluşan büyük hasta gruplarında incelenmiştir (8-9, 28, 37-38). Oysa biz klinik pratiğimizde takip etmekte olduğumuz hastalar sebebiyle, özellikle PF'li hastalarda hem hastalık başlangıcı hem de hastalık aktivasyonlarında mevsimsel değişikliklerin rolünün daha önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Literatür incelendiğinde pemfigus başlangıcının ilkbahar + yaz mevsimlerinde daha sık olduğunu (38), yaz mevsiminde daha sık olduğunu (8) ve hatta kışın daha sık olduğunu bildiren çalışmalar olmuştur (28). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok geniş ve yeni bir çalışmada ise UV, yüksek sıcaklık ve hava kirliliği maruziyeti ile hastanede kalış süresinin uzunluğu arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (10).

2. Hastalıklar

Kronik enfeksiyonlarda (HIV, hepatit vb.) hastanın, enfeksiyonu açısından remisyondayken kullanılan sistemik KS gibi immunsupresif ilaç tedavileri nedeniyle reaktivasyona girebileceği bilinmektedir (39). Bu nedenle kronik enfeksiyonu ve aynı zamanda pemfigusu olan hastalarda, bu riski azaltmak için immünosupressif ilaçların dozunda azaltmaya gidilebilir ve bunu pemfigus aktivasyonu izleyebilir (40-41). Bu tür enfeksiyonlar pemfigus grubu hastalıklarda aktivasyonların dolaylı tetikleyicileri olarak kabul edilmektedir. Bu mekanizma dışında, virüslerin çoğunluğunun bağışıklık yanıtlarını uyararak, otoimmün hastalıkların indüksiyonu veya alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir. Herpes virüs enfeksiyonlarıyla ilişkili pemfigus başlangıçları bildirilmiştir (7). Hepatit ve HIV gibi enfeksiyonların seyrinde, T hücre yanıtlarının sağlıklı insanlara göre değişmesinin birtakım otoimmün hastalıkların başlamasına neden olabileceği teorik olarak ileri sürülmüştür. HCV hastalarında IFN- α 2a tedavisinden sonra pemfigus gelişimiyle ilgili raporlar bulunmaktadır (41).

Yapılan kontrollü çalışmalarda pemfigusun çeşitli otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Otoimmün tiroid hastalıkları, tip 1 diyabetes mellitus ve romatoid artrit hem pemfiguslu hastalarda hem de birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir (43-44). Sjögren sendromu, sistemik LE ve alopesi areata ile de ilişki tespit edilmiştir (44). Ülseratif kolit ve psöriyazis prevalansı, pemfigus hastaları arasında kontrollere göre yüksek olarak bulunmuştur (45-46).

PV ve PF'nin maligniteler ile ilişkisi henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Kanserler, T hücre fonksiyonlarını ve popülasyonlarını azaltır, sitotoksik T-lenfosit-ilişkili protein 4

(CTLA-4) veya programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) gibi kontrol noktası moleküllerinin inhibisyonu yoluyla immun toleransı bozabilir ve muhtemelen duyarlı kişilerdeki otoimmünite yanıtlarını artırır (47). Pemfiguslu 496 hastanın (%5) malignite prevalansının genel Japon popülasyonunda (% 0,6) beklenenden daha yüksek olduğunu ve akciğer kanserinin ilişkili en sık solid tümör olduğunu bildiren yakın tarihli bir çalışma mevcuttur (48). Başka bir çalışmada pemfigus alt tipleri ile gastrointestinal tümörler ve melanom dışı deri kanserlerinin ilişkisi bulunurken, hematolojik malignitelerin yalnızca PV ile ilişkisi bulunmuştur (49).

Yapılan farklı çalışmalarda bipolar bozukluk (50) ve şizofreni (51) ile pemfigus grubu hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu ortaya konmuştur. İran'da yapılan başka bir çalışmada, pemfiguslu hastalarda % 73.7 oranında psikiyatrik hastalık birlikteliği olduğu saptanmıştır (52). Anksiyete ve depresyonun hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (53-54). Yakın zamanlı geniş ölçekli bir çalışmada pemfiguslu hastalar arasında epilepsi, demans ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli nörolojik hastalıkların prevalansının, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya çıkmıştır (55). Pemfiguslu hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış bir osteoporoz prevalansı belirlenmiş olsa da bunun tedavide kullanılan sistemik KS'lere bağlı bir yan etki olduğu düşünülmüştür (56).

3. Genetik yatkınlık ve aile öyküsü

Genetik, bireylerdeki otoimmün yanıtları düzenleyen ana belirleyicidir. Bu nedenle genetiğin diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, pemfigus başlangıcı ve seyrinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak, farklı etnik popülasyonlardaki pemfigus insidansındaki değişiklikler, genetik faktörlerin pemfigusun patogenizinde rolünü destekler niteliktedir. Ailesel pemfigus vakaları bildirilmiş olsalarda, bu çok sık görülen bir durum değildir. Bir ailede en az bir otoimmün hastalığı olan bireyin bulunması, ailede başka bir üyede pemfigusun görülme riskini artırabilmektedir (57).

Pemfigusun genetik temelini çok net bilinmemesine rağmen, yakın tarihli araştırmalar bu hastalıkta birkaç genin rolünü ortaya çıkarmıştır. İnsanlarda HLA olarak da bilinen major histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri, pemfigus da dahil olmak üzere tüm otoimmün hastalıklarda en çok tartışılan genlerdir (58-60). Son on yılda İspanya, Brezilya, İtalya, Fransa, Tunus, Pakistan ve Japonya gibi ülkelerde yapılan çalışmalar, farklı etnik gruplara ait HLA sınıf II allelleri ile PF ve PV arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (61-65). Pemfigusa yatkınlık, poligenik olup non-HLA genlerin de hastalıktan sorumlu olabileceği unutulmamalıdır. Sarig ve arkadaşları, pemfigus hastalarının derisinde sağlıklı kişilere kıyasla

apoptoz ve inflamasyon mediatörü olan ST18'in aşırı eksprese edildiğini bildirmiştir (66). Aslında normal deride bulunmayan bu protein pemfigus hastalarının epidermisinde belirgin şekilde eksprese edilmektedir. Bu artan ekspresyonun TNF- α , IL-1 α ve IL-6 üretiminin artmasına ve aynı zamanda IgG'nin indüklediği hücrel ayrışmaya neden olduğu düşünülmektedir (67). Yakın zamanlarda, CD59'un transkripsiyonel düzeyindeki yüksekliğinin, özellikle kadınlarda PF ortaya çıkma olasılığını yükselttiği öne sürülmüştür (68).

Sitokinler immünite yanıtlarını değiştirebilir (69). Bu nedenle sitokinleri kodlayan genlerin etkisi otoimmün hastalıklarda göz ardı edilemez. Birçok çalışmada, pemfigus hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α ve TGF- β (transforming growth faktör-beta) gibi sitokinlerin farklı polimorfizmleri bildirilmiştir (71). CTLA-4 gibi bağışıklık kontrol noktalarını kodlayan genlerin polimorfizmi üzerine birkaç çalışma yapılmıştır ancak henüz anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (72).

4. Beslenme

Literatürde, pemfigus grubu hastalıklarda tetikleyici faktörler arasında diyetel faktörler nadiren incelenmiştir (72). Aslında, beslenme ile bağışıklık arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Sarımsak, soğan ve pırasa gibi allium içeren sebzeler, pemfigusun başlamasına veya aktive olmasına neden olabileceği düşünülen besinlerdir. Tiyoller, izotiyosiyanatlar, fenoller ve tanenler bakımından zengin diyet içeriklerinin olası tetikleyiciler olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle, bu içerikler bakımından zengin gıdalardan kaçınılması önerilebilir.

D vitamini, otoimmün hastalıklarla ilişkili iyi bilinen bir vitamindir (73-74). İmmün düzenleyici rolü göz önüne alındığında, farklı otoimmün hastalıkları olan hastalarda son derece kritik olan immün yanıtların başlatılması için gerekli olabilir (73). Pemfigus hastalarında D vitamini eksikliğine ilişkin birkaç çalışmaya göre, bu grup hastalarda vitamin D düzeylerinin düzeltilmesi önerilmiştir (73-75). D vitamininin yanı sıra, pemfigus hastalarında serum selenyum, bakır ve çinko düzeylerinde belirgin azalmalar bildirilmiş ve düzeylerinin normal aralıklarda tutulması önerilmiştir (76-77).

5. Radyoterapi

Hem PF hem de PV ile radyoterapi arasındaki ilişki birçok olgu bildirisinde vurgulanmıştır. PF için bildirilen radyoterapi ilişkili olgu sayısı daha az olsa da, bunun nedeni hastalığın insidansının PV'ye göre daha düşük olması olabilir. Literatür incelendiğinde radyoterapi tedavisi sırasında veya sonrasında, daha önceden sağlıklı bireylerde yeni başlangıçlı

hastalık (78) ve PF hastalığı ile takipli hastalarda ise aktivasyonlar bildirilmiştir (79). Benzer şekilde radyoterapi sonrası PV başlayan olgular ve kontrol altında PV hastalarında aktivasyon olan olgular da literatürde mevcuttur (80-82). PV tanısı ile takipli bir olguda radyoterapi sonrası klinik aktivasyon dışında serolojik parametrelerde de artış olduğu gösterilmiştir (82). Radyoterapinin tamamlanması ile pemfigusun ilk semptomları ile arasındaki süre bir hafta ile bir yıl arasında değişebilir ve radyasyon dozunun 70 Gy kadar düşük olduğu durumlarda bile hastalık tetiklenebilir.

Pemfiguslu hastalarda veya pemfigus açısından aile geçmişi pozitif olan bireylerde mümkün olduğunca radyoterapiden kaçınılması önerilir. Bu hastalarda, riskler ve faydalar değerlendirildikten sonra yine de radyoterapi başlanması gerekirse, erken teşhis için hastaların dermatolojik olarak yakından izlenmesi ve pemfigus tedavisinin hızlı bir şekilde başlatılması önemlidir. Radyoterapi ile tetiklenen pemfigus vakalarının çoğu meme kanseri olan hastalarda bildirilmiş olmasına rağmen, yalnız belli bir kanser türüne bağlı değildirler. Halen hangi bireylerde, hangi doz ve frekans ile yapılan radyoterapi ile PF veya diğer pemfigus grubu hastalıkların tetiklendiği hakkında kesin bilgiler yoktur. Özellikle endemik olduğu bölgelerde yapılabilecek HLA çalışmaları ile duyarlı bireyleri tespit edip bu hastalarda radyoterapi tedavisinin gerekliliği ya da radyoterapi endikasyonu olan hastalık için diğer tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi akılcı bir yaklaşım olacaktır.

6. Gebelik

Hamilelik, pemfiguslu kadınlar için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Literatüre bakıldığında PF için bu tehdit genellikle sağlıklı bireyde yeni hastalık başlamasından daha çok varolan hastalık kontrolünün bozulması şeklindedir. Ancak bu hastalar doğumdan sonra tekrar remisyona girebilir (83). Bu, östrojen seviyelerinin hızlı bir şekilde artması ve Th1/ Th2 dengesinde bozulma ile ilişkili olabilir. Th2 ile ilişkili sitokinlerin artışının sonucu olarak hastalarda daha fazla IgG tipinde otoantikor üretimi olur. Gebelikte yeni başlangıçlı pemfigus olguları da bildirilmiştir (84).

Gebelik sırasında hastaların tedavisi önemli bir sorundur (83). Hasta bireylerde eğer gebelik düşünülüyorsa, gebelik planlaması pemfigusun en azından remisyona girmesi sonrası bir süre stabil seyrettiği bir döneme ertelenmeli, gebelik sırasında pemfigusu aktive olan bireyler ya da yeni hastalık başlangıcı görülenlerde ise intravenöz immunoglobulin (IVIG) gibi nispeten daha az yan etkili olması beklenen tedavi seçeneklerinin tercih edilmesi uygundur (83-84).

7. Stres

Fiziksel faktörlere ek olarak, stres gibi bazı psikojenik faktörlerin pemfigusun başlamasında ya da aktivasyonlarında etkili olduğu düşünülmektedir (85-86). Stresin kritik rolü, diğer otoimmün hastalıklar için de araştırılmıştır (87). Stres faktörünün pemfigusun başlangıcı ve seyrine olan etkisinin bireyler arasında farklılık gösterdiği ve bu farklılığın aile öyküsü ve spesifik HLA allellere sahip olmayla ilişkili olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir (87). Hastalığın şiddetlenmesini önlemek için pemfigus hastalarında, endişe ve hastane depresyonunu önlemek için psikiyatrik yardım almalarının sağlanması önerilir (88).

8. Sigara

Sigaranın potansiyel olarak zararlı etkilerine ve bunun çeşitli diğer hastalıklara neden olabileceği bilinmesine rağmen sigara içilmesinin pemfiguslu hastalar üzerinde koruyucu etkisi olabileceği şaşırtıcı bir şekilde öne sürülmüştür (89-91). İlk defa Mehta ve Martin pemfigus hastalığında sigara içmenin faydalı olabileceğiyle ilgili sonuçlar paylaşmışlardır (89). Bu muhtemel olumlu etki, sonraki çalışmalarla da desteklenmiştir (91). Sigara kullanan pemfigus hastalarının remisyona daha erken girebileceği de bildirilmiştir (91). Sigaranın muhtemel koruyucu etkisini, keratinositlerde nikotinik asetilkolin reseptörleri ile etkileşim yoluyla hücre-hücre tutunmasını arttırmak, akantolizi durdurmak ve keratinositleri göç yoluyla erozyonları epitelize etmek için uyarmak yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Sigara içilmesinin, pemfigusda lezyonların iyileşmesine ve hastalığın hafiflemesine yol açması olasıdır ancak sigara neden olduğu çeşitli hastalıklardan dolayı terapötik bir seçenek olarak düşünülemez.

9. İlaçlar

Literatür incelendiğinde pemfigus grubu hastalıkların çok sayıda değişik ilaçla tetiklenebileceği görülmektedir. Bu ilaçlar kimyasal yapılarına göre üç ana gruba ayrılmaktadır: tiyol grubu ilaçlar, fenol grubu ilaçlar ve non-tiyol/non-fenol grup ilaçlar. Pemfigusu indükleyebilen ilaçların en yaygın türü olan tiyol grubu ilaçlar, kimyasal yapılarında bir sülfhidril grubu (-SH) içerir (92). Tiyol grubu ilaçlar keratinositleri ayıran enzimleri aktive eder hatta bazı üyeleri hücre-hücre bağlantı moleküllerine karşı otoantikor oluşuma neden olabilir. Fenol grubu ilaçlar ise keratinositleri uyarak, doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla akantolizde rol alan TNF-alfa ve IL-1 de dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinleri salgılamak için tetikleyebilir. Eroin bağımlılığı ile tetiklenen bir pemfigus vakası, fenol türevi bir kimyasal ile ve pemfigus ilişkisini ortaya koyan ilk olgu olarak yaklaşık kırk

yıl önce bildirilmiştir. Daha sonra, uyuşturucu bağımlısı bireyler arasında PVeg ve PE olguları bildirilmiştir (92-93). Hastalığı tetikleyen farklı sinyal mekanizmalarını kullanan başka non-tiyol ve non-fenol ilaçlar da vardır.

Literatürde bildirilen en önemli pemfigus indükleyici ilaçlar; ingenol mebutat, imikimod, penisilin, fosinopril, diazinon, kaptopril, glibenklamid, silazapril, busilamin, karbamazepin, lizinopril, nifedipin, penisilamin, rifampin, seftazidim, klorokin ve hidroksiklorokin (Tablo 3) (98-113). Literatürde silazapril, nifedipin, topikal imikimod, lizinopril ve seftazidimle tetiklenen PF olgu bildirileri mevcuttur. Rituksimab ile tedavi edildikten sonra pemfigusun şiddetlenebileceğine dair bildiriler olsa da bunu doğrulamak için yeterli miktarda kanıt bulunmamaktadır (113). Farklı tipte lenfoproliferatif hastalıkları sebebiyle rituksimab kullanan dört hastada tedavi sonrası kısa süre içinde paraneoplastik pemfigus geliştiği kliniğimizden bildirilmiştir (114).

Ayrıca influenza, hepatit B, kuduz ve tetanoz aşılı ile ortaya çıkan veya alevlenen pemfigus olguları mevcuttur (115-116). Bununla birlikte tedavi kılavuzlarında mevsimsel grip, H1N1, tetanoz ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılama önerilmektedir (5-6).

Tablo 2: Pemfigus tetikleyicisi ilaçlar

Antihipertansifler	Kaptopril
	Fosinopril
	Lizinopril
	Nifedipin
	Silazapril
Antibiyotikler	Rifampisin
	Seftazidim
	Penisilin
	Klorokin/ Hidroksiklorokin
Antiepileptikler	Karbamazepin
Antidiyabetikler	Glibendamid ve Glazapril
Diğer	Ingenol mebutat
	Busilamin
	İmikimod
	Eroin

IFN- α 2A
Diazinon
Penisilamin

E. KLİNİK

1. Pemfigus foliaceus

PF'nin endemik ve sporadik (non-endemik) formları tipik olarak aynı klinik bulguları göstermektedirler (1-3). İlk lezyonlar gevşek, yüzeysel veziküller ve büllerdir. Bu lezyonlar, çok fragil oldukları ve kolaylıkla açıldıkları için hasta ilk lezyonlar oluşmaya başladıktan sonra hızlı bir şekilde hekime başvurursa da muayene sırasında intakt olarak görülmeyebilirler. Çoğu zaman, yalnızca yüzeysel erozyonlar ve krutlar gibi sekonder lezyonlar görülür. PF lezyonları genellikle yaygındır, lezyonların lokalize olduğu olgular çok sık görülmez. Aktif ya da gerilemiş bir vezikül ya da bülün üst katmanı, histopatolojik incelemede, stratum korneumun stratum granulosumdan ayrılmasına karşılık gelmektedir. Çoğu lezyon göğüs, sırt ve omuzlarda görülür. Yüz ve saçlı deri gibi vücudun belirli bölgelerinde eroziv lezyonlardan çıkan sızıntı, hızlı bir şekilde kurur. PF'de sık görülen bir klinik bulgu, Nikolsky işaretidir. Etkilenmiş deride mevcut primer veya sekonder lezyonların çevresine basınç yapılarak değerlendirilir. Pozitif ise teğetsel olarak uygulanan kuvvet üst epidermal tabakaların alttaki tabakalardan ayrılmasına neden olacaktır. Bu bulgunun, pemfigus teşhisinde orta derecede duyarlı olmakla birlikte son derecede spesifik olduğu gösterilmiştir (117).

PF'de, nadiren yaygın eritem ve deride eksfoliasyonla karakterize bir eritrodermi tablosu da görülür. Eritrodermik pemfigus hastalarında alopesi görülebilir. Bu hastalar metabolik dengesizlikten kaynaklanan önemli ve bazen ölümcül komplikasyonları önlemek için derhal hastaneye yatırılmalıdır (1,3). PF'nin olağandışı bazı lezyonları tanımlanmıştır; seboreik keratoz görünümüne çok benzeyen birden fazla hiperpigmente ve hiperkeratotik lezyonların akut olarak ortaya çıktığı vakalar bildirilmiştir (118-119). Çocuklarda, erişkinlerle benzer primer ve sekonder lezyonlar olabilmekle birlikte, polisiklik konfigürasyonlarda lezyonlar da görülür (3).

2. Pemfigus eritematozus

PE (Senear-Usher sendromu), PF ve lupus eritematozusun özelliklerinin birlikte görüldüğü bir PF varyantıdır, farklı bir hastalık olarak kabul edilmez (120). Yanak ve burnu içerecek şekilde küçük, yüzeysel, gevşek vezikül ve büller, eritemli zeminde kelebek dağılımında görülür. Saçlı deri, göğüs ve sırt lezyonları da yaygındır, yağlı skuamlar ve sarı kabuklar görülebilir, diğer açılardan kliniği klasik PF ile tamamen aynıdır (120).

F. TANI

PF tanısı da pemfigus grubu diğer hastalıklarda olduğu gibi temelde klinik gözleme dayanmaktadır (2,3). Pemfigus olabileceğinden klinik olarak şüphelendiğimiz hastalarda, bazı klinik farklılıklar, bizi PV ve PF ayırımı yapmaya yönleltebilir; mukozal lezyon olmaması, çok daha kolay açılan, daha yüzeysel izlenimi veren veziküller, büller ve lezyonların vücudun seboreik bölgelerinde yerleşmiş olması ile PF tanısından şüphelenilebilse de PV'nin de mukozal lezyon olmadan görülebileceği ve aynı bölgelerde lezyonlara sebep olabileceği unutulmamalıdır (3). Uzun yıllardır kullanılan tanı yöntemlerine ek olarak son yıllarda kullanılmaya başlanan serolojik tetkiklerle birlikte PF tanısı daha kolay ve kesin olarak konulabilmektedir. Güncel olarak kullanılan yöntemler; histopatoloji, DİF ve serum otoantikörlerinin İİF ve/veya ELISA serolojik olarak saptanmasıdır (3).

1. Histopatoloji

Rutin histopatolojik inceleme için tercih edilen 4 mm'lik punch biyopsi ile taze (<24 saat) küçük bir vezikül veya bir bülün 1/3 perifer kısmı ve 2/3 perilezyonel deri alınarak, formalin solüsyonu içerisine yerleştirilir. Histopatolojik incelemede PF'deki erken preakantolitik bulgular, epidermisin granüler ve spinosus tabakalarında intersellüler alanlardaki vakuol formasyonudur (121-122). Epidermisin eozinofilik spongiyozu da görülebilir. Lezyonlar ilerledikçe vakuoller genişler ve subkorneal büller gelişir. Bül yapısında değişen oranlarda akantolitik keratinositler, nötrofiller ve fibrin bulunur. İlerlemiş PF lezyonlarında kronik inflamasyon, papillomatoz, akantoz, hiperkeratoz, parakeratoz ve foliküler tıkaç oluşumu görülür. Granüler tabakanın keratinositleri diskeratotik değişiklikler gösterebilir. Bazal melanositlerde artmış bir melanosit formasyonu vardır. Papiller dermisteki kapillerler dilate olabilir. Üst dermiste değişken derecelerde ödem ve az sayıda nötrofil, eozinofil ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücre birikimi değişen yoğunluklarda görülebilir (122).

2. Direkt İmmüno Floresan (DİF)

Doku örneği içindeki antikor birikimini tespit etmek için kullanılan özel bir immün boyama prosedürüdür. Herhangi bir pemfigus tipinin tanısı için duyarlılığının % 80-95 arasında olduğu bulunmuştur (123). DİF pemfigusda İİF'den daha önce pozitif hale gelmektedir ve tanıda altın standarttır (123). PF, intersellüler boyanma modeli olarak bilinen; keratinositler çevresinde floresan boyanma ile karakterize bir DİF paterni gösterir (124). Floresanın PF'deki yoğunluğu, Anti-Dsg 1'in artmış yoğunluğuna ve yüzeyel epidermiste antikor bağlamasına bağlı olarak üst epidermiste daha fazla olabilir. Benzer paternde C3 boyanması da olabilir (124-125). PE'de DİF incelemede hem intersellüler alanın hem de bazal membran bölgesinin (BMZ) boyanması görülebilir (126).

3. İmmüno serolojik testler

Pemfigus tanısında DİF'e ek olarak bu hastalardaki serum otoantikorlarını tespit etmek için İİF ve doğal veya rekombinan proteinlerin kullanıldığı ilave teknikler de sıkça uygulanır. İİF'nin tanıdaki sensitivitesi %81, spesifisitesi %81 ve ELISA ile Dsg otoantikorlarının ölçümünün sensitivitesi %100, spesifisitesi %94 olarak saptanmıştır (127).

a. İndirekt immüno floresan mikroskopisi (İİF)

İİF, spesifik bir doku substratı kullanarak bir antijene karşı hasta serumunda bulunan spesifik antikorları tanımlamak amacıyla yapılan bir boyama tekniğidir. Serumda dolaşan IgG tipi antikorların gösterildiği bu test için bir substrat gereklidir. Substrat olarak maymun özefogusu, kobay özofagusu, sıçan mesanesi veya normal insan derisi kullanılır. İİF inceleme, kullanılan substrata göre farklılık gösterse de tanı amaçlı yapıldığında hastaların yaklaşık %80'inde pozitiflik saptanır (128). Ancak yanık, fungal infeksiyon, ilaç reaksiyonları, myastenia gravis, sistemik LE, bullöz pemfigoid, sikatrisyel pemfigoidde yalancı pozitiflikler görülebilmektedir. İİF incelemede saptanan antikor titrasyonları genellikle hastalığın aktivitesi ile paralellik göstermekte olup tedavi takibinde de kullanılır (128). Maymun özofagusu yüksek hassasiyeti nedeniyle tercih edilmektedir. DİF gibi, İİF de PF'li olgularda üst epidermiste olarak daha büyük bir floresan yoğunluğu gösterir. IgG alt sınıf boyaması ile IgG4'ün baskın otoantikor türü olduğu gösterilmiştir (129).

Serum örnekleri titre edilerek her dilusyon için ayrı ayrı pozitiflik saptaması yapılır. Serum 1/10 dan başlanarak pozitifliğin bittiği noktaya kadar sulandırılır. Semikantitatif olan

bu testte, mikroskopta okuyan kişinin dokudaki floresanı objektif olarak değerlendirmesi, floresan veren dokuyu iyi tanınması ve artefaktları değerlendirebilmesi gerekir.

b. ELISA ile Dsg otoantikörlerinin ölçümü

Pemfigus tanısında oldukça sensitif ve spesifiktir. Bu teknikte hasta serumunda IgG tipi antikörleri saptamak için pürifiye rekombinan insan Dsg'si kullanılır. Herhangi bir substrata gerek yoktur, bu nedenle İİF incelemede olduğu gibi substrata ait farklı sonuçlar gözlenmez. Hasta serumundaki antikörler renk okuyucusu ile değerlendirilir. Sayı yüksek ise antikör oranı da yüksek demektir. PF için anti-Dsg 1, PV için anti-Dsg 3, mukokütan PV için anti-Dsg 3 + anti-Dsg 1 otoantikörleri saptanmaya çalışılır (130). Dolaşan antikörleri kantitatif olarak ölçerek değer verir ve tedavi yanıtının izleminde kullanılır (130-131). PF ile yapılan bir çalışmada tanıda tedavi almamış hastalarda %100 sensitif, tedavi almış hastalarda ise %92 sensitif bulunmuştur (132). Negatif olgular tedaviye iyi yanıtı temsil ediyor olabilir. Aynı çalışmada test %98 spesifik bulunmuştur (132). Endemik bölgelerde test görece daha az spesifiktir, çünkü klinik olarak sağlıklı bireylerde de pozitif olabilir (yanlış pozitif vakalar). Bu nedenle bu testin endemik bölgelerde preklinik vakaların tahmininde de kullanılabileceği düşünülmektedir. İİF'ye göre hastalık şiddeti ile korelasyonu daha iyi bulunmuş olup, güncel olarak hastalık takibinde kullanılabilecek en iyi yöntem olduğu konusunda fikir birliği vardır.

G. TEDAVİ

1. Sistemik tedaviler

a. Primer sistemik tedaviler

(1). Sistemik kortikosteroidler

Uzun yıllardır pemfigus tedavisinde değişmeyen gerçek, sistemik KS'lerin ilk ve temel tedavi seçeneği olduğudur. Bu tedavi prednizolon veya metilprednizolon gibi orta etkili KS'lerle yapılır (5-6, 133-134). Tedavi dozları ile ilgili olarak uluslararası rehberlerde öneriler olsa da dozlar halen hastaya bağlı olarak klinisyenin klinik deneyimlerine dayandırılmaktadır. Bazı çok yüksek doz KS protokolleri, steroid nedenli morbidite oranlarını arttırmış, mortaliteyi de %20'lere kadar yükseltmiştir (133). Sistemik KS'ler düşük gastrointestinal yan etki beklentisi ve yüksek yararlanım nedeniyle günlük tek doz halinde verilebilirken (133), şiddetli

ve progresif olma eğilimindeki hastalarda ise antiinflamatuvar etkiyi arttırarak klinik yanıtı hızlandırmak için günlük doz ikiye bölünmüş olarak verilebilir (133).

Yüksek doz sistemik KS'lerle yapılan tedaviye yanıtın hızlı olması ve hastanede yatışın daha kısa sürmesi gibi avantajlarının olmasına rağmen düşük dozda yapılan tedavilerle kıyaslandığında immunsupresyona bağlı yan etkilerin fazla olması nedeniyle, günümüzde klinisyenler iki tedavi seçeneği arasında ayrılmaktadır. Çok yüksek dozla yapılan tedaviler artık terkedilmektedir. Düşük doz oral KS (1 mg/kg/gün metilprednizolon ya da prednizolon) ve yüksek doz oral KS (2-2,5 mg/kg/gün metilprednizolon ya da prednizolon) alan hastalar arasında remisyon süreleri ile 5. yıldaki relaps oranlarını kıyaslayan bir çalışmada iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (134,135). Günümüzde 1 mg/kg/gün olarak başlanan sistemik KS tedavi dozlarında istenilen klinik yanıt alınamayan hastalarda, dozun kademeli olarak arttırılması ve ek tedavilerin başlanması kabul gören yaklaşımdır (135). Adjuvan olarak isimlendirilen bu ek tedavi ajanlarının etkilerinin ortaya çıkmasının 8 haftaya kadar uzayabildiği unutulmamalıdır (133). Bu nedenle hastalığın en başından beri şiddetli mukokütan tutulumla gittiği hastalarda prednizolon dozu 1.5-2 mg/kg/gün dozuna kadar çıkarılabilir. Bunun yanı sıra, bu tür şiddetli klinik gidişli hastalarda, özellikle komorbiditelerin çok olduğu ve yaşlı grupta, uzun süre çok yüksek doz sistemik KS tedavisi kullanmamak için, ek tedavilerin steroidle birlikte başlanması uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir (5-6, 133-134).

İntravenöz yüksek doz pulse KS tedavisi de yan etki beklentisinin teorikte daha düşük olması nedeniyle denenmiş ve bazı kontrollü çalışmalarda uzun süreli düşük ve orta doz KS tedavileriyle kıyaslanmıştır. Ancak günlük dermatoloji pratiğinde kabul gören güncel bir tedavi şekli olamamıştır (135).

(2). Rituksimab

Rituksimab şimerik yapıda bir monoklonal anti-CD 20 antikorudur ve uzun yıllardır romatoid artrit ve B hücreli lenfomalarda farklı doz protokolleriyle kullanılmaktadır. İlk defa 2002'de pemfigus grubu hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (136-137). O günden beri dünyada kullanımı hızla yaygınlaşmaya başlasa da genellikle şiddetli mukokütan PV olguları için kullanılmış olup görece daha hafif seyirli kabul edilen PF olgularında kullanımı sınırlı kalmıştır (138). İlaç FDA tarafından pemfigusun primer tedavisinde kullanılmak üzere onay almakla birlikte, birçok ülke gibi ülkemizde de ilk basamak tedavide ödeme kapsamında değildir (5). Ülkemizde diğer tedavilerden yeterli fayda görmeyen ya da diğer tedavilere bağlı

yan etkiler görülen hastalarda bakanlıktan izin alınarak geri ödeme kapsamında kullanılabilir.

Rituksimab selektif olarak pre-B ve olgun B lenfositleri hedefler (136-138). Dolaşan B hücrelerini ve bu hücrelerin antikör üreten plazma hücrelerine dönüşümünü baskılar. Bu antikör, CD20 antijeni içermeyen kök hücrelerini veya plazma hücrelerini etkilemez (136-138).

Pemfigus tedavisinde rituksimab, 4 defa haftada bir 375 mg/m² (lenfoma protokolü) ya da 15 gün ara ile iki defa 1000 mg/gün (romatoid artrit protokolü) infüzyonu şeklinde uygulanmaktadır (5, 138). İnfüzyon sırasında baş ağrısı, ateş, titreme, ürtiker, kaşıntı ve hipotansiyon gibi hafif yan etkiler görülebilir, şiddetli infüzyon reaksiyonları nadirdir. Öncesinde prednizolon, parasetamol ve antihistaminiklerle uygulanan premedikasyon şiddetli infüzyon reaksiyonu riskini azaltmaktadır. Şiddetli enfeksiyonlar, derin ven trombozu, uzun süreli hipogammaglobulinemi ve nötropeni de bildirilen diğer yan etkileridir. Bu nedenle ilaç kullanırken hastanın immunité durumu iyi sorgulanmalı, mümkünse tedavi öncesi ya da tedavi sırasında gereken profilaksi başlanmalı ve enfeksiyon kontrolü iyi yapılmalıdır.

b. Sistemik Adjuvan Tedaviler

(1). Azatioprin

Pemfigus grubu hastalıkların tedavisinde kullanılan pürin sentez inhibitörlerindendir. Etkili ve ucuz bir tedavi ajanı olması sebebiyle oldukça sık kullanılır. İlaç tiopürin s-metil transferaz enzimi tarafından metabolize edilir ve bazı otörlerin önerdiği üzere enzim aktivitesine göre ilaç dozunu ayarlamak ilaç güvenilirliğini artırır (140). Enzim aktivitesi düşük olanlarda en fazla 1 mg/kg/gün dozunda kullanılmalı, hiç olmayanlarda ise kullanılmamalıdır (140). Beklenen yan etkiler açısından klinik ve laboratuvar tetkikleri ile hasta sık aralıklarla (1-2 hafta) takip edilmelidir çünkü miyelosüpresyon, pansitopeni, hepatotoksisite, bulantı-kusma, ilaç ateşi, artralji ve pankreatit başta olmak üzere çok sayıda yan etki bildirilmiştir ve bu yan etki profili zenginliği kullanımını sınırlamaktadır (141).

Mikofenolat mofetil ve siklofosfamid ile karşılaştırıldığında bu iki ajandan daha etkili olduğu ve remisyonu sağlayan kümülatif steroid dozunu azalttığı gösterilmiştir (142). Adjuvan tedavilerde beklenen esas etki de budur, bu nedenle bu ilaçlara KS dozunu düşürücü ilaçlar da denilir.

(2). Mikofenolat mofetil

Pürin sentezini inhibe etmesi açısından azatiopirin ile benzerdir ancak bunu daha selektif yaptığı için daha az yan etkiye sahiptir. Yan etki profilinin daha sınırlı olması nedeniyle günümüzde ön plana çıkmaktadır. (5, 143). Günde ikiye bölünerek 1500-2000 mg (mikofenolat sodyum için 1440 mg/gün) dozunda önerilir. Etkinliği 8 hafta gibi uzun sürelerde ortaya çıkabilir ve pahalıdır. Yan etkiler nadir görülse de bunlar; hafif nötropeni, gastrointestinal semptomlar, kemik ağrısı ve halsizliktir. Oral KS tedavisine ek olarak mikofenolat mofetilin, plaseboya göre daha etkili olduğu bildiren bir çalışma mevcuttur (144). Azatioprin ile kıyaslandığında ise etkinlik ve yan etkiler açısından bir fark gözlenmemiştir ve sistemik KS dozu düşürme açısından etkileri yakın bulunmuştur (142).

(3). İntravenöz immünoglobulin (IVIG)

Akut hastalık tedavisinde klasik tedaviye yanıt alınamamış hastalarda, kronik hastalık tedavisinde ise remisyonu sağlamak ve sistemik KS dozunu relaps olmadan azaltmak için kullanılır. Pemfigus tedavisinde ilk kez 1989 yılında kullanılmıştır (147). Hasta serumunda bulunan ve pemfigusa yol açan antikor düzeyini hızlı ve selektif olarak azaltmaktadır (147,148). Ciddi yan etkileri olan standart tedavilere iyi bir alternatif olabilir. Tedaviden birkaç hafta sonra serum antikorlarında düşme, 4-6 ay sonra tam klinik düzelme gözlenmiştir (148-150). İntravenöz olarak birkaç saat içerisinde ve 2 g/kg/gün dozunda 3-5 günlük sikluslar halinde kullanılır ve 2-4 haftada bir tekrarlanır (148). Birlikte siklofosfamid veya azatioprin gibi bir immünosüpresif ajan kullanımı etkiyi artırır. Yüz elli hastayı içeren ve farklı raporların gözden geçirildiği bir derlemede hastaların %90'nın sistemik KS tedavisi ile birlikte verilen IVIG tedavisiyle remisyona girdiği belirtilmiştir. Japonya'da yapılan ilk çok merkezli plasebo kontrollü çift-kör çalışmada 400 mg/kg/gün dozunda ardışık 5gün IVIG uygulanan grupta, plasebo gruba göre klinik aktivite skorunun belirgin şekilde azaldığı ve remisyon süresinin de uzadığı bildirilmiştir (149). Diğer tedavilerle karşılaştırıldığında IVIG tedavisinin en önemli avantajı oldukça güvenli olmasıdır. Ciddi yan etkiler hastaların %1'inden azında gözlenmektedir (150). Bildirilmiş yan etkiler ateş, baş ağrısı, miyalji, yüzde ani eritem, hipotansiyon ve gastrointestinal semptomlar gibi hafif yan etkilerdir. Tedavi verilmeden önce IgA yetmezliği olmadığı belirlenmelidir. Ancak bu tedavinin çok pahalı olması kullanımını kısıtlamaktadır (133).

(4). Plazmaferez ve immünoadsorpsiyon

Plazmaferez ve immünoadsorpsiyon, sistemik KS'ler ve IVIG gibi dolaşan pemfigus otoantikörlerini en hızlı elimine eden yöntemlerdir. Plazmaferez ile ilgili yapılmış bazı küçük ölçekli çalışmalar, yöntemin tam veya kısmi remisyon gelişiminde etkili olabileceğini bildirmiştir (151). Ancak bu konuda şimdiye kadar yapılmış tek randomize kontrollü çalışmada kontrol grubu ile plazmaferez grubu arasında hastalık kontrolü, toplam steroid dozu ve serum antikor titrasyonları açısından bir fark saptanmamıştır (151). Ayrıca 22 hastanın yer aldığı plazmaferez grubunda 4 hasta tromboemboli ve enfeksiyon nedeni ile kaybedilmiştir.

Son yıllarda serumdan pemfigus otoantikörlerini daha selektif ve daha güvenli olarak uzaklaştıran immünoadsorpsiyon yöntemi plazmaferezin yerini almıştır. İmmünoadsorpsiyonun pemfigusta etkinliğine dair randomize kontrollü bir çalışma olmamakla birlikte bu yöntemle yaklaşık 50 hastanın başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir (152). Tedavinin başlangıcında antikor seviyelerini hızlı bir biçimde düşürmek ve yan etkileri azaltmak için immünoadsorpsiyonu rituksimab ile kombine eden tedavi yaklaşımları da bildirilmiştir (153). İmmünoadsorpsiyonla ilişkili yan etki sıklığı görece olarak düşük olmakla birlikte derin ven trombozu, perforan divertikülit, sepsis ve anafilaktik reaksiyon gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir (153).

(5). Siklofosfamid

Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid hematopoetik hücreleri koruyarak lenfopoetik hücreleri selektif olarak baskılar. Antikor üreten B lenfositlerini baskılayarak pemfigus dahil çok sayıda otoimmün hastalıkta etkili olduğu gösterilmiştir. İlaç 2.5-3 mg/kg/gün dozunda oral olarak sabahları 2-3 litre su ile birlikte alınmalıdır. Pemfigus tedavisi ile ilgili yapılmış çalışmaları sistematik olarak analiz eden bir derlemede siklofosfamidin kortikosteroidler, azatioprin, siklosporin ve mikofenolat ile karşılaştırıldığı 3 çalışma değerlendirilmiştir (154). Buna göre siklofosfamid prednizolonla birlikte kullanıldığında steroid ihtiyacını belirgin olarak azaltmakta olup ve bu etkisi mikofenolattan daha yüksek ancak azatioprinden daha düşük etkili bulunmuştur. Siklofosfamid hem oral hem de intravenöz uygulanabilir. Pulse intravenöz deksametazon + günlük oral siklofosfamid kombinasyonu ile pulse intravenöz siklofosfamid + günlük oral prednizolon kombinasyonu karşılaştırılmıştır (154). Pulse siklofosfamid + oral prednizolon grubunda remisyon daha hızlı gelişmiş ancak toplam remisyon ve relaps oranlarında bir fark gözlenmemiştir. Siklofosfamid pemfigus tedavisinde etkili olma potansiyeline sahip bir ajan gibi görünmekle beraber oldukça ciddi sayılabilecek erken ve geç

dönem yan etkilere sahiptir. Bu nedenle tedavide kullanılmadan önce yarar-zarar değerlendirmesi çok iyi yapılmalıdır. Uzun dönemde günlük oral alımı lenfoma, lösemi ve mesane kanseri riskini arttırmaktadır (155). Ayrıca sterilite geliştirme riski yüksektir. Erken dönem yan etkileri ise hemorajik sistit ve miyelosüpresyondur.

(6). Dapson

Dapson, pemfigus tedavisinde eskiden beri iyi bilinen bir adjuvan ilaç olup glukoz-6-fosfat dehidrogenaz yetmezliği olmayan pemfiguslu hastalarda ucuz ve görece daha güvenli ikinci seçenek bir adjuvan olarak değerlendirilebilir (5). Tek olgularda ve küçük serilerde hastalığı kontrol altına almada etkili olabileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir. Son dönemde yapılmış çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada dapson (50-150 mg/gün dozunda), prednizolon dozu 15 mg/gün dozundan daha düşük dozlara indirildiğinde relaps gelişen bir grup hastada adjuvan olarak kullanılmıştır. İlaç oldukça iyi tolere edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte plasebo grubuna göre kortikosteroid dozu daha güvenli azaltılabilmektedir (156).

Dapsona bağlı yan etkiler idiyosinkratik ve doza bağımlı olarak ikiye ayrılabilir. Dapson hipersensivite sendromu idiyosinkratik yan etki olup ateş, lenfadenopati, eritematöz deri döküntüleri ve bazen de hepatik tutulum ile karakterize nadir bir durumdur. Doz bağımlı yan etkiler ise hemolitik anemi ve methemoglobinemi kapsar. Üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda yapılan çalışmada ise methemoglobininin en sık nedeninin dapson kullanımı (%42) olduğu gösterilmiştir. Methemoglobinemi ilacın kendisinin değil, metaboliti olan hidroksilaminin sebep olduğu bir yan etkidir. Dapson, ilaç kaynaklı hepatite sebep olabilir. Tam kan sayımı ilaç kullanılmaya başlandıktan sonra ilk altı ay boyunca aylık olarak izlenmeli, hepatik ve/veya renal toksisite araştırması için böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin üç ayda bir yapılması önerilir. Tedavi başlangıcı ve hepatit başlangıcı arasındaki aralık iki ile yedi hafta arasında değişebilir. Hepatoselüler ve kolestatik reaksiyonlar meydana gelebilir (157).

(7). Metotreksat

Pemfigus tedavisinde şiddetli yan etki profili ve özellikle sistemik kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında ciddi oranda bu risklerin artması sebebiyle giderek azalan sıklıkta kullanılmaktadır. Pnömoni ve tüberküloz aktivasyonu ve sepsis riskini arttırdığı bildirilmiştir (158).

Pemfigus vulgariste metotreksat kullanımı ile ilgili çalışmalar 1968'e kadar uzanmaktadır, ancak çok azı metotreksatın sağladığı bir steroid dozu azaltıcı etkiyi bildirmiştir. Yakın zamanlı bir çalışmada 23 pemfiguslu hastada KS ile birlikte metotreksat kullanılmış ve %91'inde kısmi remisyon görülürken, %70 hastada 18 ay içinde tam remisyon görülmüştür. Hastaların sadece 2'sinde yan etki görülürken, ilaçtan hiç fayda sağlanamayan yalnız bir hasta bildirilmiştir (159). Bu açılardan metotreksat günümüzde dikkatli kullanılması ve yakın takip edilmesi koşuluyla KS dozu düşürücü adjuvan bir ajan olarak halen tercih edilmektedir.

2. Topikal ve destekleyici tedaviler

Oral lezyonlar deri lezyonlarına göre tedaviye daha yavaş yanıt verirler ve genellikle en son iyileşirler. Topikal steroidler (triamsinolon jel, astım için kullanılan inhaler kortikosteroidler) iyileşmeyi hızlandırabilirler (160).

Enfeksiyon kontrolü pemfigus tedavisindeki en kritik yaklaşımlardan birisidir. Deri tutulumu olan hastalarda tedavinin başlangıç aşamasında birden fazla lezyondan kültür alınmalı ve sonucuna göre uygun sistemik ve lokal antibakteriyel tedaviler verilmelidir. Tedaviyle düzelme belirtisi göstermeyen inatçı lezyonlarda mutlaka kandidiyazis veya herpes simpleks gibi sekonder enfeksiyonların varlığı akla gelmelidir. Söz konusu enfeksiyonları ortaya koymak için tüm inatçı lezyonlarda KOH ile tetkik yapılmalıdır. Hasarlı ağız mukozasında sekonder kandidiyal enfeksiyon hemen her hastada kolayca gelişir. Günde 3-4 kez yapılan bikarbonatlı gargaraların ardından nistatin solüsyon uygulamaları hem profilaksiste hem de mevcut enfeksiyonu tedavi etmede etkili olmaktadır. Topikal antifungal ajanlarla kontrol edilemezse günde 200 mg ketokonazol veya haftalık 150 mg flukonazol ile sistemik tedavi yapılabilir (133).

Oral ülserler hastanın oral alımını dolayısıyla beslenmesini de bozan şiddetli ağrılara yol açabilir. Özellikle hastalığın aktif olduğu dönemde ağrıyı kontrol altına almak için intralezyonel KS'lere ek olarak anestezipler ve analjezikler (hatta ketamin gibi narkotik analjezikler) kullanılabilir (133). Ağız hijyeninin iyi olması ve periodontal hastalıkların tedavisi oral ülserlerin iyileşmesinde önemli koşullardır. Bu nedenle yumuşak diş fırçalarıyla dişler düzenli olarak fırçalanmalıdır. Özellikle siyah kıllı dil gelişmiş ise dil sırtı da benzer şekilde fırçalanabilir. Hastaların periodontal şikayetleri için diş hekimi görüşü alınabilir. Ancak buradaki kritik nokta periodontal girişimlerin travmatizasyonundan kaçınmaktır. Remisyonadaki hastalarda çiğneme ve yutkunma ile ağrı (odinofaji), aktivasyonu veya kandidiyal enfeksiyonu işaret edebileceğinden endoskopik muayene yapılmalıdır. Yine remisyonadaki bir hastada ses

kısıklığı gelişmesi de laringeal lezyonların göstergesi olabilir. Ancak pemfiguslu hastalarda her türlü endoskopik girişim çok dikkatli bir şekilde ve deneyimli eller tarafından yapılmalıdır. Özellikle üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasındaki travmatizasyonun Nikolsky etkisi yaratarak süperfisyal disekan özefajit gelişimini tetiklemesi literatürde bildirilmiştir (133).

H. TAKİP

Pemfigusun diğer alt tiplerinde olduğu gibi PF'nin de tedavisi bazen ömür boyu sürebilmekte, bu nedenle de hastaların gerek klinik gerekse tedavide kullanılan ilaçların etki ve yan etkileri açısından takip edilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, hastalığın aktivasyon ve remisyon dönemlerinde değişebilen antikor titrasyonları ve değerleri, takibin serolojik olarak izlenmesini mümkün kılmaktadır. Buna göre, pemfigus takip kriterleri üç ayrı başlık altında incelenebilir.

1. Klinik takip

PF, lokal ve sistemik infeksiyonlara açık ve bu nedenle de morbiditesi yüksek, günümüzde nadiren de olsa mortalite ile sonlanabilen bir hastalıktır. Bu nedenle tedavi takibi sırasında öncelikli amaç, hastanın lezyonsuz seyretmesidir. Dünya genelinde ortak bir tedavi dili oluşabilmesi için klinik seyir parametreleri Avrupa Dermatoloji Forumu (EDF) tarafından aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (Tablo 3) (5).

Tablo 3: Pemfigusun klinik takibinde kullanılan parametreler (5)

Hastalık aktivite kontrolü	Yeni lezyon çıkışının durması ve eski lezyonların iyileşmesi
İyileşme döneminin bitimi	En az 2 hafta yeni lezyon çıkışı olmaması, eski lezyonların % 80'inin iyileşmiş olması
Tedavi altında tam remisyon	Hasta minimal dozda (en az 2 aydır 10 mg/gün prednizolon ve /veya düşük dozda adjuvan tedavi alma durumu) iken yeni lezyon çıkmaması
Tedavisiz tam remisyon	Sistemik tedavi kesildikten en az 2 ay sonrasında yeni lezyon çıkmaması
Alevlenme	Hastalığı kontrol altına girmiş hastalarda ayda 3 veya fazla yeni lezyon çıkışı ve bunların 1 hafta içinde kendiliğinden iyileşmemesi

Yatan hastalarda 1 hafta-10 gün içinde lezyonlarda gerileme olmaması veya yeni lezyon çıkışı olması tedavide başarısızlığı gösterir. Ayaktan tedavi olan ve lezyonsuz seyreden

hastalarda, yeni lezyon çıkışı yani klinik aktivasyon, genellikle dolaşan antikorlarda artış ile birlikte görülür. Nedenleri; steroidin hızlı azaltılması veya kesilmesi, ilaçların zamanında alınmaması, infeksiyon gelişimi, diyabetes mellitus, ilaçlar, cerrahi girişimler (majör veya minör stresler) olabilir.

Hastaların, klinik durumu kontrol altına alınana kadar 2 haftada bir, sonraki 3 aylık dönemde ayda bir, iyileşme döneminde ise ayda veya 2 ayda bir dermatolojik muayenelerinin yapılması önerilmektedir (5).

2. Verilen ilaçların yan etkilerinin takibi

Pemfigus tedavisinde öncelikli olarak kullanılan KS'lerin pek çok organ üzerinde yan etkileri mevcuttur (161). Bu yan etkiler Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Uzun dönem sistemik steroid tedavisinin yan etkileri

Endokrin ve Metabolik	Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks supresyonuna bağlı adrenal yetmezlik veya steroid çekilme sendromu, Cushing sendromu, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipokalemi, hipokalsemi, alkaloz
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, dislipidemi, periferik ödem, ateroskleroz
Gastrointestinal	Kusma, bulantı, özafajit, gastrit, peptik ülser, pankreatit, intestinal perforasyon
Oftalmolojik	Posterior subkapsüler katarakt, glokom, kanama, ekzoftalmus
Kas-İskelet	Osteoporoz, osteonekroz, miyopati, kas atrofisi, büyüme geriliği
Psikiyatrik	Ruh durumu ve kişilik değişiklikleri, psikoz, mani, depresyon, demans
Nörolojik	Psödotümör serebri, nöbet, elektroensefalogram değişiklikleri, tremor, periferik nöropati
İmmün Sistem	İnfeksiyonlara artmış eğilim (162)
Dermatolojik	Hirsutizm, hiperpigmentasyon, akantozis nigrikans, atrofi, stria, akne/akneiform erupsiyonlar, deri infeksiyonları, peteşi, purpura, ekimoz, yara iyileşmesinde gecikme

Jinekolojik- Obstetrik	Amenore, fetal etkiler
Hematolojik	Lökositoz, lenfopeni, monositopeni, eozinopeni, koagülopati

KS kullanımıyla ilgili olarak hastalar, tedavi ve tedavinin olası yan etkileri hakkında bilgilendirilmeli ve düzenli aralarla izlenmelidir. Muayene sırasında kan basıncı ölçülmeli; glukoz, serum elektrolitleri ve lipid profilini içeren laboratuvar tetkikleri istenmelidir (163). Enfeksiyonlar dışlanmalı; gastrointestinal, psikiyatrik yan etkiler ve doğurganlık çağındaki kadınlarda menstrüasyon düzensizlikleri ile gebelik sorgulanmalıdır. Rutin olarak her 6-12 ayda bir oftalmolojik muayene yapılmalı ve kemik yoğunluğu ölçülmeli; osteoporoz saptanan hastalar, uygun şekilde tedavi edilmelidir. Hastalar tedavi kesildikten 1 yıl sonrasına kadar adrenal yetmezlik ve osteoporoz durumunda kırık riski açısından izlenmelidir. Hastaların vücut ağırlığı düzenli olarak ölçülmeli; hastalara düzenli egzersiz yanında sodyumdan fakir, potasyumdan ve proteinden zengin, glisemik indeksi ve kalorisi düşük bir diyet önerilmelidir. Sistemik steroid tedavisi sırasında araya giren enfeksiyon veya diğer stres durumlarında, adrenal yetmezliği önlemek için stres dozu yapılmalıdır (163).

Diğer taraftan kullanılan adjuvan tedavilerin de yan etkileri değerlendirilmelidir. Azatioprin kullanımında ilk 1 ay içinde ortaya çıkabilen lökopeni veya karaciğer enzimlerinde yükselme (140); mikofenolat kullanımında %36 oranında görülen gastrointestinal yan etkiler, doza bağlı hematolojik yan etkiler ve lipidlerde yükselme; metotreksat kullanımında karaciğer enzimlerinde yükselme (158); dapson kullanımında hemolitik anemi ve methemoglobinemi (157) laboratuvar inceleme ile takip edilmelidir.

3. Serolojik takip

PF'ta tedavi takibi, kullanılan KS veya immunsupresif ilaç dozlarının azaltılmasını hatta kesilmesini hedefler. Bu nedenle hastanın klinik durumunun yanısıra bazı objektif bulgulara da gereksinim vardır. Bu amaçla serolojik takip için İİF ve ELISA ile anti-Dsg 1 antikor düzeylerini saptama yöntemleri kullanılmaktadır (123,127).

İİF incelemede serum 1/10 dan başlanarak pozitifliğin bittiği noktaya kadar sulandırılır. Titrasyon sayısı artırıldıkça (örneğin 1/360) pozitiflik azalır. Remisyona giren bir hastada pozitiflik, 1/10 titrasyona kadar düşer hatta negatifleşir (164)

ELISA tekniği ile yapılan serum anti-Dsg otoantikörlerinin ölçümünde hastalık iyileşmeye gittikçe sayısal olarak düşme beklenir (165). Pemfigus tedavi takibinde, ELISA ile anti-Dsg ölçümünün İİF testine göre daha üstün olduğunu belirten çalışmalar yapılmış olmakla birlikte (164-165), bunun aksini yani İİF incelemesinin hala daha iyi olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (166).

Bir çalışmada relapslar sırasında ELISA ile ölçülen anti-Dsg 1'in sensitivitesi %79, spesifitesi %87 olarak bildirilmiştir, ancak anti-Dsg 3 mukozal tutulum ve alevlenmelerde artış göstermemiştir (167). Aynı çalışmada anti-Dsg 1'in anti-Dsg 3'e göre pemfigus takibinde daha değerli olduğu, relapslarda artış gösterdiği, ancak yine de her iki antikörün de izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (167). Anti-Dsg otoantikörlerinin hastalar klinik remisyona girmiş olsa dahi İİF incelemeye göre yüksek kalabilecekleri öne sürülmüştür. Rehberlerde her 3-6 ayda bir ELISA (anti-Dsg 3 ve/veya anti-Dsg 1) eğer yoksa İİF inceleme yapılması önerilmektedir (4).

Tedavi seyrinde Dsg'lerin remisyonadaki hastalarda, İİF incelemeye göre yüksek kalmasının yanı sıra, relapslarda ve remisyonlarda anti-Dsg 3'ün hastalığın şiddeti ile dalgalanma göstermediği konusundaki çalışma sonuçları bu tekniğin hala tartışmalı yönleridir (130). Relapslar sırasında anti-Dsg 1 'de görülen anlamlı artışlar, hekim için aktivasyon habercisi olacağından tedavi takibi açısından anti-Dsg 1 daha iyi bir gösterge gibi görünmektedir (167). Dsg antikörleri her hastada farklı değerlerde bulunduğu için, hastaya özgü bir antikor düzey haritası, bu uzun tedavi sürecinde izlem açısından çok değerli olacaktır.

Serolojik açıdan sıradışı olgular ikiye ayrılabilir; klinik seyir iyi gidişli olduğu halde serolojisi yüksek kalanlar (168) ve klinik olarak kötü gidişli olduğu halde serolojisi negatif olanlar (169). Serolojisi negatif hastalarda anti-Dsg otoantikörleri dışında antikörlerin varlığından bahsedilmektedir. 2010 yılından sonra PF, pemfigus herpetiformis, PNP ve PVeg'li bazı hastalarda, anti-Dsg antikörleri olmaksızın Desmokolün (Dsc) 3'e karşı antikor saptandığı bildirilmiştir (170-172). Anti-Dsc 3 antikörlerinin özellikle şiddetli oral mukoza lezyonları ile bağlantılı olduğu da belirtilmiştir (171). Desmokolünlere karşı oluşan IgG tipi otoantikörler immunblot veya ELISA yöntemleriyle saptanabilmektedir.

V. GEREÇ VE YÖNTEM

“Pemfigus foliasesus”lu hastalarda klinik ve/veya serolojik aktivasyona neden olan faktörler ve tedavi sürecine etkileri” çalışmasında İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniğinde 1980-2017 yılları arasında pemfigus foliaseus tanısı almış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri klinik ve histopatolojik tanıya ek olarak immünolojik yöntemlerin en az biriyle (DİF, İİF, ELISA ile anti-Dsg 1 ölçümü) ile tanı konulmuş olması ve tedaviye tarafımızca başlanmış olmasıydı. Bu kriterlere uyan 65 hasta belirlendi. Çalışmamızda demografik özelliklerin belirlenmesine ek olarak, hastalık seyri de incelendiği için takibine devam edilememiş 11 hastanın verileri demografik ve klinik analizlerde kullanılmış ancak hastalığın seyri, tedavi ve aktivasyon karakteristikleri ile ilgili yapılan incelemelere dahil edilmemişlerdir.

Hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek cinsiyetleri, tanı sırasındaki yaşları, kişisel alışkanlıkları, yaşadıkları şehirler, memleketleri ve meslekleri gibi demografik özellikleri belirlendi. Hastalar tanı sırasındaki yaşlarına göre ≤ 40 , 41-60, >60 olacak şekilde gruplandırıldı ve her bir gruba ait hasta sayısı belirlendi. Yaşadıkları şehirler ve memleketleri ülkemize ait 7 coğrafi bölgeye ayrılarak gruplandırıldı ve her bir bölgeye ait hasta sayısı belirlendi. Sigara ve alkol kullanımı gibi kişisel alışkanlıkları kaydedildi ve gruplandırıldı. Hastalar yaptıkları işe göre çalışanlar ve çalışmayanlar olarak ayrıldı, çalışan hastalar işçi, öğretmen ve diğerleri olarak gruplandırıldı.

Hastaların ilk başvuru sırasında mevcut lezyonlarının dağılımı gövde, ekstremiteler, saçlı deri ve yüz olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Her bir gruba ait toplam kaç hastanın lezyonu olduğu belirlendi. Ek olarak, yaygın lezyonları ve lokalize lezyonları olan hastalar belirlenerek, iki gruba ait hasta sayıları tespit edildi. Hastaların ilk lezyonları fark ettikleri zamandan tanılarına kadar geçen süreler belirlenerek ortalama süre, ay olarak hesaplandı. Tanı sırasında hastaların mevcut ek hastalığı olup olmadığı ve varsa tipleri belirlendi. Bu ek hastalıklar hipertansiyon, diyabet, depresyon, tiroid hastalıkları ve diğer olarak gruplandırıldı. Her bir gruba ait kaç hasta olduğu belirlendi.

Tanı sonrası hastalara verilen ilk tedavi/ tedaviler belirlendi. Hastalık seyri sırasında ek tedavi başlanan hasta sayısı ve başlanan tedavinin içerikleri tespit edildi. Takipli hasta sayısı belirlendi, bu hastalardaki ortalama takip süresi hesaplandı. Tam remisyon sağlanarak tedavinin kesilebildiği hasta sayısı belirlendi. Tedaviye bağlı komplikasyon görülen hasta sayısı

belirlendi ve görülen komplikasyonlar incelendi. Aktivasyon görülen hastalar belirlendi. “Aktivasyon” (İngilizce *flare* ya da *relapse*) lezyonsuz bir hastada kendiliğinden geçmeyen yeni lezyon oluşumu veya hastalığı kontrol altında tutmak için mevcut tedavinin yetersiz gelmesi olarak kabul edildi. Takiplerine düzenli şekilde devam etmiş hastalar arasında, seyirleri boyunca hiç aktivasyon görülmemiş olan hastalar ve en az bir defa aktivasyon görülmüş olan hastalar belirlendi. Aktivasyon görülen hasta grubu, yalnız bir kez, 2 kez ve 3 ya da daha fazla aktivasyon görülenler olarak 3 gruba ayrıldı. Aktivasyon görülen tüm hastalardaki toplam aktivasyon sayısı hesaplandı. Aktivasyon görüldüğü dönemde herhangi bir tetikleyici nedenle ilişkilendirilip ilişkilendirilemediği belirlendi. Hiçbir tetikleyici nedenle ilişkisi bulunamayan aktivasyonların toplam sayısı tespit edildi. Hem tüm aktivasyonlar hem de herhangi bir nedenle ilişkilendirilmeyen aktivasyonlar gerçekleştikleri tarihin ait olduğu aylar ve mevsime göre gruplandırıldı. Her ay için toplam görülen aktivasyon sayıları belirlenerek en fazla aktivasyon görülen aylar belirlendi. Aylara ek olarak, öncelikle 4 mevsim olarak ayrı ayrı sonra da ilkbahar + yaz ve sonbahar + kış mevsimleri olarak aktivasyonlar gruplandırıldı, bu gruplara ait aktivasyon sayıları ki-kare yöntemiyle kıyaslandı. Hem tüm aktivasyonların toplamında hem de herhangi bir nedenle ilişkilendirilmeyen aktivasyonların olduğu grupta 4 mevsim ve 2’şerli gruplar halinde mevsimler değerlendirilerek 4 farklı p değeri elde edilip mevsimsel değişimlerin PF seyriyle olan ilişkisi değerlendirildi. Aktivasyon görüldüğü dönemde hastaların almakta olduğu sistemik KS dozları belirlendi. Elde edilen sonuçlara göre gruplandırılarak en sık hangi dozda aktivasyon görüldüğü tespit edildi.

En az bir aktivasyon görülen gruba, hiç aktivasyon görülmeyen grup ki-kare yöntemi ile cinsiyet ve tanı sırasındaki yaşlarına göre kıyaslandı. Elde edilen p değerlerine göre istatistiksel anlamlılık arandı. Yine iki aynı grup arasında tanı sırasındaki yaş ve tanı sırasında mevcut şikâyetlerinin süresi bağımsız değişkenlerin t-testi yöntemi ile kıyaslanarak, iki grubun ortalamaları arasındaki fark için istatistiksel anlamlılık arandı.

Kliniğimizde ELISA yöntemi ile anti-Dsg 1 (Euroimmun®) düzeylerinin tanı ve/veya tedavi seyrinde ölçümlendiği hastalar belirlendi. Tanı + tedavi seyrinde antikor ölçümü yapılan hastalarda, ölçümlerin yapıldığı tarihler ay ve yıl olarak belirtilerek anti-Dsg 1 değerleri ile birlikte Tablo 9 oluşturuldu. Ölçü birimi olarak U/mL kullanıldı. Her bir hasta tedavi öncesi ölçüm dışında kalan değerler arasından en yüksek değeri belirlendi ve tabloda yeşil renk ile işaretlendi. Sadece bir mevsim grubuna ait aylarda ölçüm yapılan hastalar tablo ve istatistik dışı bırakıldı. En yüksek ölçülen değerlerin hangi mevsimlerde olduğu belirlenerek, öncelikle ayrı ayrı 4 mevsimde sonra da ilkbahar + yaz ve sonbahar + kış olacak şekilde 2’şerli mevsim

gruplarında incelenerek aradaki fark belirlendi, değerler ki-kare yöntemiyle analiz edildi ve farkın istatistiksel anlamlılığı arandı.

Hastalık seyrinin takibinde kullanılan anti-Dsg 1 değerlerini analiz etmek için ikinci bir yöntem kullanıldı. Takiplerinde en az sekiz defa anti-Dsg 1 ölçümü yapılan hastalar belirlenerek hastaların değerleri, ay ve yıl olacak şekilde belirtilen ölçüm tarihleriyle birlikte Tablo 10'a yerleştirildi. İlkbahar-yaz döneminde yapılan ölçümlere ait değerler mavi, diğerleri pembe renk ile işaretlendi. Her bir hasta için bakılan tüm anti-Dsg 1 değerlerinin ortalaması, sadece ilkbahar-yaz döneminde bakılan değerlerin ortalaması ve sonbahar-kış döneminde bakılan değerlerin ortalaması hesaplanarak Tablo 11'e yerleştirildi. En yüksek ölçüm ortalamasının görüldüğü mevsim grupları, ilkbahar + yaz veya sonbahar + kış olarak belirlendi.



VI. BULGULAR

A. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

1. Demografik özellikleri

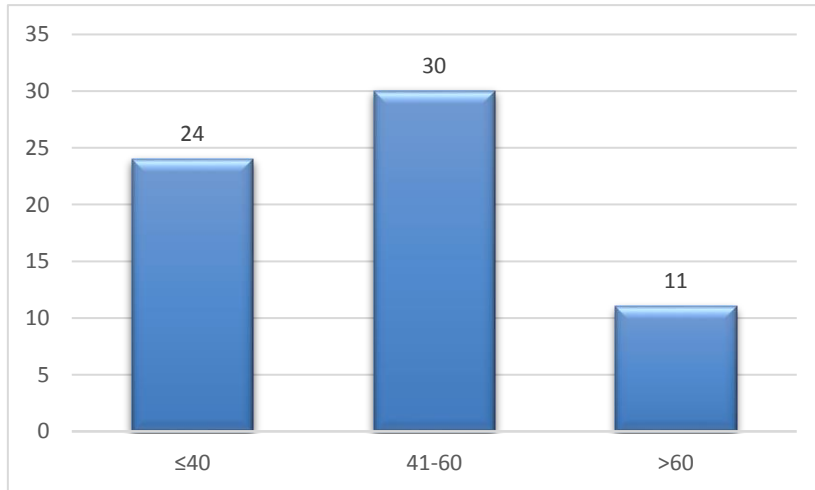
a. Hastaların yaş ve cinsiyetlerinin dağılımı

Kliniğimizde, 1980-2017 yılları arasında PF tanısı konularak takip edilen 32'si kadın (%49,2), 33'ü erkek (%50,7) olmak üzere toplam 65 hasta tespit edildi (Tablo 5). Çalışmaya dâhil edilen hastaların kadın/erkek oranı 0.96 olarak belirlendi.

Yaşlara göre dağılıma bakıldığında, hastaların tanı konulduğu zamanki yaşları 20-75 arasında değişmekte olup ortalaması $45,63 \pm 14,78$ olarak hesaplandı. Cinsiyetlere göre yaş ortalamasına bakıldığında erkekler için $47,81 \pm 14,72$ ve kadınlar için $43,37 \pm 14,72$ olarak bulundu (Tablo 5), her iki grup arasında tanı yaşı için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, hastaların 24'ü (%36,9) 40 yaş altında, 30'u (%46,2) 41-60 yaş arasında, 11'i (16,9) 60 yaşın üzerindiydi (Şekil 1). Hastaların yarıya yakınında hastalık başlangıcının 4. ve 5. dekatta görüldüğü tespit edildi.

Şekil 1. Hasta yaşlarının gruplara göre dağılımı



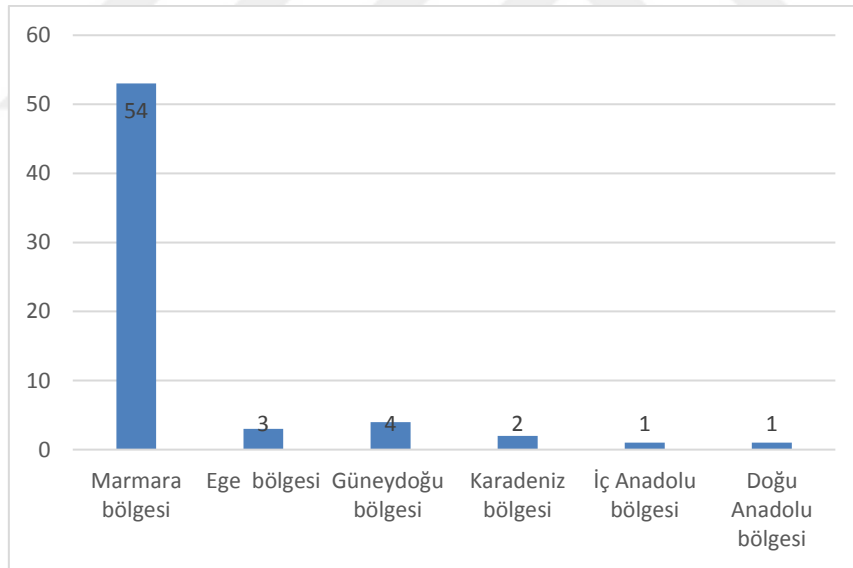
b. Hastaların kişisel alışkanlıkları

Hasta grubu sigara kullanımı açısından incelendiğinde tanı sırasında sigara kullanma alışkanlığı olanların sayısı 17 (%26,15) (Tablo 5), olmayanların sayısı 48 (%73,84) olarak değerlendirildi. Alkol kullanma alışkanlığı olanların sayısı 4 (%6,15) (Tablo 5), olmayanların 61 (%93,84) olarak bulundu.

c. Hastaların yaşadıkları yer ve memleketlerinin coğrafi bölgelere göre dağılımı

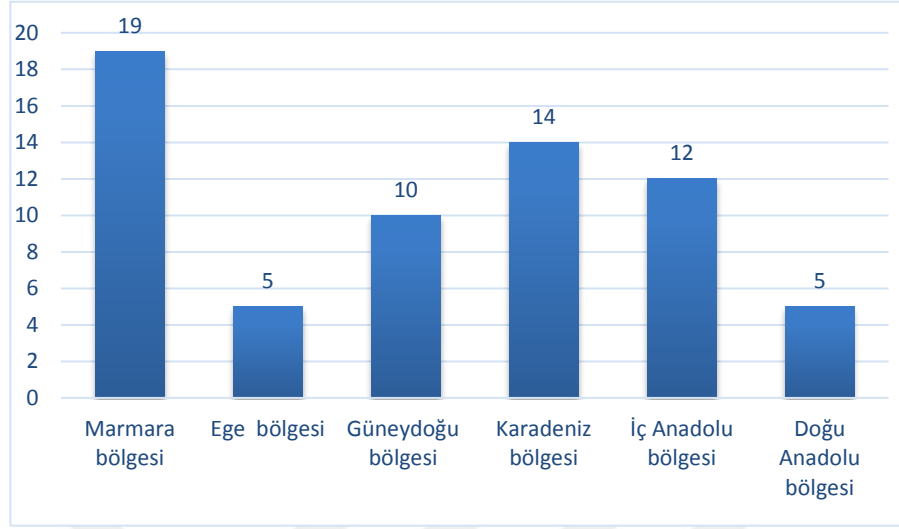
Hastalar, hastalık başlangıcında yaşadıkları yerlere göre incelendiğinde 49 hasta İstanbul'da, kalanı diğer şehirlerde yaşamaktaydı. Diğer şehirlerde yaşayanlardan 5 hasta Marmara bölgesinde, 4 hasta Güneydoğu bölgesinde, 3 hasta Ege bölgesinde, 2 hasta Karadeniz bölgesinde, 1 hasta Doğu Anadolu bölgesinde ve 1 hasta İç Anadolu bölgesinde yaşamaktaydı (Tablo 5). Tüm hastalara bakıldığında 54 hasta Marmara bölgesinde yaşamaktaydı (Şekil 2).

Şekil 2. Hastalarının yaşadığı şehirlerin coğrafi bölgelere göre dağılımı



Hastaların memleketleri coğrafi bölgelere göre incelendiğinde Marmara bölgesinden 19 hasta , Karadeniz bölgesinden 14 hasta, İç Anadolu bölgesinden 12 hasta, Güneydoğu Anadolu bölgesinden 10 hasta, Doğu Anadolu bölgesinden 5 hasta ve Ege bölgesinden 5 hasta mevcuttu. Yalnızca 12 hasta köken olarak İstanbul'lu olduğunu ifade etti (Şekil 3).

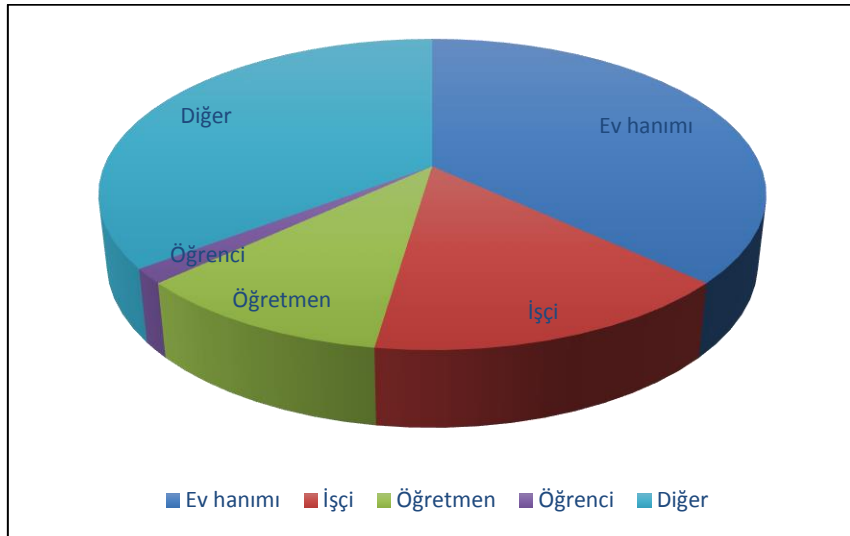
Şekil 3. Hastaların memleketlerinin coğrafi bölgelere göre dağılımı



d. Hastaların mesleksel özellikleri

Hastalar mesleklere göre incelendiğinde 10 hasta işçi, 7 hasta öğretmen, 24 hasta ev hanımı, 1 hasta öğrenci, kalan 23 hasta ise diğer meslek gruplarındandı (Şekil 4) (Tablo 5).

Şekil 4. Hastaların mesleksel dağılımı



Tablo 5. Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Hasta sayısı	65
Kadın	32 (49.92%)
Erkek	33 (50.7%)
Yaş ortalaması	45.63±14.78 (20-75)
Kadın	43.37±14.72
Erkek	47.81±14.72
Yaş gruplarına göre hasta sayıları	
≤40	24
41-60	30
>60	11
Alışkanlıklar	
Sigara kullanan	17
Alkol kullanan	4
Memleket	
Marmara bölgesi	19
Güneydoğu bölgesi	10
Ege bölgesi	5
Doğu Anadolu bölgesi	5
İç Anadolu bölgesi	12
Karadeniz	14
Yaşadıkları yer	
Marmara bölgesi	54
Güneydoğu bölgesi	4
Ege bölgesi	3
Karadeniz bölgesi	2
Doğu Anadolu bölgesi	1
İç Anadolu bölgesi	1
Meslekler	
İşçi	10
Ev hanımı	24
Öğrenci	1
Öğretmen	7
Diğer	23

2. Hastaların klinik özellikleri

a. Hastaların tanıları, kullanılan tanı yöntemleri ve lezyonlarının dağılımı

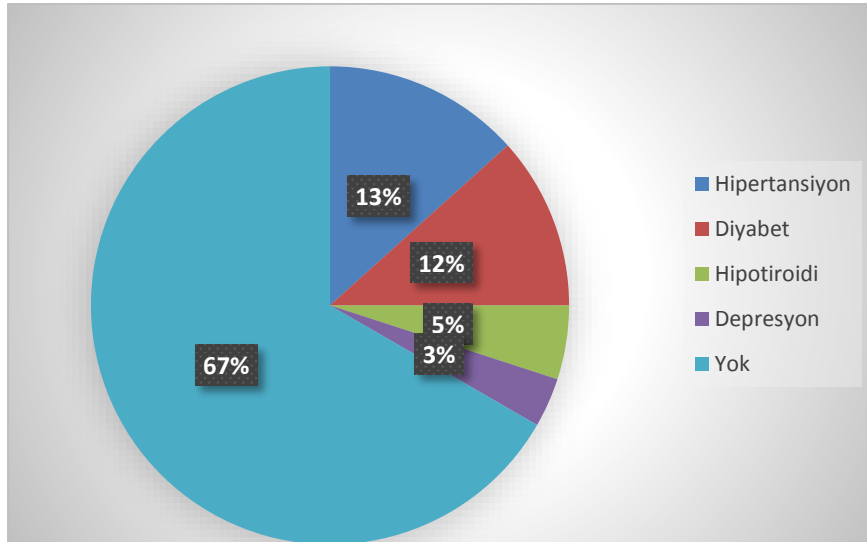
Toplam 65 hastanın 58'i PF (%89,2) tanısı ile yedisi ise PE (%10,76) tanısı ile takip edilmişti (Tablo 4). Hastaların tümüne histopatolojik inceleme ve ek olarak DIF, IIF ve ELISA ile anti-Dsg 1 ölçümü yöntemlerinin en az ikisi ile tanı konulmuştu. Hastalığın başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen süre ortalama olarak $1,72 \pm 2,81$ ay olarak hesaplandı (Tablo 6).

Tanı sırasında 27 hastada yüz lezyonları, 57 hastada gövde lezyonları, 46 hastada ekstremit lezyonları ve 33 hastada saçlı deri lezyonları görüldü. 4 hastada yalnızca yüzde, 2 hastada yalnızca saçlı deride lokalize lezyonlar varken diğer tüm hastalarda lezyonlar birden fazla bölgeye yerleşmişti (Tablo 6).

b. Hastaların tanı sırasındaki ek hastalıkları

Hastalar eşlik eden hastalıklara göre incelendiğinde, tanı sırasında sekiz hastada hipertansiyon, yedi hastada diabetes mellitus, üç hastada hipotiroidi, iki hastada depresyon mevcutken 45 hastanın bilinen başka bir hastalığı yoktu (Şekil 5) (Tablo 6).

Şekil 5. Komorbid hastalıkların dağılımı

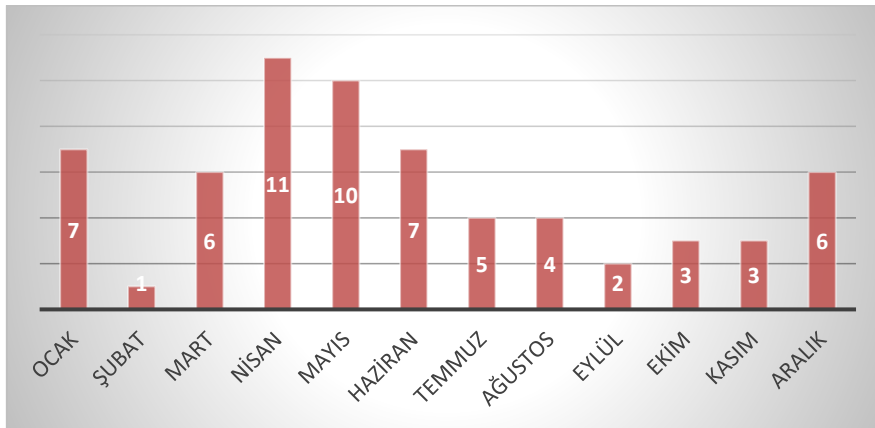


Tablo 6. Hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

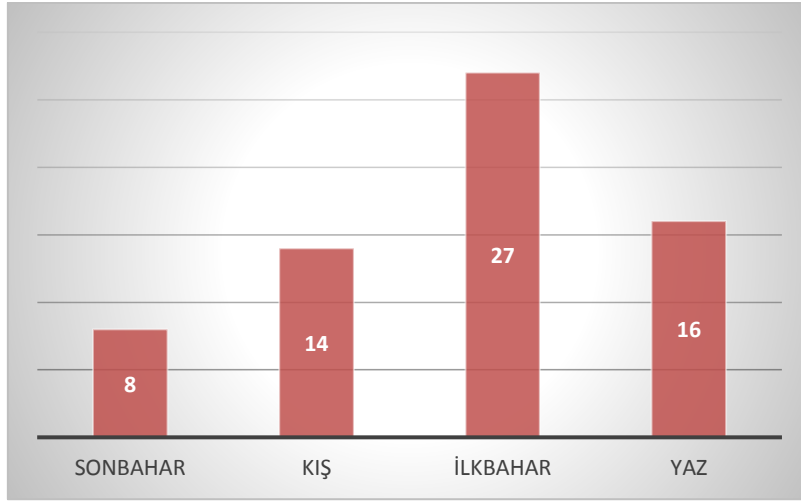
Pemfigus foliaceus varyantları	
PF	58
PE	7
Şikayetlerin ortalama süresi	1.73±0.83 yıl
Tanı sırasındaki ek hastalıklar	
Hipertansiyon	8
Diyabetes mellitus	7
Hipotiroidi	3
Depresyon	2

c. Hastalık başlangıcının aylara ve mevsimlere göre dağılımı

İlk lezyonların çıkış zamanına göre hastalık başlangıçları incelendiğinde; PF'nin en sık başladığı aylar Nisan (11 hasta) ve Mayıs (10 hasta) tı (Şekil 6). En sık hastalık başlangıcı görülen mevsim ise ilkbahar (27 hasta) olarak belirlendi. Bunu yaz (16 hasta), kış (14 hasta) ve sonbahar (8 hasta) takip etmekteydi. (Şekil 7). İlkbahar mevsiminde görülen başlangıç sayısı diğer mevsimlere göre yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hastalık başlangıçları ilkbahar + yaz (43 hasta) ve sonbahar + kış (22 hasta) olarak 2 farklı grupta değerlendirildiğinde arada fark olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.09$).

Şekil 6. Hastalık başlangıçlarının aylara göre dağılımı

Şekil 7. Hastalık başlangıçlarının mevsimlere göre dağılımı



B. HASTALIK SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Toplam 65 hastanın tümüne tanı sonrası tarafımızca tedavi başlanmıştır. Bu hastalardan 11'i tanı sonrasında takiplerine devam etmemiş ya da hastalığın seyrinin değerlendirilmesinin mümkün olmadığı kısa bir süre içinde takipten ayrılmışlardır. Takiplerine devam eden 54 hastada ortalama takip süresi $5,61 \pm 1,95$ yıl olarak hesaplandı.

1. Hastalara verilen tedaviler

Hastaların tümüne tanı sonrası sistemik KS tedavisi başlanmış olmakla birlikte beraberinde dapson (2 hasta), azatioprin (2 hasta) ve mikofenolat mofetil (1 hasta) başlanan beş hasta mevcuttu. Takipleri sırasında (54 takipli hasta arasında) sistemik KS tedavisinin yanında toplam 35 hastaya bir ya da daha fazla ek tedaviye başlandığı görüldü. Bunların sırasıyla, azatioprin (27 hasta), mikofenolat mofetil (10 hasta), dapson (9 hasta), mikofenolat sodyum (4 hasta), rituksimab (3 hasta), IVIG (2 hasta), metotreksat (2 hasta) ve fotoferez (1 hasta) olduğu saptandı.

2. Tedaviye bağlı komplikasyonların değerlendirilmesi

Hastaların dokuzunda (%16,6) takipleri sırasında hastalık tam remisyona girdi ve ilaçları kesildi. Yirmi dört hastada (%44,4) tedaviye bağlı en az bir komplikasyon görüldü. Bunlar katarakt (7 hasta), diyabetes mellitus (10 hasta), hipertansiyon (7 hasta), osteoporoz (9 hasta), akut böbrek yetmezliği (1 hasta), pnömoni (1 hasta), apse (2 hasta), anemi (1 hasta), pansitopeni (1 hasta) ve methemoglobinemi (1 hasta) olarak tespit edildi.

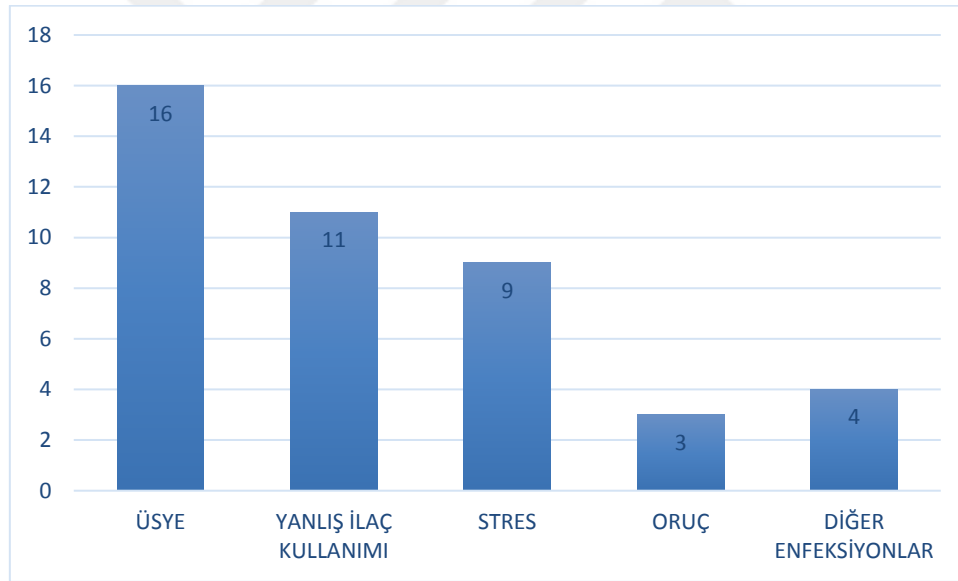
3. Aktivasyonların değeriendirilmesi

a. Aktivasyon görülen hasta sayısı, aktivasyon sayıları ve nedenleri

Takiplerine düzenli devam eden 54 hastadan 39'u (% 72,2) hastalık seyri süresince en az bir defa aktivasyon geçirirken, 15'i (%27,7) hiç aktivasyon geçirmedi. En az bir defa aktivasyon görülen hastaların 13'ü yalnız bir defa, 10'u yalnız iki defa ve 16'sı üç ya da daha fazla sayıda aktivasyon geçirmiştir.

Aktivasyon görülen 39 hastada görülen toplam 109 aktivasyonun 66'sında herhangi bir neden belirlenemezken, geriye kalan 43 aktivasyonda sırasıyla üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜS YE) (16 aktivasyon), yanlış ilaç kullanımı (11 aktivasyon), stres (9 aktivasyon), oruç (3 aktivasyon), apse (2 aktivasyon), gastroenterit (1 aktivasyon) ve herpes virüs enfeksiyonu (1 aktivasyon) tetikleyici olarak tespit edildi (Şekil 8).

Şekil 8. Aktivasyon nedenlerinin dağılımı



b. Aktivasyonların cinsiyet ve yaşlara göre değeriendirilmesi

Aktivasyon görülen hastaların 22'si erkek, 17'si kadın olarak belirlendi. Cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7). Takiplerine devam eden hastalardan en az bir aktivasyon görülen hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması (46.07 ± 14.36) ile hiç aktivasyon görülmeyen hastaların yaş ortalamaları (44.13 ± 14.61) kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Üç veya üzerinde aktivasyon görülen hastaların tanı sırasındaki yaş ortalamaları (46.08 ± 15.09) daha az aktivasyon görülen ya da hiç aktivasyon görülmeyen hastaların yaş ortalamalarıyla (44.25 ± 14.13) kıyaslandığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 7. Aktivasyonları etkileyen faktörleri değerlendirilmesi

	Aktivasyon görülen hastalar (39 hasta)	Aktivasyon görülmeyen hastalar (15 hasta)	p değeri
Cinsiyet	22 erkek 17 kadın	5 erkek 10 kadın	$>0,05$
Yaş	46.07 ± 14.36	44.13 ± 14.61	$>0,05$
Sigara içme alışkanlığı	11 içiyor 28 içmiyor	2 içiyor 13 içmiyor	$>0,05$
Alkol alışkanlığı	3 içiyor 36 içmiyor	1 içiyor 14 içmiyor	$>0,05$
Ortalama şikâyet süresi	2.01 ± 3.51 ay	1.42 ± 1.14 ay	$>0,05$

c. Aktivasyonların kişisel alışkanlıklara göre değerlendirilmesi

Aktivasyon görülen hastaların 11'inde sigara içme alışkanlığı varken, üçünde alkol kullanma alışkanlığı (sosyal içiciler dışında) vardı. Sigara ve alkol gibi kişisel alışkanlıklarla aktivasyon görülmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7).

d. Aktivasyonların şikâyetlerin süresine göre değerlendirilmesi

Aktivasyon görülen hastalarda tanı sırasında şikâyetlerin mevcut süresi (2.01 ± 3.51 ay), aktivasyon görülmeyen hastalarinkine (1.42 ± 1.14 ay) kıyaslandığında daha uzun olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7).

e. Aktivasyonların verilen tedavilere göre değerlendirilmesi

Aktivasyon sırasında kullanılmakta olan sistemik steroid dozu ortalama $8,65 \pm 10,55$ mg olup gruplara göre incelendiğinde en sık 4 mg/gün (22 aktivasyon) ve takiben sırasıyla 0 mg/gün (ilaçsız) (19 aktivasyon), 8 mg/gün (16 aktivasyon), 12 mg/gün (13 aktivasyon), 6

mg/gün (11 aktivasyon), 16 mg/gün (9 aktivasyon), 2 mg/gün (9 aktivasyon), 10 mg/gün (6 aktivasyon), 24 mg/gün (2 aktivasyon), 20 mg/gün (1 aktivasyon) ve 30 mg/gün (1 aktivasyon) dozlarında aktivasyonların gözlemlendiği tespit edildi.

65 hastanın hepsinde ilk tedavi olarak sistemik KS tercih edilirken, düzenli takip edilen 54 hastanın 35'inde en az bir adjuvan tedavi gereksinimi olmuştu. Adjuvan tedavi verilen bu 35 hastanın 26'sında en az bir defa aktivasyon görülürken, 9'unda hiç aktivasyon görülmedi. Aktivasyon görülen hastalar ile görülmeyen hastaların arasında adjuvan tedavi alma açısından, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$).

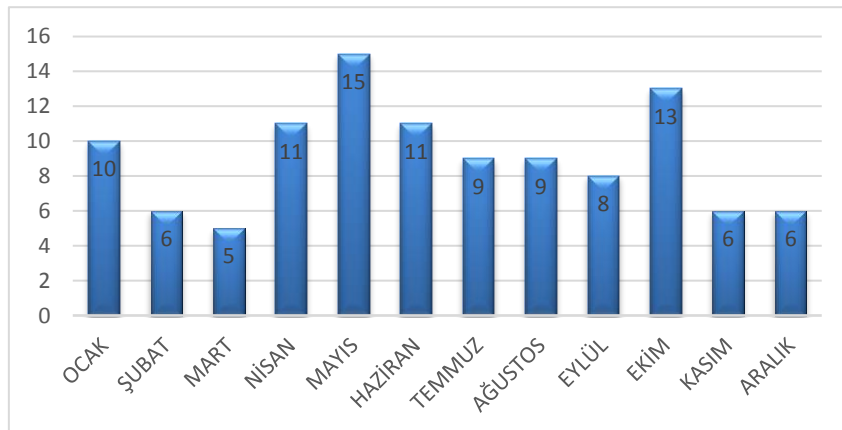
f. Aktivasyonların aylar ve mevsimlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi

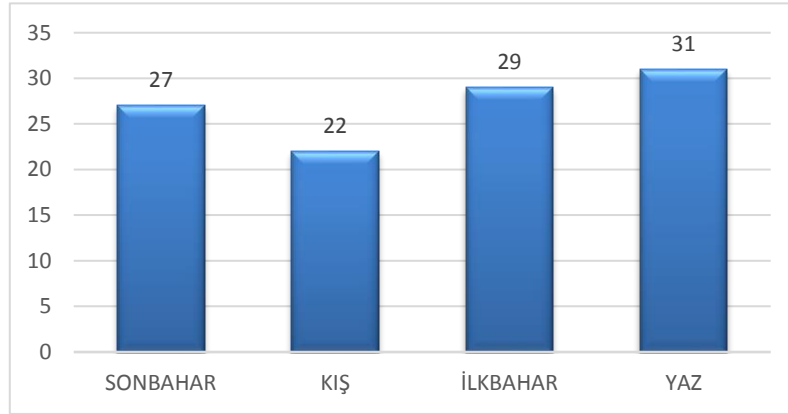
(1). Tüm aktivasyonların aylar ve mevsimlerle olan ilişkisi

39 hastada görülen toplam 109 aktivasyon, aylara göre değerlendirildiğinde en sık Mayıs ayında (15 aktivasyon) görülmekte olup, takiben sırasıyla diğer aylar Ekim (13 aktivasyon), Nisan (11 aktivasyon), Haziran (11 aktivasyon), Ocak (10 aktivasyon), Temmuz (9 aktivasyon), Ağustos (9 aktivasyon), Eylül (8 aktivasyon), Şubat (6 aktivasyon), Kasım (9 aktivasyon), Aralık (6 aktivasyon) ve Mart (5 aktivasyon) olarak tespit edildi (Şekil 9).

Bu aylar mevsimlere göre değerlendirildiğinde ise en sık aktivasyon görülen mevsim yaz (31 aktivasyon) olup, sonra sırasıyla ilkbahar (29 aktivasyon), sonbahar (27 aktivasyon) ve kış (22 aktivasyon) olarak tespit edildi (Şekil 10). Yaz + ilkbahar (60 aktivasyon) birlikte değerlendirildiğinde görülen toplam aktivasyon sayısı, sonbahar + kış (49 aktivasyon) mevsimlerinde görülen toplam aktivasyonlara göre yüksek olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Şekil 9. Aktivasyonların aylara göre dağılımı



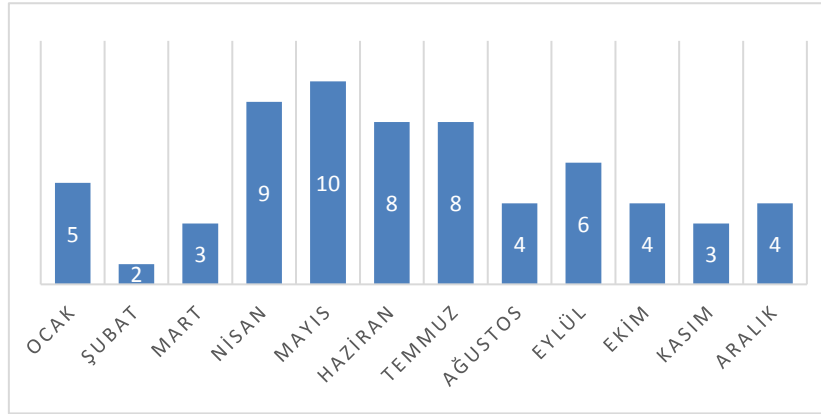
Şekil 10. Aktivasyonların mevsimlere göre dağılımı**Tablo 8. Hastalık başlangıcı ve aktivasyonlarının mevsimlere göre değerlendirilmesi**

	Hastalık başlangıcı	Toplam aktivasyon (109 aktivasyon)	Herhangi bir nedenle ilişkilendirilmeyen aktivasyonlar (66 aktivasyon)
İlkbahar + Yaz / Sonbahar + Kış	43/ 22 (p=0,09)	60/ 49 (p>0,05)	42/ 24 (p=0,027)
İlkbahar/ Yaz/ Sonbahar/ Kış	27/ 16/ 8/ 14 (p=0,09)	29/ 31/ 27/ 22 (p>0,05)	22/ 20/ 13/ 11 (p>0,05)

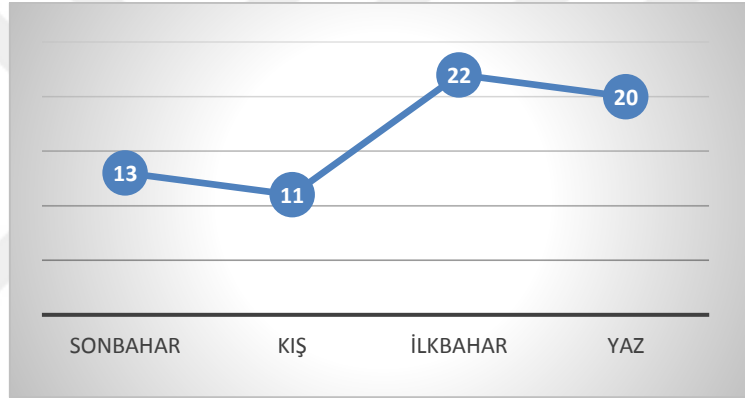
(2). Herhangi bir nedenle ilişkilendirilemeyen aktivasyonların aylar ve mevsimlerle olan ilişkisi

UV ile aktivasyonların gerçek ilişkisini belirleyebilmek amacıyla, UV dışı belirli bir nedene bağlı olan aktivasyonlar (43 aktivasyon) dahil edilmeyerek başka bir analiz yapıldı. Herhangi bir nedenle ilişkilendirilemeyen 66 aktivasyon görüldükleri aylara göre değerlendirildiklerinde en sık aktivasyon görülen ay Mayıs ayı (10 aktivasyon) olarak tespit edilmiş olup, bunu sırasıyla Nisan (9 aktivasyon), Haziran (8 aktivasyon), Ağustos (8 aktivasyon), Eylül (6 aktivasyon), Ocak (5 aktivasyon), Aralık (4 aktivasyon), Ekim (4 aktivasyon), Kasım (3 aktivasyon) ve Şubat (2 aktivasyon) takip etmekteydi (Şekil 11). En sık aktivasyon görülen mevsim ilkbahar (22 aktivasyon), sonra sırasıyla yaz (20 aktivasyon), sonbahar (13 aktivasyon) ve kış (11 aktivasyon) olarak görüldü (Şekil 12). Nedeni belirlenemeyen aktivasyonların görüldükleri mevsimler ilkbahar + yaz (42 aktivasyon) ve sonbahar + kış (24 aktivasyon) olarak değerlendirildiğinde ilkbahar + yaz mevsimlerinde görülen aktivasyonlar istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,027$) (Tablo 6).

Şekil 11. Herhangi bir nedenle ilişkilendirilemeyen aktivasyonların aylara göre dağılımı



Şekil 12. Herhangi bir nedenle ilişkilendirilemeyen aktivasyonların mevsimlere göre dağılımı



2. Hastalık seyrinin serolojik olarak değerlendirilmesi

a. Serolojik inceleme yapılan hastaların sayıları, kullanılan yöntemler ve ölçüm sayıları

Takiplerine devam eden 54 hastanın dosyaları incelendiğinde 30 hastada en az bir defa olmak üzere ELISA yöntemi ile anti-Dsg 1 otoantikoru düzeyi incelendiği tespit edildi. Bu hastaların 24'ünde tedaviye yanıtın anti-Dsg 1 düzeyleri ile izlendiği görüldü. Sadece tanı amaçlı yalnız bir defa antikor ölçüm yapılan hastalar (6 hasta) tedaviye yanıtın serolojik olarak değerlendirilmesi ile ilgili analize dâhil edilmedi. Yirmi dört hastada ortalama 7 defa olmak üzere toplam 169 defa anti-Dsg 1 analizi yapılmıştı (3 hastada 11 kez, 6 hastada 10 kez, 1 hastada 9 kez, 1 hastada 8 kez, 3 hastada 7 kez, 2 hastada 6 kez, 1 hastada 5 kez, 3 hastada 4 kez, 1 hastada 3 kez, 3 hastada 2 kez). Yalnız 2 kez ölçüm yapılan üç hastadan ikisinde, ölçümler tek bir mevsimde gözlemlendiği için inceleme dışı bırakıldılar. Tablo 8'de kalan 22 hastanın anti-Dsg 1 değerleri aylara göre incelenmiştir.

Tablo 9: Anti-Dsg 1 ölçümü yapılan hastaların tetkik tarihlerine göre sonuçlarının değerlendirilmesi

ö H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Kasım 17	Eylül 17	Tem. 17	Şubat 17	Haz. 16	Şubat 16	Eylül 15	Mayıs 15	Mart 15	Şubat 15	Ağ. 14
	5,50	7,00	7,50	4,90	3,80	6,10	6,50	2,90	5,20	3,20	2,10
2	Mayıs 16	Nisan 16	Haz. 15	Mart 15	Aralık 14	Eylül 14	Haz. 14	Şubat 14	Ağ. 13	Haz. 13	
	0,2	0,3	0,4	1,1	2,3	1,1	1,4	3,5	6,5	5,4	
3	Ekim 17	Mayıs 17	Kasım 16	Nisan 16	Ocak 16	Eylül 15	Haz. 15	Eylül 14	Mart 14		
	3,6	4,8	3,1	4,6	4,8	3,8	7,06	4,1	4,09		
4	Nisan 16	Aralık 15	Mart 15	Nisan 14							
	0,7	2,1	0,3	0,6							
5	Eylül 17	Aralık 16	Haz. 16	Nisan 16	Ocak 16	Ekim 15	Tem. 15	Mart 15	Eylül 14	Şubat 14	Ocak 14
	6,3	6	6	6,3	5,4	3,8	5,3	3,5	4,5	5,3	4,2
6	Ekim 16	Ağ. 14	Eylül 15	Tem. 15	Mart 15						
	5,5	2,6	5,8	5	4,4						
7	Ekim 17	Tem. 17	Ocak 17	Mart 16	Kasım 15	Eylül 15	Nisan 15	Şubat 15	Ekim 14	Haz. 14	Nisan 14
	4,1	4,5	2,5	0,8	1,3	1,1	2,4	4,9	3,4	2,3	1,8
8	Tem. 15	Haz. 15	Mayıs 15	Nisan 15	Mart 15						
	18,5	5,9	5,5	6,5	8,7						
9	Ekim 17	Mayıs 17	Ocak 17	Kasım 16	Tem. 16	Şubat 16	Kasım 15	Haz. 15	Mayıs 15		
	7,3	6,7	5,3	4,9	5,5	6,3	4,2	9,9	8,5		
10	Ekim 17	Haziran 17	Şubat 17	Ekim 16	Mayıs 16	Ocak 16	Kasım 15				
	4,4	2,5	3,5	6,1	4,1	2,6	8,1				
11	Eylül 17	Mayıs 17	Aralık 16	Eylül 16	Şubat 16	Kasım 15					
	0,2	1,3	0,9	2,10	1,5	4,1					
12	Kasım 17	Mayıs 17	Şubat 17	Kasım 16	Mayıs 16	Şubat 16	Ocak 16				
	6,6	4,1	4,8	6,5	3,9	8,5	11,4				
13	Nisan 16	Şubat 16									
	7,3	8,1									
14	Mart 17	Ocak 17	Nisan 16	Şubat 16							
	6,1	4,4	4	6							

15	Ekim 14	Nisan 14	Tem. 13								
	4,8	6,5	4,5								
16	Ocak 18	Eylül 17	Mart 17	Kasım 16	Tem. 16	Nisan 16	Ocak 16	Ekim 15	Haz. 15	Şubat 11	
	5,1	4,7	5,5	4,4	4,7	3,5	3,8	4,8	4,6	1,1	
17	Mart 16	Aralık 14	Tem. 14	Nisan 14	Mart 13	Kasım 11	Haz. 11	Şubat 11			
	4,5	1,5	1,3	1,0	4,8	1,5	4,1	11			
18	Ekim 16	Eylül 17	Haz. 16	Mart 16	Eylül 15	Haz. 15	Nisan 15	Eylül 14	Tem. 13	Ocak 11	
	0,3	0,4	0,3	0,5	0,4	1	1,2	0,6	0,1	3,2	
19	Kasım 15	Mayıs 12	Nisan 15	Aralık 14	Ağ. 14	Tem. 14	Aralık 13				
	0,3	0,1	0,97	2,9	1,8	0,4	0,9				
20	Tem. 16	Eylül 15	Mayıs 15	Aralık 13							
	0,9	0,3	0,2	0,1							
21	Ekim 17	Ekim 16	Ağ. 15	Mart 15	Kasım 14	Haz. 14	Kasım 13	Ocak 13	Ağ. 12	Nisan 11	
	1,3	3,3	4,1	6,6	4,2	3,8	4,9	1,9	0,4	82	
22	Aralık 17	Haz. 17	Ocak 17	Ekim 16	Mayıs 16	Mart 16	Kasım 15	Tem. 15	Nisan 15	Ocak 15	
	5,4	4,5	1,7	1,1	2,1	1,9	4,2	3,3	3,7	3,1	

Kısaltmalar: Ö, ölçüm; H, hasta; Ağ, Ağustos; Haz, Haziran; Tem, Temmuz.

Not: Her hasta için ölçülen en yüksek değer yeşil renk ile işaretlenmiştir. Ölçü birimi U/mL'dir.

b. Anti-Dsg 1 değerlerinin aylar ve mevsimlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo 9'da incelenen 22 hastanın her birinde tanı sırasında (henüz tedavi almamışken) anti-Dsg 1 ölçümleri çıkarıldıktan sonra geriye kalan 143 ölçümde her bir hasta için ölçülen en yüksek anti-Dsg 1 değeri tabloda yeşil renk ile işaretlendi.

En yüksek bu 22 ölçüm değeri ve saptandıkları aylar değerlendirildiğinde, en sık Nisan (4 ölçüm) ayında yüksek oldukları tespit edildi. Geri kalanlar sırasıyla; Temmuz (3 ölçüm), Aralık (3 ölçüm), Mart (3 ölçüm), Şubat (2 ölçüm), Haziran (2 ölçüm), Eylül (2 ölçüm), Ekim (2 ölçüm), Ağustos (1 ölçüm) şeklinde sıralandı.

Her hasta için ölçülen en yüksek anti-Dsg 1 değerleri mevsimlere göre incelendiğinde ilkbaharda (7 ölçüm) en yüksek değerler saptandı. İlkbahar + yaz mevsimlerinde görülen

toplam en yüksek değeri veren ölçümlerin (13 ölçüm), sonbahar + kış mevsimlerinde görülen toplam en yüksek değeri veren ölçümlere (9 ölçüm) göre sayıca fazla olduğu tespit edildi. Hem tek başına ilkbahar mevsiminde, ilkbahar + yaz mevsimlerinde ölçülen en yüksek anti-Dsg 1 değerleri sayıca diğerlerinden fazla olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Mevsimlerin hastalık seyrine olan etkisinin serolojik düzeyde analiz etmek için ikinci inceleme yapıldı. Bu analizde hastalık seyri boyunca en az 8 kez anti-Dsg 1 ölçümü olan hastaların (11 hasta) tüm ölçümlerinin ortalaması ile hem ilkbahar + yaz mevsimindeki hem de sonbahar + kış mevsimindeki anti-Dsg 1 değerlerinin ortalamaları kıyaslandı. Bu hastaların anti-Dsg 1 değerleri Tablo 10'da ve ölçümlerin mevsim gruplarına göre ortalamaları Tablo 11'de incelendi. Altı hastada ilkbahar + yaz mevsimlerinde, 3 hastada ise sonbahar + kış mevsimlerinde ölçülen anti-Dsg 1 seviyelerinin ortalaması yüksek bulunurken, 2 hastada mevsim grupları arasında anti-Dsg 1 seviyelerinin ortalaması açısından sayısal bir fark yoktu. Hasta sayısının azlığı ve ölçümlerin hastalar arasında tarihsel olarak uyum göstermemesi nedeniyle ileri bir istatistiksel inceleme yapılamadı.

Tablo 10: Anti-Dsg 1 ölçümü ile düzenli takip edilen hastaların tetkik tarihlerine göre sonuçlarının değerlendirilmesi *

ö H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Kasım 17	Eylül 17	Tem. 17	Şubat 17	Haz. 16	Şubat 16	Eylül 15	Mayıs 15	Mart 15	Şubat 15	Ağ. 14
	5,50	7,00	7,50	4,90	3,80	6,10	6,50	2,90	5,20	3,20	2,10
2	Mayıs 16	Nisan 16	Haz. 15	Mart 15	Aralık 14	Eylül 14	Haz. 14	Şubat 14	Ağ. 13	Haz. 13	
	0,2	0,3	0,4	1,1	2,3	1,1	1,4	3,5	6,5	5,4	
3	Ekim 17	Mayıs 17	Kasım 16	Nisan 16	Ocak 16	Eylül 15	Haz. 15	Eylül 14	Mart 14		
	3,6	4,8	3,1	4,6	4,8	3,8	7,06	4,1	4,09		
4	Eylül 17	Aralık 16	Haz. 16	Nisan 16	Ocak 16	Ekim 15	Tem. 15	Mart 15	Eylül 14	Şubat 14	Ocak 14
	6,3	6	6	6,3	5,4	3,8	5,3	3,5	4,5	5,3	4,2
5	Ekim 17	Tem. 17	Ocak 17	Mart 16	Kasım 15	Eylül 15	Nisan 15	Şubat 15	Ekim 14	Haz. 14	Nisan 14
	4,1	4,5	2,5	0,8	1,3	1,1	2,4	4,9	3,4	2,3	1,8
6	Ekim 17	Mayıs 17	Ocak 17	Kasım 16	Tem. 16	Şubat 16	Kasım 15	Haz. 15	Mayıs 15		
	7,3	6,7	5,3	4,9	5,5	6,3	4,2	9,9	8,5		
7	Ocak 18	Eylül 17	Mart 17	Kasım 16	Tem. 16	Nisan 16	Ocak 16	Ekim 15	Haz. 15	Şubat 11	

	5,1	4,7	5,5	4,4	4,7	3,5	3,8	4,8	4,6	1,1	
8	Mart 16	Aralık 14	Tem. 14	Nisan 14	Mart 13	Kasım 11	Haz. 11	Şubat 11			
	4,5	1,5	1,3	1,6	4,8	1,5	4,1	1,1			
9	Ekim 16	Eylül 17	Haz. 16	Mart 16	Eylül 15	Haz. 15	Nisan 15	Eylül 14	Tem. 13	Ocak 11	
	0,3	0,4	0,3	0,5	0,4	1	1,2	0,6	0,1	3,2	
10	Ekim 17	Ekim 16	Ağ. 15	Mart 15	Kasım 14	Haz. 14	Kasım 13	Ocak 13	Ağ. 12	Nisan 11	
	1,3	3,3	4,1	6,6	4,2	3,8	4,9	1,9	0,4	0,2	
11	Aralık 17	Haz. 17	Ocak 17	Ekim 16	Mayıs 16	Mart 16	Kasım 15	Tem. 15	Nisan 15	Ocak 15	
	5,4	4,5	1,7	1,1	2,1	1,9	4,2	3,3	3,7	3,1	

Kısaltmalar: Ö, ölçüm; H, hasta; Ağ, Ağustos; Haz, Haziran; Tem, Temmuz.

Not: İlkbahar + yaz mevsimlerinde ölçülen anti-Dsg 1 değerleri mavi renk ile sonbahar + kış mevsiminde ölçülen anti-Dsg 1 değerleri pembe renk ile işaretlenmiştir. Ölçü birimi U/mL'dir.

Tablo 11: Anti-Dsg 1 ölçümü ile düzenli takip edilen hastaların ortalama değerlerinin mevsimlere göre değerlendirilmesi

Hasta	Anti-Dsg 1 ölçümlerinin ortalaması	İlkbahar + yaz mevsimlerinde ölçülen anti-Dsg 1 ortalaması	Sonbahar + kış mevsimlerinde ölçülen anti-Dsg 1 ortalaması
1	5,0 U/mL	5,6 U/mL	4,3 U/mL
2	2,2 U/mL	2,1 U/mL	2,3 U/mL
3	4,5 U/mL	5,4 U/mL	3,8 U/mL
4	5,1 U/mL	5,3 U/mL	5,0 U/mL
5	2,7 U/mL	2,4 U/mL	2,9 U/mL
6	6,5 U/mL	7,6 U/mL	5,6 U/mL
7	4,2 U/mL	4,5 U/mL	3,9 U/mL
8	2,5 U/mL	3,2 U/mL	1,3 U/mL
9	0,7 U/mL	0,6 U/mL	0,9 U/mL
10	3,0 U/mL	3,0 U/mL	3,0 U/mL
11	3,1 U/mL	3,1 U/mL	3,1 U/mL

VII. TARTIŞMA

Literatürdeki pemfigus grubu hastalıkları inceleyen epidemiyolojik çalışmalarla ilgili yapılan incelemede, yalnızca PF'li hastaların bulunduğu büyük gruplarda herhangi bir çalışma yapılmadığı görülmüştür. Büyük çoğunluğu PV'li hastalardan oluşan epidemiyolojik çalışmalar pemfigus grubu hastalıklar açısından heterojen bir özellik göstermektedir. Bu çalışmalarda PF'li hasta sayıları genel olarak azdır. Literatürde bulunan epidemiyolojik pemfigus çalışmalarının demografik özellikleri Tablo 12'de özetlenmiştir (28-29,33-34,37,173-185). Çalışmamızda 65 olan PF'li hasta sayısı literatürle kıyaslandığında, non-endemik PF görülen ülkelere yalnızca İran'ın (89 hasta) (176) ve Sırbistan'ın (86 hasta) (185) çalışmalarındaki hasta sayılarının bizim PF'li hasta sayımızdan daha fazla olduğu görülmüştür. Tek merkezli çalışmalar arasında, çalışmamız en geniş olanıdır. Bu çalışma 1980-2017 yılları arasındaki hastaları kapsamakta olup 37 yıllık takip süresi bilindiği kadarıyla literatürdeki benzer çalışma sürelerinden daha uzundur. Tablo 12'de bahsedilen çalışmaların yürütülme süreleri 1-20 yıl arasında değişmektedir.

Çalışmamızı yürüttüğümüz tarihler arasında, kliniğimizde PV tanısı almış hasta sayısı 422 olup PF tanılı hastalar tüm pemfigus grubunun (PV + PF) %13,6'sını oluşturmaktadır. PV/PF'nin oranı 6/1 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizden yapılan çalışmalara bakıldığında Uzun ve ark. (33) bu oranı 9,4, Bozdağ ve ark. (34) ise 13,5 olarak bildirmişlerdir. Non-endemik PF'nin görüldüğü diğer ülkelere ait çalışmalarda, PV/PF oranı bizim oranımızdan yüksek olarak Tallab ve ark. (174) tarafından 18, Chams-Davatchi ve ark. tarafından (176) 12,5, Salmanpour ve ark. (28) tarafından 9,7, Baican ve ark. tarafından (181) 6,1 ve buna karşın, bizim oranımızdan daha düşük olarak ise Micali ve ark. (173) tarafından 4, Tsankov ve ark. (37) tarafından 3,8, Golusin ve ark. (177) tarafından 2,6, V'lickova-Laskoska ve ark. tarafından (178) 4,9, Kumar ve ark. tarafından (179) 3,3, Marazza ve ark. tarafından (179) 1,3 ve Zarea ve ark. (183) tarafından 1,7 olarak bildirilmiştir (Tablo 12). Literatürdeki bu sonuçlar bizim sonucumuzla çok farklılık göstermemektedir. Oysaki Bastuji-Garin ve ark. (29) tarafından Fransa ve Tunus'taki pemfigus hastalarının incelendiği bir çalışmada, endemik pemfigus görülen Tunus'da PV/PF oranı 0,6 olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza göre 1980-2017 yılları arasındaki hastalarda PF/PV'nin oranı 6/1 olmakla birlikte, kliniğimizden daha önceki bir incelemede, 1972-1979 yılları arasındaki pemfigus hastalarında bu oranın 4,6 olduğu bulunmuştur. İlerleyen yıllarda PV tanısı alan hasta sayısının PF tanısı alan hastalara göre, daha fazla arttığı gözlenmiştir.

Tablo 12. Literatürdeki epidemiyolojik çalışmaların özelliklerinin değerlendirilmesi

Yazar Yayın yılı	Ülke	Süre (yıl)	PV (s)	PF (s)	PV/ PF	K/E (s)*	Yaş* **	K/E yaş**	PF yaş
Bastuji-Garin²⁹ 1995	Tunus	6	75	116	0,6	97/ 18	36,7	32,9/ 53	-
Micali¹⁷³ 1998	Sicilya	15	56	14	4	-	56	53/ 57	54
Tsankov³⁷ 2000	Sofya	16	57	15	3,8	-	72,4	54,3/ 56	-
Tallab¹⁷⁴ 2001	Suudi Arabistan	10	18	1	18	-	43,1	45,1/ 39,5	-
Nanda¹⁷⁵ 2004	Kuveyt	12	48	11	4,4	-	36,5	-	-
Chams- Davatchi¹⁷⁶ 2005	İran	20	1111	89	12,5	-	42	-	-
Golusin¹⁷⁷ 2005	Sırbistan	13	37	14	2,6	-	55,6	56,7/ 54,6	-
Uzun³³ 2006	Türkiye	7	123	13	9,5	7/6	43	41/ 46	52
Salmanpour²⁸ 2006	İran	10	194	20	9,7	11/9	38	-	-
V'lcova- Laskoska¹⁷⁸ 2007	Üsküp	15	103	21	4,9	-	52	51/ 53	-
Kumar¹⁷⁹ 2008	Hindistan	1	10	3	3,3	2/1	37-58	37/ 58	46
Marazza¹⁸⁰ 2009	İsviçre	2	4	3	1,3	-	62,3	-	-
Baican¹⁸¹ 2010	Romanya	7	55	9	6,1	-	53	55,3/ 49	-
Kulthanan¹⁸² 2010	Tai	18	121	23	5,3	15/8	45,4	-	57
Zaraa¹⁸³ 2011	Tunus	11	56	33	1,7	-	50	-	-
Bozdağ³⁴ 2012	Türkiye	12	81	6	13,5	-	48	-	-
Kridin¹⁸⁴ 2016	İsrail	6	159	20	8	13/7	54,7	56,8/ 51,2	-
Milinkovic¹⁸⁵ 2016	Sırbistan	20	384	86	4,5	-	-	-	-
Çalışmamız 2018	Türkiye	37	422	65	6,5	32/ 33	45,6	43,3/ 47,8	46

Kısaltmalar: S, sayı; K, kadın; E, erkek. (*PF hastalarında, **PV + PF hastalarında)

Not: Yaş, tanı sırasındaki ortalama yaşı ifade etmektedir.

Çalışmamızda 32 kadın hasta ve 33 erkek hasta tespit edilmiş olup K/E oranı 0,96 olarak hesaplanmıştır. Non-endemik PF genel olarak cinsiyetler arası eşit olarak görüldüğü kabul edilen bir hastalıktır. PF'li hastalarda cinsiyetlerin oranının belirtildiği az sayıda çalışmada kadın/erkek oranları 1,2 (29), 2 (179) ve 1,9 (183) olarak bildirilmiştir (Tablo 12). Ülkemizden ise Uzun ve ark. (33) PF'li hastalarda kadın/erkek oranını 1,2 olarak bildirmişlerdir. Dünyadan yapılan diğer çalışmalarda tip belirtmeksizin çalışmalara dahil edilen tüm pemfiguslu hastalar incelendiğinde kadın/erkek oranı 0,5 ile 2,5 arasında değişmektedir (Tablo 12). Kumar ve ark. (179) ile Marazza ve ark. (180) bu oranı diğer çalışmalardan farklı olarak 2'nin üzerinde bildirseler de çalışmalara dahil edilen hasta sayısının azlığı nedeniyle oranların gerçek popülasyonları yansıtmadığı şeklinde yorum yapılabilir (Tablo 12). Endemik PF, kadınlarda daha çok görüldüğü bilinen bir hastalık olup, Tunus'lu hastalar arasında kadın/erkek oranı 4 olarak bildirilmiştir (29).

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 45,6 olarak bulunmuştur, bu değer literatürde 46 ile 54 arasında değişmekte olsa da non-endemik PF'nin 4. ve 5. dekadın hastalığı olduğu görülmektedir. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı cinsiyetlere göre incelendiğinde kadın hastalar arasında yaş ortalaması 43,3 olup erkek hastaların 47,8 olan yaş ortalamasından daha küçük olarak bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında bu açıdan farklı sonuçlar vardır. Kridin ve ark. (183), Baican ve ark. (181), Golusin ve ark. (177) ve Tallab ve ark. (174) erkeklerde hastalık başlangıç yaşını daha küçük olarak bildirirken, diğer bir çok çalışmada ise kadınlarda hastalık başlangıç yaşı daha küçük olarak bildirilmiştir (33,37,173).

Hastalarımız sigara kullanımı açısından incelendiğinde tanı sırasında sigara kullanma alışkanlığı olanların oranı %26,1 olarak bulunmuştur. Tsankov ve ark.nın (37) çalışmasında sigara kullanma alışkanlığı olan hastaların tüm hastalara oranı %21,6 ve Baican ve ark.nın (181) çalışmasında ise %26,9 olarak bildirilmiştir. Pemfigus hastalarında sigara içme alışkanlığı sıklığını sağlıklı popülasyonla kıyaslayan ya da pemfigus hastalarında sigara içen ve içmeyen hastalar arasında prognozu inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur (181, 184, 186). Bu çalışmaların ortak sonucu pemfigus hastalarının çoğunun sigara içmeyen kişiler olmasıdır, bu açıdan çalışmamızın sonucu literatürle benzerlik göstermektedir. Wohl ve ark. (186) 255 pemfigus hastasına karşı 509 kontrolle yaptığı çalışmada, pemfiguslu hastaların çoğunun sigara içmediği sonucuna ek olarak pemfiguslu hastalar ve kontroller arasında sigara içme alışkanlığı açısından anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır. Oysa ki Kridin ve ark. (184) 1985 pemfigus hastası ve 9874 kontrolle yaptığı çalışmada pemfigus hastalarındaki sigara içme oranını kontrollere göre anlamlı oranda daha düşük bulmuştur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada

Akarsu ve ark. (187) 20 PV, 6 PF hastasını içeren 59 hastalık bir büllü hastalıklar grubunda pemfigus tipleri arasında sigara içme alışkanlıkları açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır.

Literatüre bakıldığında sigaranın pemfigusa karşı koruyucu bir faktör olduğuna dair bazı sonuçlara ek olarak (93), Bakhshi ve ark.nın (188) çalışmasında sigara içilmesinin bırakılmasının PV açısından bir risk faktörü olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Valikhani ve ark. (94) farklı olarak çalışmalarında, sigara içen ve içmeyen bireyler arasında pemfigus gelişimi açısından fark bulmasa da birinci yıl sonunda sigara içen hastaların daha büyük oranda remisyona girdiğini tespit etmişlerdir. 2018’de yayınlanan, 10 farklı ülkeye ait 13 çalışmadan 3046 hastayı içeren derlemede (PV %24,5, PF %1,6 ve diğer) çoğu pemfigus hastasının sigara içmediği, genel olarak sigara içme oranının normal popülasyonun yarısı kadar olduğu ve sigara içilmesinin pemfigus için muhtemel bir koruyucu faktör olabileceği bildirilmiştir (189).

Sigaranın muhtemel koruyucu etkisini, keratinositlerde nikotinik asetilkolin reseptörleri ile etkileşim yoluyla hücre-hücre tutunmasını arttırmak, akantolizi durdurmak ve keratinositlerin göç yoluyla erozyonları epitelize etmek için uyarmak yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Sigara içilmesinin, pemfigusda lezyonların iyileşmesine ve hastalığın hafiflemesine yol açması olasıdır ancak sigara neden olduğu çeşitli hastalıklardan dolayı terapötik bir seçenek olarak düşünülemez.

Çalışmamızda sosyal içicilik dışında alkol kullananların oranı %6,15 olarak bulunmuştur. Tsankov ve ark. (37) bu oranı %2,7 ve Baican ve ark (181) ise %18,5 olarak bildirmişlerdir. Baican ve ark.nın (181) çalışmasında alkol kullanan tüm hastalar (sosyal içiciler dahil) incelenmiştir. Daha ileride de bahsedileceği üzere çalışmamızda hastalık seyri üzerine sigara ya da alkol kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.

Hastalar hastalık bulguları çıkmaya başladığı zamanda yaşadıkları yerlere göre incelendiğinde 49’u İstanbul’da olmak üzere 53 hastanın Marmara bölgesinde yaşamakta oldukları görülmüştür. Köken olarak incelendiklerinde ise 19 hastanın Marmara bölgesinden olduğu saptanmış olup bu sonucun, bölgemizin yoğun göç almasından kaynaklandığını düşünülmüştür.

Hastalar mesleklere göre incelendiğinde 24 hasta çalışmamakta olup diğer hastalar arasında en yaygın meslek grubunun işçilik olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda pemfigus hastalarının mesleksen özelliklerine dair herhangi bir veri saptanmasa da uluslararası literatüre bakılığında Tsankov ve ark. (37) hastalarında, en yaygın mesleğin işçilik (%45.9) olduğunu, yalnızca 3 hastanın (%4) çalışmadığını bildirmişlerdir. İşçilerde hastalığın

daha sık görülmesi açısından sonuçlarımız literatürle benzerlik göstermektedir. Bu sonuçların ağır iş koşulları, yüksek UV maruziyeti ve kimyasallar gibi çevresel koşullardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (11). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok geniş ve yakın tarihli bir çalışmada ise pemfigus hastalarında UV, yüksek sıcaklık ve hava kirliliği maruziyeti ile hastanede kalış süresinin uzunluğu arasında doğru orantılı bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (11). Artmış UV maruziyeti dışındaki olumsuz çevre koşullarının fiziksel ve psikojenik stres ya da başka yollarla da hastalığı tetikleyebildiği düşünülmekle birlikte, UV dışı çevresel faktörler çalışmamızda incelenememiştir.

Hastalarımızın 58'i PF tanısı ile takipli iken 7'si PE tanısı ile izlenmiştir. PF hastaları içinde PE görülme oranı %10,7 dir. Salmanpour ve ark. (28) çalışmalarında PE hastasına hiç rastlamamış olup, Tsankov ve ark. (37) 15 PF hastasının 2'sinin (%13,3) PE varyantı olduğunu bildirmişlerdir. Diğer çalışmaların çoğunda PE için sayı belirtilmemekte olup PF grubunun içinde değerlendirildikleri düşünülmüştür.

Hastalarımızda ortalama tanı süresi (fark edilen ilk lezyondan doğru tanıya kadar geçen süre) $1,72 \pm 2,81$ ay olarak hesaplanmıştır. 18 ay sonra tanı konulan bir hasta dışında tüm hastalarda tanı konulma süresinin 1 yılın altında olduğu tespit edilmiştir. Micali ve ark. (173) 84 pemfigus hastası ile yaptığı çalışmada ortalama tanı alma süresini 6 ay olarak bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada lezyonları hafif seyirli olduğu için 2 yıl sonra tanı konulabilen bir hasta dışındaki hastalarda ortalama tanı süresinin 1-6 ay (ortalama 3 ay) olduğu bildirilmiştir (178).

Hastalar eşlik eden hastalıklara göre incelendiğinde, tanı sırasında sekiz hastada hipertansiyon (%12,3), yedi hastada diyabetes mellitus (%10,7), üç hastada hipotiroidi (%4,6), iki hastada depresyon (%3) mevcut iken, 45 hastanın (%69,2) bilinen başka bir hastalığı olmadığı tespit edilmiştir. Yalnızca pemfigus ve eşlik eden komorbid hastalıkları inceleyen bir çalışmada, en sık olarak diyabetes mellitus (%18,3), sonrasında sırasıyla hipertansiyon, hipotiroidizm, solid organ tümörleri, kalp hastalığı ve astım tespit edilmiştir (190). Aynı çalışmada pemfigus hastalarında, diyabetes mellitus ve hipotiroidi için artmış risk saptanırken, hipertansiyon bu hastalarda sık olmakla birlikte sağlıklı kontrollere oranla prevalansı düşük olarak bulunmuştur. Buna karşın pemfigus hastalarında hipertansiyonun daha sık ve diyabetes mellitusun ise daha az görüldüğünü bildiren kontrollü bir çalışma da mevcuttur (191). Bizim çalışmamız bu sonuçlar açısından literatürle benzerlik göstermekle birlikte tanı sırasında komorbid hastalıklar açısından yapılacak daha detaylı bir sorgulama verileri geliştirecektir. Önceki çalışmalara bakıldığında, pemfiguslu hastalarda ve birinci derece yakınlarında

otoimmün hastalık prevalansında artış olduğu görülmektedir. Tiroid hastalığı literatürde pemfigusa en sık eşlik eden otoimmün hastalık (%13,4) olarak rapor edilmektedir (190). Bizim çalışmamızda ise hipotiroidi oranı %4,6 olarak bulunmuştur.

Hastalık başlangıçları hastaların farkettileri ilk lezyonlarının ortaya çıkma zamanına göre incelendiğinde, ilkbahar (27 hastada) en sık görülen mevsim olarak bulunmuştur (Tablo 13). Bunu yaz mevsimi (16 hasta) takip etmektedir. Hastalık başlangıçları ilkbahar + yaz (43 hastada) ve sonbahar + kış (22 hastada) olarak 2 farklı grupta değerlendirildiğinde, ilkbahar + yaz mevsimlerinde görülenler daha fazla olmakla birlikte aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,09$). Literatürde mevsimlerin pemfigus başlangıcı ve seyri üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların hiçbirisi PF'ye ait spesifik bir grup üzerinde yapılmamıştır (Tablo 13). Tsankov ve ark (37) 15 PF hastası içeren toplam 74 kişilik bir pemfiguslu hasta grubunda; ilkbahar + yaz mevsimlerini, Salmonpour ve ark. (28) ise 20 PF'li hasta içeren toplam 223 kişilik bir pemfiguslu hasta grubunda kış mevsimini en sık hastalık başlangıcı olan mevsimler olarak bulsalar da sonuçlarında istatistiksel bir veri bildirmemişlerdir. Robati ve ark. (9) ise sadece PV'li hastalardan oluşan 222 kişilik hasta grubunda, hastalık başlangıcının en sık yaz mevsiminde olduğunu bildirmekle beraber aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır.

UV'nin genetik olarak duyarlı bireylerde pemfigusu başlatabildiği ya da remisyonadaki pemfigus hastalarında aktivasyona neden olabildiği, hemen tüm pemfigus alt tiplerinde olduğu gibi PF'li hastalarda da bildirilmiştir (12-16). Konuyla ilgili bulunabilen tek deneysel çalışma ise hem PF'li ve PV'li hastalar, hem de sağlıklı kontrollerde UVB uygulaması yapılan ve hasta grupta klinik olarak bül oluşumu ve histopatolojik olarak akantolizin gösterildiği çalışmadır (17). Bu çalışmada aynı özelliklerdeki UVB uygulamasıyla sağlıklı kişilerin derilerinde klinik veya histopatolojik olarak herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Ülkemiz gibi ilkbahar + yaz mevsimlerinin oldukça sıcak ve güneşli geçtiği ülkelerde artmış UV maruziyetinin hastalığın başlamasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde bu konudaki çelişkili sonuçların nedeni, hasta gruplarının pemfigus alt tipleri açısından heterojen olması olabilir. Klinik pratiğimizde PF'li hastalar PV'ye göre hastalık seyri açısından UV maruziyetine ve mevsimsel değişikliklere daha duyarlı görünseler de, literatürde pemfigus alt tipleri açısından kıyaslayıcı bir çalışma mevcut değildir. Bu verilerin desteklenmesi için, farklı ülkelerden daha büyük hasta gruplarında çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastalığın belirli mevsimlerde artan UV maruziyeti ile tetiklenebileceğinin bilinmesi, non-

endemik PF görülen ülkelerde pemfigus açısından aile öyküsü pozitif olan bireylerin güneşe karşı korunması açısından uyarıcı olabilir.

Tablo 13. Pemfigus ile mevsimsel değişikliklerin ilişkisini araştıran literatür örneklerinin çalışmamızla kıyaslanması

Referans	Çalışma tarihi ve yeri	Pemfigus alt tipleri	En sık hastalık başlangıcı olan mevsim	En sık aktivasyon görülen mevsim
Bu çalışma	2018 Türkiye	65 PF	İlkbahar ve yaz (p=0,09)	İlkbahar ve yaz (p<0,05)
Tsankov ve ark.³⁷	2000 Bulgaristan	57 PV 15 PF 2 PH	İlkbahar ve yaz (istatistiksel bilgi yok)	Veri yok
Robati ve ark.⁹	2011 İran	222 PV	Yaz (p>0,05)	İlkbahar (p>0,05)
Salmonpour ve ark.²⁸	2004 İran	194 PV 20 PF 9 PV	Kış (istatistiksel bilgi yok)	Veri yok

Hastaların tümüne (65 hasta) tanı sonrası sistemik KS tedavisi başlanmış, 5 hastaya (%7,6) sistemik KS ile birlikte dapson (2 hasta), azatioprin (2 hasta) ve mikofenolat mofetil (1 hasta) tedavileri verilmiştir. Takiplerine devam eden hastalardan (54 hasta) ise 35 hastaya (%64,8) sistemik KS tedavisinin yanında, bir ya da daha fazla ek tedavi ilacına geçilmiştir. Bunlar sırasıyla azatioprin (27 hasta), mikofenolat mofetil (10 hasta), dapson (9 hasta), mikofenolat sodyum (4 hasta), rituksimab (3 hasta), IVIG (2 hasta), metotreksat (2 hasta) ve fotoferez (1 hasta) olarak tespit edilmişlerdir.

Micali ve ark.nın (173) çalışmasında 84 kişilik hasta grubunun %52,3'ünde sadece sistemik KS kullanılmış olduğu görülürken, %13'ünde metotreksat, %7,1'inde siklosporin tek başına; %29,7'sinde sistemik KS tedavisine ek olarak siklofosfamid, siklosporin, metotreksat gibi ilaçların adjuvan tedavi ajanları olarak kullanıldığı görülmüştür. Bu çalışmada hastaların %19'u takipten ayrılırken kalan hastaların %68'inde remisyona sağlandığı bildirilmiştir (173). Golusin ve ark. (177) ise çalışmalarında yine sistemik KS'leri ana tedavi rejimi olarak kullandıklarını bildirirken, hastaların %49'unda ek bir tedavi daha kullanmışlardır. Salmanpour

ve ark. (28) hastalarının %20,3'sinde sistemik KS'leri tek başına, %68,4'sinde sistemik KS'ye ek olarak tanıdan kısa bir süre sonra başlanan azatioprin tedavisini kullandıklarını ve %11,3'ünde de bu iki tedaviye ek olarak dapson kullandıklarını bildirmişlerdir. Çalışmada doz belirtilmemekle birlikte PF hastalarının genel olarak PV hastalarına göre daha düşük dozlarda sistemik KS kullandıkları bildirilmiştir (28).

Çalışmamızda 24 hastada (%37) tedaviye bağlı en az bir komplikasyon görülmüştür. Bunlar diyabetes mellitus (10 hasta), osteoporoz (9 hasta), hipertansiyon (7 hasta), katarakt (7 hasta), akut böbrek yetmezliği (1 hasta), pnömoni (1 hasta), apse (2 hasta), anemi (1 hasta), pansitopeni (1 hasta) ve methemoglobinemi (1 hasta) olarak tespit edilmiştir. Kulthanan ve ark. (182) çalışmalarında 20 yıllık sürede 60 hastada (%48,8) en az bir komplikasyon gördüklerini bildirmişlerdir. En sık yan etki olarak cushingoid görünüm (%55) bildirilmiştir. Aynı çalışmada steroid aknesi (%20), hiperglisemi (%18,3), enfeksiyon (%15), kilo alınması (%11,7), miyopati (%6,7), anoreksi (%3,3) ve anemi (%1,7) diğer yan etkiler olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda takiplerine devam eden 54 hasta incelendiğinde 39 hastada (%72,2) en az bir defa aktivasyon görüldüğü tespit edilmiştir. 39 hastada görülen toplam aktivasyon sayısı 109 olarak bulunmuştur. Literatürde pemfigus seyrindeki aktivasyonları inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Robati ve ark. (9) PV hastalarında 1. ve 2. aktivasyonları incelemiştir. Bu çalışmadan anlaşıldığı kadarıyla 39 hasta en az 2 defa, 122 hasta en az bir defa aktivasyon geçirmiştir (9). Çalışmada daha sonraki aktivasyonlara dair bir veri yoktur. Olszewska ve ark. (192) 133 hastalık çalışmasında tam remisyon ile tedavileri kesilen hastaların % 28'sinde 1. yıl içinde, % 9'unda ise 2. yıl içinde relaps görmüşlerdir. İlk 2 yıl içinde relaps görülmeyen hastalarda relapsın daha sonra sık görülmediğini bildirmişler ve tüm hastalarda relaps riskinin %44 olduğunu hesaplamışlardır. Svecova ve ark. (193) 20 yıllık periyotta tanı koyduğu 44 hastasıyla ilgili yaptığı çalışmada 5 yıllık ortalama takip süresinde 23 hastada (%52,3) hastada 1 ya da 2 aktivasyon, 13 hastada ise 3 ya da daha fazla aktivasyon tespit etmiştir. Kulthanan ve ark. (182) çalışmasında 124 pemfigus hastası arasında (98 PV hastası, 19 hastası ve 4 PE hastası), PV hastalarında %32,3 ve PF hastalarında ise %50 oranında aktivasyon gördüklerini bildirmişlerdir, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Daneshpazhooh ve ark. (194) 89 pemfiguslu hasta ile yaptıkları tedavi seyri ve immünolojik takip çalışmasında 38 hastada (%42,7) aktivasyon tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda aktivasyon görülen 39 hastada görülen toplam 109 aktivasyonun 66'sında (%60,5) herhangi bir neden belirlenemezken, geriye kalan 43 aktivasyonda (%39,4) sırasıyla

ÜSYE (16 aktivasyon), yanlış ilaç kullanımı (11 aktivasyon), stres (9 aktivasyon), oruç (3 aktivasyon), apse (2 aktivasyon), gastroenterit (1 aktivasyon) ve herpes virüs enfeksiyonu (1 aktivasyon) tetikleyici olarak tespit edilmiştir. Aktivasyonların takibi açısından literatürde bizim çalışmamıza en yakın bulunan çalışma Svecova ve ark.nın (193) çalışması olup, 44 hastasında gördüğü aktivasyonların %15,9'unda herhangi bir neden tespit edemezken, kalanlarda ise aktivasyon nedenleri olarak enfeksiyonlar (%36,4), KS dozunun hızlı düşürülmesi (%9,1), stres (%15,9) ve güneş ışığı maruziyeti (%4,5) olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda güneş ışığı maruziyeti aktivasyonları tetikleyen bir faktör olarak kayıt edilmemiştir. Çalışmanın sınırlılıklarından birisi olan retrospektif araştırma yöntemi nedeniyle UV kaynaklı aktivasyonları belirlemek mümkün olmamıştır. Bununla birlikte ülkemiz gibi özellikle yazların oldukça sıcak ve güneşli geçtiği bir ülkede güneşlenme, solaryum ya da fototerapi dışında da hastaların artmış UV'ye maruz kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle çalışmamızda mevsimler arasında değişkenlik gösteren sıcaklık ve UV oranları ile hastalık seyri arasındaki ilişki tespit edilmeye çalışılmıştır.

Takiplerine devam eden hastalardan (54 hasta), tedavi seyri sırasında hiç aktivasyon görülmeyen 15 hasta ve en az bir defa aktivasyon görülen 39 hasta; cinsiyet, tanı sırasındaki yaş, sigara kullanımı ve alkol alışkanlığı gibi kişisel özellikler ve tanıdan önceki ortalama şikayet süresine göre kıyaslandığında, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda incelenen kişisel özelliklerin ve tanıdaki gecikme süresinin hastalarımızda, PF seyrindeki aktivasyonlara anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda aktivasyonlar sırasında kullanılmakta olan sistemik KS dozu ortalama $8,65 \pm 10,55$ mg olarak hesaplanmış olup gruplara göre incelendiğinde en sık 4 mg/gün dozunda iken (22 aktivasyon) ve takiben sırasıyla ilaçsız iken (19 aktivasyon), 8 mg/gün dozunda iken (16 aktivasyon), 12 mg/gün dozunda iken (13 aktivasyon), 6 mg/gün dozunda iken (11 aktivasyon), 16 mg/gün dozunda iken (9 aktivasyon), 2 mg/gün dozunda iken (9 aktivasyon), 10 mg/gün dozunda iken (6 aktivasyon), 24 mg/gün dozunda iken (2 aktivasyon), 20 mg/gün dozunda iken (1 aktivasyon) ve 30 mg/gün dozunda iken (1 aktivasyon) aktivasyonların görüldüğü tespit edilmiştir. İlaçsız izlenen hastalarda ve fizyolojik dozda metilprednizolon kullanan hastalarda tüm aktivasyonların %37,6'sı görülmüştür.

Tedavi seyri sırasında adjuvan tedavi verilen hastaların 26'sının (%74,2) en az bir defa aktivasyon görülen hastalar olduğu ve 9'unun (%25,7) hiç aktivasyon görülmeyen hastalar olduğu tespit edilmiştir. Aktivasyon görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında adjuvan

tedavi alma açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.01$). Buna göre, aktivasyonlar hastalık kontrolünü zorlaştırmakta, yalnızca sistemik KS tedavisi bazı durumlarda yetmemekte ve adjuvan tedavi gereksinimi artmaktadır.

Çalışmamızda en sık aktivasyon görülen ay Mayıs ayı (15 aktivasyon), en sık aktivasyon görülen mevsim yaz mevsimi (31 aktivasyon) olarak tespit edilmiştir. Mevsimler arasında görülen aktivasyon sayısı farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 109 aktivasyonun 43'ünde (%39,4) enfeksiyon başta olmak üzere tetikleyici faktörler tespit edildiği için UV'nin aktivasyonlar üzerindeki gerçek etkisini belirleyebilmek amacıyla, geriye kalan ve herhangi bir nedenle ilişkilendirilemeyen 66 aktivasyon için aylar ve mevsimlerle ilgili istatistikler yeniden yapılmıştır. Bu aktivasyonlar arasında en sık görüldükleri ay yine Mayıs (10 aktivasyon), en sık görüldükleri mevsim ise ilkbahar (22 aktivasyon) olarak tespit edilmiştir. İlkbahar + yaz mevsimlerinde görülen ve herhangi bir tetikleyici neden belirlenemeyen aktivasyonların toplam sayısı 42 olup, diğer mevsimlerde görülen tetikleyici bir neden belirlenemeyen 24 aktivasyondan anlamlı oranda daha yüksek bulunmuşlardır ($p=0,027$).

Literatürde aktivasyonların mevsimsel değişikliklerle olan ilişkisini inceleyen tek çalışma Robati ve ark.na (9) aittir; çalışma yalnızca PV'li hastalardan oluşan 222 hastalık bir grup üzerinde yapılmıştır. Çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak 1. aktivasyonlar ve 2. aktivasyonlar kendi içlerinde incelenmişlerdir. Her iki aktivasyonun da en sık görüldüğü mevsim yaz olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada hastaların 2'den daha fazla aktivasyon geçirip geçirmediği ya da hangi mevsimlerde görüldüğüne dair veri yoktur. Klinik deneyimimize dayanarak PF'nin UV ile olan ilişkisinin daha güçlü olduğunu düşünmekle birlikte, literatürde farklı pemfigus tipleri için karşılaştırmalı çalışma bulunamamıştır. Görüşümüzü desteklemek için PF ve PV hastalarından oluşan büyük hasta grupları üzerinde çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı zamanda takipleri sırasında çok sayıda aktivasyon geçiren hastaların UV maruziyetine daha duyarlı olması da muhtemeldir.

Çalışmamızda 24 hastada, birden daha fazla sayıda olmak üzere toplam 30 hastada ELISA yöntemi ile anti-Dsg 1 otoantikoru düzeyi ölçümü yapılmıştır. Sadece tanı amaçlı ve yalnız bir defa bu ölçüm yapılan 6 hasta ve hastalık seyri sırasında yalnızca tek bir mevsim grubunda ölçümleri olan 2 hasta çıkarıldığında, geriye kalan 22 hastanın tedavi başladıktan sonra ölçülen anti-Dsg 1 değerleri incelendiğinde, en yüksek değerler en sık ilkbahar mevsiminde görülmüştür. İlkbahar + yaz mevsiminde ölçülen en yüksek değerlerin diğer mevsimlerin toplamından daha fazla olduğu görülmüş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

($p>0,05$). Hastalık seyri boyunca düzenli olarak anti-Dsg 1 ölçülen 11 hastada (en az 8 defa ölçüm yapılan) ilkbahar + yaz mevsimindeki ölçümlerin ortalaması ve sonbahar + kış mevsimlerindeki ölçümlerin ortalaması ile kıyaslandığında, altı hastada ilkbahar + yaz mevsimlerinde, 3 hastada ise sonbahar + kış mevsimlerinde ölçülen anti-Dsg 1 ortalaması yüksek bulunurken, 2 hastada mevsim grupları arasında anti-Dsg 1 ölçüm ortalamaları açısından sayısal bir fark bulunamamıştır. Hasta sayısının azlığı ve ölçümlerin hastalar arasında tarihsel olarak uyum göstermemesi nedeniyle ileri bir istatistiksel inceleme yapılamamıştır. Dsg otoantikörlerinin kliniğimizde ölçülebilmeye başladığı yıllardan sonra bu yöntem hastalarımızda, tanı ve takipte düzenli olarak kullanılmaya çalışılmıştır. Antikör düzeylerinin ölçümüyle düzenli takip edilmiş hasta sayısının henüz yeterli olmaması nedeniyle, anti-Dsg otoantikör düzeylerinin mevsimsel korelasyonunu incelemek için daha ileri ve prospektif planlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Literatür incelendiğinde relapslar sırasında anti-Dsg 1’de görülen anlamlı artışlar, hekim için aktivasyon habercisi olacağından tedavi takibi açısından anti-Dsg 1 daha iyi bir gösterge gibi görünmektedir (167). PF’de yalnızca anti-Dsg 1 otoantikörlerinin tespit edilebilmesi ve hastalık şiddeti ile korelasyonunun daha kuvvetli olduğunun bilinmesi nedeniyle, PF’de ölçülen otoantikör seviyelerinin UV ve mevsimsel değişikliklerden etkileniyor olması muhtemeldir. Literatürde Dsg otoantikörlerinin düzeyleri ile hastalık şiddetinin (klinik aktivite skorlarını kullanarak) korelasyonunu inceleyen çalışmalar olmakla birlikte (165-167), çalışmamıza benzer olarak anti-Dsg düzeylerini aylar ve /veya mevsimlere göre inceleyen başka bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızın sınırlılıkları, retrospektif çalışma düzeni nedeniyle 37 yıllık bir arşivin incelenmesi, PF’nin nadir bir hastalık olması sebebiyle hasta sayısının az olması ve çalışmamızın hedeflerinden birisi olan serolojik değerlendirmenin hastaların tümünde düzenli yapılamamış olmasıdır.

VIII. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Otuz yedi yıllık bir sürede tanı alan 65 PF hastasının incelendiği çalışmamız hem Türkiye hem de dünya literatüründe pemfigus hastalarının incelendiği en uzun süreli çalışma olmasının yanında, yalnızca non-endemik PF'li hastalardan oluşan büyük bir hasta grubunda demografik özellikleri inceleyen, tek merkezli, ilk ve tek çalışmadır.
2. Çalışmamız PF'li hastalarda hastalık başlangıcı ve aktivasyonları ile kişisel ve çevresel faktörlerin ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.
3. Kliniğimizde aynı tarihler arasında tanı almış PV'li hastaların sayısı 422 olup PF'ye oranı 6/1 dir. Bu oran literatürde non-endemik bölgelere ait PF/PV oranlarıyla uyumludur.
4. Kliniğimizde 1972-1979 yılları arasındaki pemfigus hastalarında PV/PF oranı 4,6 olup ilerleyen yıllarda PV'nin PF'ye göre daha fazla arttığı gözlenmiştir.
5. Çalışmamızın sonuçlarına göre kadınlarda hastalık başlangıç yaşı (43,63), erkeklere göre (47,8) 4,5 yıl daha küçük bulunmakla birlikte aralarındaki fark anlamlı değildir.
6. Her iki cinsiyette de hastalık başlangıcı en sık 4. ve 5. dekatta görülmüştür (30 hasta, %46,2) ve bu sonuç literatürdeki verileri desteklemektedir.
7. Hastalarımızın %26,1'inde sigara içme alışkanlığı olduğu görülmüştür. Literatürde sigara içilmesinin, pemfigusda lezyonların iyileşmesine ve hastalığın hafiflemesine yol açabildiği belirtilse de, sigara neden olduğu çeşitli hastalıklardan dolayı terapötik bir seçenek olarak düşünülemez.
8. Hastaların 53'ünün (%81,5) tanı sırasında Marmara bölgesinde yaşamakta olduğu görülmüştür.
9. Hastalık mesleklere göre değerlendirildiğinde, en sık işçiler arasında görülmektedir.
10. Çalışmamızdaki PE'li hastaların PF'li hastalar içindeki yüzdesi %10,7 dir.
11. Hastalarımızda ortalama tanı süresi $1,72 \pm 2,81$ ay olarak bulunmuştur. 18 ay sonra tanı konulan bir hasta dışında, tüm hastalarda tanı konulma süresi 1 yılın altındadır.
12. Tanı sırasında en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon ve diyabetes mellitus olup, normal popülasyonda da sık görülen hastalıklar olduğu için pemfigusla olan ilişkilerini araştırabilmek için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
13. Hastalık başlangıcı en sık ilkbahar mevsiminde görülmektedir, ilkbahar + yaz mevsimlerinden görülen hastalık başlangıcı sonbahar + kış mevsimlerinde görülenlere göre sayıca fazla olmakla birlikte aradaki fark klinik olarak anlamlı ama istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,09$).

14. Hastalarımızın ortalama takip süresi 5,61 yıl olup, kronik bir hastalık olmasının yanısıra hastaların tedavisiz kalmalarının mümkün olmadığı, doktor takibine ihtiyaç duyulan bir hastalık olduğunu göstermektedir.
15. Temel tedavi seçimi halen sistemik KS'lerdir.
16. Sistemik KS'lerin yan etkilerini en aza indirmek amacıyla, KS'leri daha düşük dozda kullanabilmek için çok sayıda hastada adjuvan tedavi gereksinimi olmaktadır. Takiplerine devam eden 54 hastamızın %64,8'inde tedavi seyrinde en az bir adjuvan tedavi başlandığı görülmüştür.
17. Adjuvan tedavilerin çok sayıda yan etkisi olabilir, sistemik steroidler gibi bu ilaçların da yan etki profillerinin iyi bilinmesi ve hastaların bu açıdan yakından takip edilmesi önemlidir.
18. Pemfigus tedavisine bağlı olarak hastaların 1/3'ünden fazlasında komplikasyonlar görülmüştür, en sık gördüğümüz komplikasyon diyabetes mellitustur.
19. Aktivasyonların yaklaşık üçte biri ilaçsız iken ya da metabolik dozda sistemik KS kullanmakta iken (4 mg/gün metilprednizolon) görülmektedir (%37,6).
20. Aktivasyonlarda en sık tetikleyici ÜSYE (%37,2) olarak tespit edilmiştir.
21. Yanlış ilaç kullanımı (%25,5) seyrek olmayan bir tetikleyicidir, oruç tutma ülkemize özel bir tetikleyici olarak tespit edilmiştir.
22. Tanı sırasındaki yaşın, aktivasyonlar açısından hastalığın seyrini etkilemediği görülmüştür.
23. Cinsiyetler arasında aktivasyon görülmesi açısından anlamlı fark yoktur.
24. Aktivasyon görülen hastalarla görülmeyen hastalar arasında sigara ve alkol kullanımı gibi kişisel alışkanlıklar açısından anlamlı bir fark yoktur.
25. Hastalığın geç tanı almasının aktivasyonlar üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.
26. Aktivasyon geçiren hastalarda adjuvan tedavi gereksiniminin, geçirmeyen hastalara göre fazla olduğu görülmüştür.
27. Spesifik bir tetikleyici olmadığı durumlarda, aktivasyonlar en sık ilbahar + yaz mevsimlerinde görülmüştür (p=0,027).
28. Anti-Dsg 1 düzeylerinin, PF aktivasyonlarında olduğu gibi, UV ve mevsimsel değişikliklerden etkilenmesi muhtemel olmakla birlikte, bu iddiayı desteklemek için çok sayıda hastada uzun takip sürelerinde düzenli aralıklarla yapılan ölçümlere ihtiyaç duyulmaktadır.
29. PF, PV'ye göre daha hafif seyirli bir hastalık olarak bilinmekle birlikte çalışmamızda da görüldüğü gibi sık aktivasyonlarla gidebilen, prognozu değişken bir hastalıktır.

30. Çalışmamızın sınırlılıkları, retrospektif çalışma düzeni nedeniyle 37 yıllık bir arşivin incelenmesi, PF'nin nadir bir hastalık olması sebebiyle hasta sayısının az olması ve çalışmamızın hedeflerinden birisi olan serolojik değerlendirmenin hastaların tümünde düzenli yapılamamış olmasıdır.
31. ELISA ile anti-Dsg 1 otoantikoru ölçümü hastalığın seyrinin takibinde hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği için önerilir.
32. Aile öyküsünde pemfigus olan hastalar güneşten korunmalıdır, mümkünse bu kişilerde fototerapiden kaçınılmalıdır.
33. PF'li hastalarda UV maruziyeti ile hastalıkta alevlenme olabileceği için, güneşten korunmalıdırlar. Bu hastalarda ilkbahar + yaz mevsimlerine geçişlerde, hastalık remisyonunda iken bile doz düşürme ya da ilacın kesilmesi kararı dikkatle verilmelidir.



IX. KAYNAKÇA

1. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). Clin Dermatol 2011;29:432-436.
2. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. J Dtsch Dermatol Ges 2011;9:844-856.
3. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. Dermatol Clin 2011;29:405-412 .
4. Zaraa I, Mokni M, Hsairi M, Boubaker S, Sellami M, Zitouni M, Makni S, Dhahri AB. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: similar prognosis? Int J Dermatol 2007;46:923-926.
5. Hertl M, Jedlickova H, Karpatis S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:405-414.
6. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol 2018 Feb 10. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
7. Wormser D, Chen DM, Brunetta PG, Sun D, Broder MS, Chang E, Reddy SR. Cumulative oral corticosteroid use increases risk of glucocorticoid-related adverse events in patients with newly diagnosed pemphigus. J Am Acad Dermatol 2017;77:379-381.
8. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Arch Dermatol Res 2018;310:95-106.
9. Robati RM, Saeedi M, Alirezayee P. Pemphigus vulgaris and season: are they really related or not? J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:1235-1236.
10. Kyriakis KP, Vareltzidis AG, Tosca AD. Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. Int J Dermatol 1995;34:181-185.
11. Ren Z, Hsu D, Brieva J, Silverberg JL. Association between climate, pollution and hospitalization for pemphigus in the USA. Clin Exp Dermatol 2018 Jun 1. doi: 10.1111/ced.13650.
12. Fryer EJ, Lebwohl M. Pemphigus vulgaris after initiation of psoralen and UVA therapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1994;30:651-653.

13. Muramatsu T, Iida T, Ko T, Shirai T. Pemphigus vulgaris exacerbated by exposure to sunlight. *J Dermatol* 1996;23:559-563.
14. Kano Y, Shimosegawa M, Mizukawa Y et al. Pemphigus foliaceus induced by exposure to sunlight. Report of a case and analysis of photochallenge-induced lesions. *Dermatology* 2000;201:132-138.
15. Igawa K, Matsunaga T, Nishioka K. Involvement of UV-irradiation in pemphigus foliaceus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:216-217.
16. Jacobs SE. Pemphigus erythematosus and ultraviolet light: a case report. *Arch Dermatol* 1965;91:139-141.
17. Reis VM, Toledo RP, Lopez A, Diaz LA, Martins JE. UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:571-576.
18. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991;67:869-877.
19. Abida O, Kallel-Sellami M, Joly P, Ben Ayed M, Zitouni M, Masmoudi A, et al. Anti-desmoglein 1 antibodies in healthy related and unrelated subjects and patients with pemphigus foliaceus in endemic and non-endemic areas from Tunisia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1073-1078.
20. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1043-1046.
21. Amagai M. Pemphigus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schafer JV, Bologna JL, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Vol. 1. Ch. 29. China: Elsevier Saunders. 2012;461-474.
22. King DF, Holubar K. History of pemphigus. *Clin Dermatol* 1983;1:6-12.
23. Cazenave, P. Pemphigus chronique, general forme rare do pemphigus foliace. *Ann Mal de la Peu* 1844;1:208-210.
24. Jordon RE. "An unusual type of pemphigus combining features of lupuserythematosus" by Senear and Usher, June 1926. Commentary: Pemphigus erythematosus, a unique member of the pemphigus group. *Arch Dermatol* 1982;118:723-742.
25. Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;117:505-510.

26. Jablonska S, Chorzelski TP, Beutner EH, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 1975;14:353-359.
27. Amagai M, Koch PJ, Nishikawa T, Stanley JR. Pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) is localized in the lower epidermis, the site of blister formation in patients. *J Invest Dermatol* 1996;106:351-355.
28. 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;45:103-105.
29. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 1995;104:302-305.
30. Culton DA, Qian Y, Li N, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus. *J Autoimmun* 2008;31:311-324.
31. Abreu-Velez AM, Hashimoto T, Bollag WB, et al. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:599-608.
32. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010;9:379-382.
33. Uzun S, Durdu M, Akman A, Günaşti S, Uslular C, Memisoglu HR, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-528.
34. Bozdağ K, Bilgin I. Epidemiology of pemphigus in the western region of Turkey: retrospective analysis of 87 patients. *Cutan Ocul Toxicol* 2012;31:280-285.
35. Kennedy M, Kim KH, Harten B, Brown J, Planck S, Meshul C, et al. Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2483-2491.
36. Lee HI, Worm M. Advances in the management of UVR associated skin cancers: autoimmune diseases and UV protection. *Br J Dermatol* 2009;161:96-98.
37. 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;39:104-108.
38. Kyriakis KP, Vareltzidis AG, Tosca AD. Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. *Int J Dermatol* 1995;34:181-185.

39. Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story. *Dermatology* 2014;229:310-315.
40. Tavakolpour S, Soori T, Noormohammadpour P, Balighi K, Mahmoudi H, Daneshpazhooh M. Rituximab administration in a patient with pemphigus vulgaris following reactivation of occult hepatitis B virus infection. *Dermatol Online J* 2017;23(6).
41. Marinho RT, Johnson NW, Fatela NM, Serejo FS, Gloria H, Raimundo MO, et al. Oropharyngeal pemphigus in a patient with chronic hepatitis C during interferon alpha-2a therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:869-887.
42. Leshem YA, Katzenelson V, Yosipovitch G, David M, Mimouni D. Autoimmune diseases in patients with pemphigus and their first-degree relatives. *Int J Dermatol* 2011;50:827-831.
43. Parameswaran A, Attwood K, Sato R, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol* 2015;172:729-738.
44. Chiu Y-W, Chen Y-D, Hua T-C, Wu C-H, Liu H-N, Chang Y-T Comorbid autoimmune diseases in patients with pemphigus: a nationwide case-control study in Taiwan. *Eur J Dermatol* 2017;27:375-381.
45. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Ulcerative colitis associated with pemphigus: a population-based large-scale study. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1360-1364.
46. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association between pemphigus and psoriasis: a population-based large-scale study. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:1174-1175.
47. Kong YC, Flynn JC. Opportunistic autoimmune disorders potentiated by immune-checkpoint inhibitors anti-CTLA-4 and anti-PD-1. *Front Immunol* 2014;5:206.
48. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 1995;9:136-141.
49. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol* 2015;135:1445-1447.
50. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Bipolar disorder associated with another autoimmune disease pemphigus: a population-based study. *Can J Psychiatry* 2018;63:474-480.

51. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association between schizophrenia and an autoimmune bullous skin disease pemphigus: a population-based large-scale study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;25:1-8.
52. Arbabi M, Ghodsi Z, Mahdanian A, Noormohammadi N, Shalileh K, Darvish F, et al. Mental health in patients with pemphigus: an issue to worth consideration. *Indian J Dermatol Medknow Publications* 2011;56:541-545.
53. Tabolli S, Mozzetta A, Antinone V, Alfani S, Cianchini G, Abeni D. The health impact of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus assessed using the medical outcomes study 36-item short form health survey questionnaire. *Br J Dermatol* 2008;158:1029-1034.
54. Tabolli S, Pagliarello C, Paradisi A, Cianchini G, Giannantoni P, Abeni D. Burden of disease during quiescent periods in patients with pemphigus. *Br J Dermatol* 2014;170:1087-1091.
55. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association between pemphigus and neurologic diseases. *JAMA Dermatol* 2018;154:281-285.
56. Wohl Y, Dreier J, Cohen AD. Pemphigus and osteoporosis: a case-control study. *Arch Dermatol* 2010;146:1126-1131.
57. Sinha AA. The Genetics of Pemphigus. *Dermatol Clin* 2011;29:381-391.
58. Gough SC, Simmonds MJ. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. *Curr Genom* 2007;8:453-465.
59. Khan SW, Iftikhar N, Ahmed TA, Bashir M. HLA-DR alleles in pakistani patients of pemphigus vulgaris. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015;25:233-236.
60. Yan L, Wang JM, Zeng K. Association between HLADRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2012;167:768-777.
61. Abida O, Zitouni M, Kallel-Sellami M, Mahfoudh N, Kammoun A, Ben Ayed M, et al. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody positive healthy subjects bear protective alleles. *Br J Dermatol* 2009;161:522-527.
62. Brochado MJ, Nascimento DF, Campos W, Deghaide NH, Donadi EA, Roselino AM. Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent Southeastern Brazilian region. *J Autoimmun* 2016;72:19-24.

63. Carcassi C, Cottoni F, Floris L, Vacca A, Mulargia M, Arras M et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in Sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens* 1996;48:662-667.
64. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, Lepage V, Busson M, Bastuji-Garin S, et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun* 2000;15:67-73.
65. Yamashina Y, Miyagawa S, Kawatsu T, Iida T, Higashimine I, Shirai T, Kaneshige T. Polymorphisms of HLA class II genes in Japanese patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens* 1998;52:74-77.
66. Sarig O, Bercovici S, Zoller L, Goldberg I, Indelman M, Nahum S, et al. Population specific association between a polymorphic variant in ST18, encoding a pro-apoptotic molecule, and pemphigus vulgaris. *J Investig Dermatol* 2012;132:1798-1805.
67. Vodo D, Sarig O, Geller S, Ben-Asher E, Olender T, Bochner R, et al. Identification of a functional risk variant for pemphigus vulgaris in the ST18 gene. *PLoS Genet* 12:e1006008.
68. Salviano-Silva A, Petzl-Erler ML, Boldt ABW. CD59 polymorphisms are associated with gene expression and different sexual susceptibility to pemphigus foliaceus. *Autoimmunity* 2017;50:377-385.
69. Dar SA, Akhter N, Haque S, Singh T, Mandal RK, Ramachandran VG, et al. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha -308G/A (rs1800629) polymorphism distribution in North India and its association with pemphigus: case-control study and meta-analysis. *Autoimmunity* 2016;49:179-187.
70. Javor J, Chmurova N, Parnicka Z, Ferencik S, Grosse-Wilde H, Buc M, Svecova D. TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms show a weak association with pemphigus vulgaris in the Slovak population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:65-68.
71. Pavoni DP, Cerqueira LB, Roxo VMMS, Petzl-Erler ML. Polymorphism of the promoter region and exon 1 of the CTLA4 gene in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Braz J Med Biol Res* 2006;39:1227-1232.
72. Ruocco V, Brenner S, Ruocco E. Pemphigus and diet: does a link exist? *Int J Dermatol* 2001;40:161-163.
73. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:256-266.
74. El-Komy MH, Samir N, Shaker OG. Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:859-863.

75. Zarei M, Javanbakht MH, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M, Eshraghian MR, et al. Evaluation of vitamin D status in newly diagnosed pemphigus vulgaris patients. *Iran J Public Health* 2014;43:1544-1549.
76. Javanbakht M, Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Eshraghian M, Zarei M, Chamari M. Serum selenium, zinc, and copper in early diagnosed patients with pemphigus vulgaris. *Iran J Public Health* 2012;41:105-109.
77. Yazdanpanah MJ, Ghayour-Mobarhan M, Taji A, Javidi Z, Pezeshkpoor F, Tavallaie S, et al. Serum zinc and copper status in Iranian patients with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2011;50:1343-1346.
78. Ambay A, Stratman E. Ionizing radiation-induced pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:251-252.
79. Liebman TN, Lieberman MR, Burris K. Pemphigus foliaceus exacerbated by radiation, in association with myasthenia gravis. *Dermatol Online J* 2016;16;22(3).
80. Orion E, Matz H, Wolf R. Pemphigus vulgaris induced by radiotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:508-509.
81. Jang HW, Chun SH, Lee JM, Jeon J, Hashimoto T, Kim IH. Radiotherapy-induced pemphigus vulgaris. *J Dermatol* 2014;41:851-852.
82. Thimon S, Machet L, Machet MC, Samimi M, Maruani A. Pemphigus induced by radiotherapy for breast cancer: clinical, immunological and histological features of one case with antidesmoglein immunostaining. *Eur J Dermatol* 2014;24:119-120.
83. Tavakolpour S, Mirsafaei HS, Delshad S. Management of pemphigus disease in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2017;77:e12601.
84. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Aghabagheri A, Mortazavizadeh SM, Barzegari M, et al. Pemphigus and pregnancy: a 23-year experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:534.
85. Tamir A, Ophir J, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress. *Dermatology* 1994;189:210.
86. Morell-Dubois S, Carpentier O, Cottencin O, Queyrel V, Hachulla E, Hatron PY, Delaporte E. Stressful life events and pemphigus. *Dermatology* 2008;216:104-108.
87. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008;7:209-213.
88. Brenner S, Tur E, Shapiro J, Ruocco V, D'Avino M, Ruocco E, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 2001;40:562-569.

89. Mehta JN, Martin AG. A case of pemphigus vulgaris improved by cigarette smoking. *Arch Dermatol* 2000;136:15-17.
90. Sullivan TP, Elgart GW, Kirsner RS. Pemphigus and smoking. *Int J Dermatol* 2002;41:528-530.
91. Valikhani M, Kavusi S, Chams-Davatchi C, Hallaji Z, Esmaili N, Ghandi N, et al. Impact of smoking on pemphigus. *Int J Dermatol* 2008;47:567-570.
92. Fellner MJ, Wininger J. Pemphigus erythematosus and heroin addiction. *Int J Dermatol* 1978;17:308-311.
93. Downie JB, Dicostanzo DP, Cohen SR. Pemphigus vegetans-Neumann variant associated with intranasal heroin abuse. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:872-875.
94. Bauza A, Del Pozo LJ, Saus C, Martin A. Pemphigus-like lesions induced by imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:60-62.
95. Brenner S, Bialy-Golan A, Crost N. Dipyrone in the induction of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:488-490.
96. Butt A, Burge SM. Pemphigus vulgaris induced by captopril. *Br J Dermatol* 1995;132:315-316.
97. Buzon E, Perez-Bernal AM, de la Pena F, Rios JJ, Camacho F. Pemphigus foliaceus associated with cilazapril. *Acta Derm Venereol* 1998;78:227.
98. Fujita H, Iguchi M, Watanabe R, Asahina A. Pemphigus foliaceus induced by bucillamine. *Eur J Dermatol* 2007;17:98-99.
99. Ghafarpour G, Jalali MH, Yaghmaei B, Mazloomi S, SoltaniArabshahi R. Chloroquine/hydroxychloroquine-induced pemphigus. *Int J Dermatol* 2006;45:1261-1263.
100. Goldberg I, Ingher A, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by rifampin and emotional stress. *Skinmed* 2004;3:294
101. Goldberg I, Sasson A, Gat A, Srebrnik A, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by glibenclamide and cilazapril. *Acta Dermatovenereol Croat* 2005;13:153-155.
102. Heymann AD, Chodick G, Kramer E, Green M, Shalev V. Pemphigus variant associated with penicillin use: a case-cohort study of 363 patients from Israel. *Arch Dermatol* 2007;143:704-707.
103. Kaplan RP, Potter TS, Fox JN. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:364-366.
104. Kim SC, Won JH, Ahn SK. Pemphigus foliaceus induced by nifedipine. *Acta Derm Venereol* 1993;73:210-211.

105. Lin R, Ladd DJ Jr, Powell DJ, Way BV. Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol* 2004;140:889-890.
106. Lo Schiavo A, Sangiuliano S, Puca RV, Brunetti G, Ruocco E, Cozzi R. Contact pemphigus: a side-effect of imiquimod therapy. *Int J Dermatol* 2008;47:765-767.
107. Orion E, Barzilay D, Brenner S. Pemphigus vulgaris induced by diazinon and sun exposure. *Dermatology* 2000;201:378-379.
108. Orion E, Gazit E, Brenner S. Pemphigus vulgaris possibly triggered by cilazapril. *Acta Derm Venereol* 2000;80:220
109. Parodi A, Cozzani E, Milesi G, Drosera M, Rebora A. Fosinopril as a possible pemphigus-inducing drug. *Dermatology* 2002;204:139-141.
110. Patterson CR, Davies MG. Carbamazepine-induced pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:98-99.
111. Patterson CR, Davies MG. Pemphigus foliaceus: an adverse reaction to lisinopril. *J Dermatol Treat* 2004;15:60-62.
112. Pellicano R, Iannantuono M, Lomuto M. Pemphigus erythematosus induced by ceftazidime. *Int J Dermatol* 1993;32:675-676.
113. Feldman RJ. Paradoxical worsening of pemphigus vulgaris following rituximab therapy. *Br J Dermatol* 2015;173:858-859.
114. Baykal C, Kılıç S, Küçüköğlu R. Paraneoplastic pemphigus seen in four patients with haematological malignancies formerly treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:50-52
115. Berkun Y, Mimouni D, Shoenfeld Y. Pemphigus following hepatitis B vaccination-coincidence or causality? *Autoimmunity* 2005;38:117-119.
116. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruocco E. Pemphigus induction by influenza vaccination. *Int J Dermatol* 2000;39:800.
117. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:411-415.
118. Bruckner N, Katz RA, Hood AF. Pemphigus foliaceus resembling eruptive seborrheic keratoses. *Arch Dermatol* 1980;116:815-816.
119. Kahana M, Trau H, Schewach-Millet M, et al. Pemphigus foliaceus presenting as multiple giant seborrheic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:299-300.
120. Steffen C, Thomas D. The men behind the eponym: Francis E. Senear, Barney Usher, and the Senear-Usher syndrome. *Am J Dermatopathol* 2003;25:432-436.

121. Kouskoukis CE, Ackerman AB. Vacuoles in the upper part of the epidermis as a clue to eventuation of superficial pemphigus and bullous impetigo. *Am J Dermatopathol* 1984;6:183-186.
122. Osteen FB, Wheeler CE Jr, Briggaman RA, et al. Pemphigus foliaceus. Early clinical appearance as dermatitis herpetiformis with eosinophilic spongiosis. *Arch Dermatol* 1976;112:1148-1152.
123. Harrist TJ, Mihm MC Jr. Cutaneous immunopathology. The diagnostic use of direct and indirect immunofluorescence techniques in diagnostic dermatopathology. *Hum Pathol* 1979;10:625-653.
124. Rodriguez J, Bystryk JC. Pemphigus foliaceus associated with absence of intercellular antigens in lower layers of epidermis. *Arch Dermatol* 1977;113:1696-1699.
125. Bhogal B, Wojnarowska F, Black MM, et al. The distribution of immunoglobulins and the C3 component of complement in multiple biopsies from the uninvolved and perilesional skin in pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 1986;11:49-53.
126. Chorzelski TP, Jablonska S, Blaszczyk M. Immunopathological investigations in the Senear-Usher syndrome (coexistence of pemphigus and lupus erythematosus). *Br J Dermatol* 1968;80:211-217.
127. Zagorodniuk I, Weltfriend S, Shtruminger L, Sprecher E, Kogan O, Pollack S, Bergman R. A comparison of anti-desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in the serodiagnosis of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2005;44:541-544.
128. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, et al. The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 2000;142:1135-1139.
129. Futei Y, Amagai M, Ishii K, et al. Predominant IgG4 subclass in autoantibodies of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Dermatol Sci* 2001;26:55-61.
130. Amagai M, Komai A, Hashimoto T, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;140:351-357.
131. Shirakata Y, Amagai M, Hanakawa Y, et al. Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 1998;110:76-78.

132. Ishii K, Amagai M, Hall RP, et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigenspecific enzymelinked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol.* 1997;159:2010-2017.
133. Uzun S. Pemfigusun güncel tedavisi ve yönetimi. *Turk J Dermatol* 2012;6:91-101
134. Martin LK, Werth V, Villanueva E, et al. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD006263
135. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol* 1990;29:363-367.
136. Daniel BS, Murrell DF, Joly P. Rituximab and its use in autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin* 2011;29:571-575.
137. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-552.
138. Reguiai Z, Tabary T, Maizières M, Bernard P. Rituximab treatment of severe pemphigus: Long-term results including immunologic follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:623-629.
139. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:622-628.
140. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004;151:1123-1132.
141. Mimouni D, Anhalt GJ. Pemphigus. *Dermatol Ther* 2002;15:362-368.
142. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006;142:1447-1454.
143. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, et al. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010;130:2041-2048.
144. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol* 2012;30:84-94.
145. Bystryń JC, Jiao D. IVIg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity* 2006;39:601-7.

146. Engineer L, Bhol KC, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulins in management of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1049-1057.
147. Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, et al. High-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in autoimmune skin blistering diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:186-195.
148. Gürcan HM, Jeph S, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:315-326.
149. 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.
150. Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1010-1024.
151. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988;124:1659-1663.
152. Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res* 2010;302:241-253.
153. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, et al. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2008;158:382-388.
154. Sethy PK, Khandpur S, Sharma VK. Randomized open comparative trial of examethasone-cyclophosphamide pulse and daily oral cyclophosphamide versus cyclophosphamide pulse and daily oral prednisolone in pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:476-482.
155. Sigal SH, Tomaszewski JE, Brooks JJ, et al. Carcinosarcoma of bladder following long-term cyclophosphamide therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:1049-1051.
156. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, et al. Multicenter randomized, doubleblind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008;144:25-32.
157. Quaresma MV, Bernardes Filho F, Hezel J, Peretti MC, Kac BK, Azulay-Abulafia L. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent. *An Bras Dermatol* 2015;90:51-54.

158. Smith TJ, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:1275-1276.
159. Tran KD, Wolverton JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. *Br J Dermatol.* 2013;169:916-921.
160. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, et al. Adjuvant triamcinolone acetonide injections in oro-pharyngeal pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1157-1165.
161. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt Jr LT: Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther* 2007;20:187-205.
162. Lehman JS, Khunger M, Lohse CM: Infection in autoimmune bullous diseases: a retrospective comparative study. *J Dermatol.* 2013;40:613-619.
163. Babuna G, Küçüköğlu R: Dermatolojide Steroid Kullanımı ve Koruyucu Hekimlik. *Türkiye Klinikleri J.Dermatol. Special Topics* 2010;3:133-139.
164. Weiss D, Ristl R, Griss J, Bangert C, Foedinger D, Stingl G, Brunner PM. Autoantibody levels and clinical disease severity in patients with pemphigus: comparison of aggregated anti-desmoglein ELISA values and indirect immunofluorescence titres. *Acta Derm Venereol* 2015;95:559-564
165. Bellon N, André C, Sbidian E, Ortonne N, Wolkenstein P, Chosidow O, Ingen-Housz-Oro S: The value of anti-desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay in the immunological follow-up of pemphigus. *Dermatology* 2014;229:256-262.
166. Anand V, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A: Utility of desmoglein ELISA in the clinical correlation and disease monitoring of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1377-1383.
167. Bracke S, Speeckaert R, Van Geel N, De Bacquer D, Lambert J: Evaluation of commercially available ELISA assays as a tool for monitoring and managing pemphigus patients: a prospective study. *Eur J Dermatol* 2013;23:33-39.
168. Nakahara T, Takagi A, Yamagami J, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ikeda S: High anti-desmoglein 3 antibody ELISA index and negative indirect immunofluorescence result in a patient with pemphigus vulgaris in remission: evaluation of the antibody profile by newly developed methods. *JAMA Dermatol* 2014;150:1327-1330.

169. Barnadas MA, Rubiales MV, Gich I, Gelpi C. Usefulness of specific anti-desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunoassay and indirect immunofluorescence in the evaluation of pemphigus activity. *Int J Dermatol* 2015;54:1261-1268.
170. Geller S, Gat A, Harel A, Mashiah J, Zeeli T, Eming R, Ishii N, Hertl M, Hashimoto T, Sprecher E. Childhood Pemphigus Foliaceus with Exclusive Immunoglobulin G Autoantibodies to Desmocollins. *Pediatr Dermatol* 2016;33:10-13.
171. Tateishi C, Tsuruta D, Nakanishi T, Uehara S, Kobayashi H, Ishii M, Hashimoto T. Antidesmocollin-1 antibody-positive, antidesmoglein antibody-negative pemphigus herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:8-10.
172. Kamiya K, Aoyama Y, Wakashima C, Kudo T, Nakajima K, Sano S, Ishii N, Teye K, Hashimoto T, Iwatsuki K, Tokura Y. Atypical pemphigus with immunoglobulin G autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. *J Dermatol* 2016;43:429-431.
173. 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.
174. 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;40:570-572.
175. 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.
176. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005;44:470-476.
177. Golušin Z, Poljački M, Jovanović M, Duran V, Stojanović S, Rajić N. Some epidemiological features of pemphigus chronicus in South Vojvodina: a 12-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2005;44:792-793.
178. V'lcikova-Laskoska MT, Laskoski DS, Kamberova S, Caca-Biljanovska N, Volckova N. Epidemiology of pemphigus in Macedonia: a 15-year retrospective study (1990–2004). *Int J Dermatol*. 2007;46:253-258.
179. Kumar KA. Incidence of pemphigus in Thrissur district, south India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:349-351.
180. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: A 2-year prospective study. *Br. J Dermatol* 2009;161:861-868.

181. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in northwestern Romania. *Int J Dermatol* 2010;49:768-774.
182. 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;29:161-168.
183. Zaraa I, Kerkeni N, Ishak F, Zribi H, El Euch D, Mokni M, et al. Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: an 11-year study and a review of the literature. *Int J Dermatol* 2011;50:939-944.
184. Kridin K, Zelber-Sagi S, Khamaisi M, Cohen AD, Bergman R. Remarkable differences in the epidemiology of pemphigus among two ethnic populations in the same geographic region. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:925-930.
185. Milinković M V, Janković S, Medenica L, Nikolić M, Reljić V, Popadić S, et al. Incidence of autoimmune bullous diseases in Serbia: a 20-year retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:995-1005.
186. Wohl Y, Brenner S. Pemphigus in Israel--an epidemiologic analysis of cases in search of risk factors. *Isr Med Assoc J* 2003;5:410-412.
187. Akarsu S, Özbağcıvan Ö, Dolaş N, Aktan Ş. Possible triggering factors and comorbidities in newly diagnosed autoimmune bullous diseases. *Turk J Med Sci* 2017;47:832-840.
188. Bakhshi M, Manifar S, Azizi N, Asayesh H, Mansouri P, Nasiri S, et al. Risk factors in patients with oral pemphigus vulgaris: a case-control study. *Gen Dent* 2016;64:10-13.
189. Lai O, Recke A, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Influence of cigarette smoking on pemphigus-a systematic review and pooled analysis of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 Feb 25.
190. Heelan K, Mahar AL, Walsh S, Shear NH. Pemphigus and associated comorbidities: a cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol* 2015;40:593-599.
191. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadis DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol* 2007;46:356-61.
192. Olszewska M. Risk of disease relapse after treatment discontinuation in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:84.

193. Svecova D. Pemphigus vulgaris: a clinical study of 44 cases over a 20-year period. *Int J Dermatol* 2015;54:1138-44.
194. Daneshpazhooh M, Zafarmand Sedigh V, Balighi K, Hosseini SH, Ramezani A, Kalantari MS, et al. Immunologic prediction of relapse in patients with pemphigus vulgaris (PV) in clinical remission. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1160-1165.



X. ÖZGEÇMİŞ**KİŞİSEL BİLGİLER**

Adı ve soyadı: Sıla Kılıç

Doğum Tarihi: 18.06.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni hali: Bekar

Telefon (Cep): 05331692606

E-mail: s_kilic@windowlive.com

TIPTA UZMANLIK ALANI

Deri ve Zührevi Hastalıklar

EĞİTİM BİLGİLERİ

2014-2018: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

2008-2013: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

2012-2013: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2007: İçel Anadolu Lisesi

YABANCI DİLLER:

İngilizce: Çok iyi

ÜYE OLDUĞU MESLEKİ DERNEK VE KURULUŞLAR

1. Türk Dermatoloji Derneği (2015- halen)
2. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği (2015- halen)
3. European Academy of Dermatology and Venereology (2015-halen)

KATILDIĞI ULUSAL KONGRELER

1. 22. Prof. Dr. A. Lutfü Tat Sempozyumu. Ankara, Türkiye (18-22 Kasım, 2015)
2. 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Antalya, Türkiye (19-23 Ekim, 2016)
3. 9. Dermatoloji&Dermatopatoloji Sempozyumu. Ankara, Türkiye (24-26 Şubat, 2017)
4. 10. Dermatoloji Kış Okulu. Antalya, Türkiye. (13-17 Aralık, 2017)
5. 12. Çukurova Dermatoloji Günleri. Adana, Türkiye (11-15 Nisan, 2018)
6. 7. Dermatoimmunoloji ve Alerji Güz Okulu. Bodrum, Türkiye (26-29 Eylül, 2018)

KATILDIĞI ULUSLARARASI TOPLANTI, KONGRE VE KURSLAR

1. Pemphix Investigator Meeting. Viyana, Avusturya (2-4 Nisan, 2015)
2. Hidradenitis Suppurativa (EADV fostering resident course) Dessau, Almanya (10-12 Şubat, 2016)
3. Chronic Wound Management And New Technologies : Role Of Dermatologist In The Multidisciplinary Approach (EADV fostering resident course) Brüksel, Belçika (1-3 Haziran, 2016)
4. 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Viyana, Avusturya (28 Eylül-2 Ekim, 2016)
5. Trichoscopy (EADV fostering resident course) Warsaw, Poland, (6-8 Nisan, 2017)
6. 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Cenevre, İsviçre (13-17 Eylül, 2017)
7. 14th Edition Euroderm Excellence Resident School, European Dermatology Forum. Nice, Fransa (21-24 Kasım, 2017)
8. 15th EADV Spring Symposium. Budva, Montenegro (3-6 Mayıs, 2018)
9. 27th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Paris, Fransa (12-16 Eylül, 2018)

KATILDIĞI ULUSLARARASI ARAŞTIRMA PROJELERİ

1. Küçüköğlü R (main investigator), Kılıç S (safety assessor), Sun GP (efficacy assessor). A randomized, double-blind, double-dummy, active-comparator, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of rituximab versus MMF in patients with pemphigus vulgaris. (protocol number:WA29330) (09.12.2015-halen)

POSTER BİLDİRİLERİ

1. Baykal C, Kılıç S. Pyogenic-granuloma like lesions and onychomadesis in three finger nails after plaster cast immobilization. 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Viyana, Avusturya (28 Eylül-2 Ekim, 2016)
2. Baykal C, Kılıç S. Büyükbabani N. Dört büyük B hücreli intravasküler lenfoma olgusunda deri bulgularının değerlendirilmesi. 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Antalya, Türkiye (19-23 Ekim, 2016)
3. Küçüköğlü R, Kılıç S. Enfektif Endokardit gelişen pemfigus vulgaris hastasında IVIG tedavisi. 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Antalya, Türkiye (19-23 Ekim, 2016)
4. Özkaya E, Kılıç S, Özkök Akbulut T, Mahmudov A. A case series of patients with Melkersson-Rosenthal syndrome: a rare entity to remember in the differential diagnosis of orofacial edema. 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Cenevre, İsviçre (13-17 Eylül, 2017)
5. Özkaya E, Kılıç S. Adverse cutaneous drug reactions to antiepileptic drugs: a 18-year experience of a tertiary referral dermatology clinic. 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Cenevre, İsviçre (13-17 Eylül, 2017)
6. Polat Ekinci A, Kılıç S. Babuna Kobaner G. Riga-fede disease in an infant with Down syndrome. 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Cenevre, İsviçre (13-17 Eylül, 2017)
7. Küçüköğlü R, Sun GP, Kılıç S. İki gebe hastada Lineer IgA hastalığı düşündürülen sıradışı pemfigus vulgaris lezyonları. 23. Prof. Dr. A. Lütü Tat Sempozyumu. Ankara, Türkiye (22-26 Kasım, 2017)
8. Baykal C, Kılıç S, Büyüköztürk Sarı Ş, Bağbudar S, Büyükbabani N. Linear lichen planus pigmentosus of the face: report of six cases. 27th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Paris, Fransa (12-16 Eylül, 2018)
9. Özkaya E, Kılıç S, Mahmudov A. Chronic urticaria associated with occult papillary thyroid carcinoma and improvement after total thyroidectomy: report of five cases and review of the literature. 27th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Paris, Fransa (12-16 Eylül, 2018)
10. Küçüköğlü R, Kılıç S, Sun GP. Treatment-resistant pemphigus vulgaris complicated with infective endocarditis of native aortic valve: report of two cases. 27th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Paris, Fransa (12-16 Eylül, 2018)

11. Küçüköğlu R, Sun GP, Kılıç S. Pemphigus vulgaris mimicking Linear IgA disease with an eosinophil predominance in two pregnant patients. 27th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Paris, Fransa (12-16 Eylül, 2018)
12. Amid Mahmudov, Sıla Kılıç, Can Baykal. Hidroksiüre tedavisi sırasında epitelyal prekanseröz lezyonlar ve kutane maligniteler gelişen altı hastanın değerlendirilmesi. 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Antalya, Türkiye (16-20 Ekim, 2018)
13. Özkaya E, Kılıç S, Mahmudov A. Kronik ürtiker ve tiroid karsinomu birlikteliği: Tiroid ultrasonografisi rutin tarama tetkikleri arasında yer almalı mı? 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Antalya, Türkiye (16-20 Ekim, 2018)

SÖZLÜ BİLDİRİLER

1. Küçüköğlu R, Polat Ekinci A, Kılıç S. Pemfigus vulgarisli hastaların tedavisinde başlangıç kortikosteroid dozunun hastalık seyrine olan etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. 22. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu. Ankara, Türkiye (18-22 Kasım, 2015)
2. Özkaya E, Kılıç S. High prevalence of allergic contact dermatitis from PEG and PG: a cross-sectional study from Turkey. 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Viyana, Avusturya (28 Eylül-2 Ekim, 2016)
3. Küçüköğlu R, Sun GP, Kılıç S. Pemphigoid associated neurological co-morbidities: 30 year experience of 173 cases in a tertiary referral center. 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Geneva, Switzerland 13- 17 September 2017
4. Küçüköğlu R, Yılmaz Z, Kılıç S, Mahmudov A. Rituximab ve/veya IVIG tedavisi alan hastalarda klinik ve serolojik yanıtların değerlendirilmesi. 23. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu. Ankara, Türkiye (22-26 Kasım, 2017)
5. Özkaya E, Kılıç S. Kırmızı dövme boyasına karşı gelişen gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunun intralezyonel kortikosteroidle tedavisi. 12. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana, Türkiye (11-15 Nisan, 2018)
6. Küçüköğlu R, Kılıç S. Evaluation of pemphigus foliaceus in a large series: special focus on seasonal variations in the course of disease. 27th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Paris, Fransa. (12-16 Eylül, 2018)
7. Küçüköğlu R, Kılıç S. 65 pemfigus foliaceuslu hastada mevsimsel değişikliklerin hastalık seyrine olan etkisi. 7. Dermatoimmunoloji ve Alerji Güz Okulu. Bodrum, Türkiye. (26-29 Eylül, 2018)

ULUSLARARASI YAYINLAR

1. Polat Ekinci A, Kılıç S, Baykal C. Pigment loss in patients with large congenital melanocytic nevi: various clinical presentations documented in a large series. *Pediatr Dermatol* 2016;33:307-310.
2. Baykal C, Erdem S, Kılıç S, Nalçacı M, Buyukbabani N. Epidermotropic skin involvement of splenic marginal zone B-cell lymphoma: a diagnostic challenge. *Journal of Cutaneous Pathology* 2017;44:312-314.
3. Kılıç S, Özkaya E, Baykal C, Vatansever S. Vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis: is it an emerging side effect of the drug? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:354-355.
4. Baykal C, Kılıç S, Küçüköğlu R. Paraneoplastic pemphigus seen in four patients with haematological malignancies formerly treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:50-52.
5. Baykal C, Kılıç S, Sezer S. Periungual pyogenic granuloma-like lesions following plaster cast immobilization: a case managed with symptomatic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16:74-75.
6. Özkaya E, Kılıç S. Polyethylene glycol as marker for nitrofurazone allergy: 20 years of experience from Turkey. *Contact Dermatitis* 2018;78:211-215.
7. Özkaya E, Kılıç S. Severe adverse cutaneous drug reactions to antiepileptic drugs: 18 years of experience in a tertiary referral dermatology clinic in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:268-270.
8. Polat Ekinci A, Kılıç S, Babuna Kobaner S. Early-onset and persistent traumatic granuloma of the tongue (Riga-Fede disease) associated with neonatal teeth and Down syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* Doi: 10.1111/jdv.15336 (accepted article)
9. Küçüköğlu R, Sun GP, Kılıç S. Polycyclic annular presentation of pemphigus vulgaris with an eosinophil predominance in two pregnant patients. *Derm Online Journal* (accepted article)
10. Küçüköğlu R, Kılıç S, Sun GP. Infective endocarditis in two patients with pemphigus vulgaris under multiagent immunosuppressive drug therapy: a rare entity to remember in the differential diagnosis of fever of unknown origin. *Derm therapy* (accepted article)

ALDIĞI ÖDÜLLER

1. En iyi olgu posterı dalında birincilik ödülü “Baykal C, Kılıç S. Büyükbabani N. Dört büyük B hücreli intravasküler lenfoma olgusunda deri bulgularının değerlendirilmesi.” 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Antalya, Türkiye (19-23 Ekim, 2016)
2. Best presentation award “Atrophic scar due to high potencial topical corticosteroids” Chronic Wound Management And New Technologies : Role Of Dermatologist In The Multidisciplinary Approach (EADV fostering resident course) Brüksel, Belçika (1-3 Haziran, 2016)
3. En iyi olgu sunumu ödülü “Yünsü saç nevüs sendromu” Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği Aylık Dermatoloji Toplantısı (23 Şubat 2017)
4. Best presentation award “Wooly hair nevus syndrome” Trichoscopy (EADV fostering resident course) Warsaw, Poland, (6-8 Nisan, 2017)
5. En iyi olgu sunumu ödülü “Down sendromlu infatta Riga-Fede hastalığı” Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği Aylık Dermatoloji Toplantısı (30 Kasım, 2017)

DEVAM ETMEKTE OLAN ÇALIŞMALAR

1. Küçükoğlu R, Kılıç S. Atypical pemphigus vulgaris without detectable serum autoantibodies against desmogleins: a series of 10 patients with a challenging course of disease.
2. Özkaya E, Kılıç S. Patch testing with the fragrance markers of the European baseline series, the 26 EU-labelled fragrance allergens, and additional essential oils: a 23-year experience from Turkey.
3. Özkaya E, Kılıç S, Özkök Akbulut T, Büyükbabani N. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 35 patients showing treatment outcomes, and indicating lingua plicata rather than orofacial swelling as the initial sign.
4. Baykal C, Kılıç S, Yazganoğlu D, Büyükbabani N. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective study of 56 patients and the review of the literature.
5. Özkaya E, Babuna Kobaner G, Kılıç S. 1995-2018 yılları arasında kliniğimizde kloro metilizotiazolinon/ metilizotiazolinona bağlı görülen alerjik kontakt dermatit olgularının değerlendirilmesi.

XI. EKLER



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1206

Tarih : 20.10.2016

Konu : Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU hk,

Sayın Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

İlgi: Deri ve Zührevi Hast. Anabilim Dalının 11/10/2016 gün ve 363903 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıp Uzmanlık Öğrencisi Dr. Sıla KILIÇ' ın yürüteceği 2016/1170 dosya numaralı "Pemfigus foliaceus'lu hastalarda klinik ve/veya serolojik aktivasyona neden olan faktörler ve tedavi sürecine etkileri" başlıklı çalışma kurulumuzun 17/10/2016 tarih ve 17 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Ek: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu