

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

PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLER:
RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMA



(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gizem Pınar SUN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

İSTANBUL-2020

ÖNSÖZ

Rehberliği, yapıcı önerileri ve desteği ile tezimin ortaya çıkmasına olanak veren, uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan ve her alanda bana yol gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp, daha iyi bir hekim ve bilim insanı olmama olanak veren, kendimi her alanda geliştirmem için sadece yardımcı olmakla kalmayıp teşvik eden, öğrencileri olmaktan gurur ve şükran duyduğum saygıdeğer hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE, Prof. Dr. Esen ÖZKAYA, Doç. Dr. K. Didem YAZGANOĞLU, Doç. Dr. Algün Polat EKİNCİ ve emekli öğretim üyesi değerli hocam Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN'a,

Tezimin istatistiksel analizleri konusunda bana sabırla, tüm aşamalarda yardımcı olan Prof. Dr. Rian DİŞÇİ'ye,

Birlikte çalışma şansına eriştiğim Uzm. Dr. Goncagül BABUNA KOBANER, tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve personellere,

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim aileme teşekkürü borç bilirim.

Gizem Pınar Sun

2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ.....	VII
I-ÖZET.....	1
II-ABSTRACT.....	3
III-GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
IV-GENEL BİLGİLER.....	6
A-GİRİŞ.....	6
B-EPİDEMİYOLOJİ.....	6
C-ETYOLOJİ.....	7
D-PATOGENEZ.....	10
E-KLİNİK.....	11
F-TANI.....	13
G-AYIRICI TANI.....	14
H-TEDAVİ.....	15
İ-PROGNOZ VE MORTALİTE.....	22
V-GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
A-HASTA SEÇİMİ.....	23
B-ÇALIŞMA PLANI.....	23
C-TANIMLAR.....	24
D-İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	27
VI-BULGULAR.....	28
A-GENEL BİLGİLER.....	28
B-HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	31
C-PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	51
VII-TARTIŞMA.....	71
A-GENEL BİLGİLER.....	71
B-TEDAVİYE YANIT.....	76
VIII-SONUÇLAR.....	83

IX-KAYNAKLAR.....	88
X-ÖZGEÇMİŞ.....	99
XI-EKLER	102



TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması
- Tablo 2.** Pemfigus tedavi kılavuzu (British Association of Dermatology, 2017)
- Tablo 3.** Pemfigus Hastalık Şiddeti Modifiye Skalası, Bölüm A) Tutulum bölgeleri
- Tablo 4.** Pemfigus Hastalık Şiddeti Modifiye Skalası, Bölüm B) Başlangıç tedavisi
- Tablo 5.** Pemfigus Hastalık Şiddeti Modifiye Skalası, puanlama
- Tablo 6.** Pemfigus olgularının alt gruplara göre dağılımı
- Tablo 7.** Çalışmaya dahil edilen olguların hastalık alt tipine göre dağılımı
- Tablo 8.** Pemfigus vulgaris olgularında tanı anındaki yaşın cinsiyete göre dağılımı
- Tablo 9.** Pemfigus vulgaris hastalarının kişisel alışkanlıkları
- Tablo 10.** Pemfigus vulgaris hastalarında başvuru anında eşlik eden komorbiditeler
- Tablo 11.** Çalışma grubunda görülen malignite türleri
- Tablo 12.** Pemfigus vulgaris hastalarının tutulum yerine göre klinik tipleri
- Tablo 13.** Pemfigus vulgaris hastalarında ilk başvuruda etkilenen anatomik bölgeler
- Tablo 14.** Pemfigus vulgaris olgularında başvuru anındaki hastalık şiddeti
- Tablo 15.** Pemfigus vulgaris olgularında direkt immünfloresan incelemede epidermiste interselüler boyanma paterni
- Tablo 16.** Pemfigus vulgaris olgularında tanı anında ve remisyonda bakılan indirekt immünfloresan inceleme sonuçları
- Tablo 17.** Pemfigus vulgaris olgularında anti-desmoglein 1 IgG ve anti-desmoglein 3 IgG pozitifliği
- Tablo 18.** Pemfigus vulgaris olgularında tanı anı ve remisyon dönemlerinde ortalama anti-desmoglein 1 IgG ve anti-desmoglein 3 IgG düzeyleri
- Tablo 19.** Pemfigus vulgaris olgularının yatış sayılarına göre dağılımı
- Tablo 20.** Pemfigus vulgaris olgularının başlangıç tedavisine göre dağılımı
- Tablo 21.** Pemfigus vulgaris olgularında tedavi seyri boyunca kortikosteroid ve adjuvan tedavi kullanım durumu
- Tablo 22.** Pemfigus vulgaris olgularında takip boyunca kullanılan tedaviler
- Tablo 23.** Pemfigus vulgaris olgularında tedavi süresince kortikosteroidle bağlı karşılaşılan basit ve ciddi yan etki varlığı
- Tablo 24.** Pemfigus vulgaris olgularında tedavi seyri sırasında kortikosteroidle bağlı ortaya çıkan yan etkiler
- Tablo 25.** Pemfigus vulgaris olgularında azatioprine bağlı gelişen yan etkiler

Tablo 26. Pemfigus vulgaris olgularında azatioprin tedavisini sonlandırma nedenleri

Tablo 27. Pemfigus vulgaris olgularında mikofenolat mofetil veya mikofenolik aside bağlı gelişen yan etkiler

Tablo 28. Pemfigus vulgaris olgularında mikofenolat mofetil/mikofenolik asit tedavisini sonlandırma nedenleri

Tablo 29. Pemfigus vulgaris olgularında dapson tedavisini sonlandırma nedenleri

Tablo 30. Pemfigus vulgaris olgularında metotreksat tedavisini sonlandırma nedenleri

Tablo 31. Pemfigus vulgaris olgularında başlangıç remisyonu

Tablo 32. Pemfigus vulgaris olgularının takipte görülen ortalama relaps sayıları

Tablo 33. Pemfigus vulgaris olgularının ilk beş yılda görülen ortalama relaps sayıları

Tablo 34. Pemfigus vulgaris olgularında tedaviye yanıt

Tablo 35. Pemfigus vulgaris olgularında sağkalım

Tablo 36. Pemfigus vulgaris olgularının ölüm nedenlerine göre dağılımı

Tablo 37. Vefat eden pemfigus vulgaris olgularının ölüm sırasındaki tedaviye yanıtları

Tablo 38. Vefat eden pemfigus vulgaris olgularının demografik ve klinik özelliklerinin özeti

Tablo 39. Vefat eden pemfigus vulgaris olgularının demografik ve klinik özellikleri

Tablo 40. Vefat eden pemfigus vulgaris olgularının ölüm sırasındaki klinik özellikleri

Tablo 41. Pemfigus vulgaris olgularında relapsı etkileyen faktörler

Tablo 42. Pemfigus vulgaris olgularında tedavisiz tam remisyona oranları

Tablo 43. Pemfigus vulgaris olgularının demografik özelliklere göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 44. Pemfigus vulgaris olgularının başvuru anındaki komorbidite varlığına göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 45. Pemfigus vulgaris olgularının komorbidite varlığına göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 46. Pemfigus vulgaris olgularının tutulum yerine göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 47. Pemfigus vulgaris olgularının tanı anındaki hastalık şiddetine göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 48. Pemfigus vulgaris olgularının başvuru anı ve başlangıç remisyonundaki indirekt immünfloresan inceleme sonuçlarına göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 49. Pemfigus vulgaris olgularının tanı anı ve başlangıç remisyonundaki anti-desmoglein 1 IgG sonuçlarına göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 50. Pemfigus vulgaris olgularının tanı anı ve başlangıç remisyonundaki anti-desmoglein 3 IgG sonuçlarına göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 51. Pemfigus vulgaris olgularının eritrosit sedimentasyon hızına göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 52. Pemfigus vulgaris olgularının başlangıç tedavisinde adjuvan kullanımı ve başlangıç kortikosteroid dozuna göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 53. Pemfigus vulgaris olgularının kortikosteroide bağılı meydana gelen yan etkilere göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 54. Pemfigus vulgaris olgularının kortikosteroide bağılı gelişen seçili yan etkilerin varlığına göre ortalama hastalık süreleri

Tablo 55. Pemfigus vulgaris olgularında hastalık süresini etkileyen faktörler

Tablo 56. Literatürdeki çeşitli pemfigus vulgaris olgu serilerine ait başlangıç yaşı ortalaması ve cinsiyet oranı

Tablo 57. Literatürdeki pemfigus vulgaris ile ilgili prognoz çalışmaları



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Pemfigus vulgaris olgularının cinsiyete göre dağılımı

Şekil 2. Pemfigus vulgaris olgularının takip süresine göre dağılımı

Şekil 3. Pemfigus vulgaris olgularının cinsiyete göre tanı anındaki hastalık şiddeti dağılımı

Şekil 4. Pemfigus vulgaris olgularının genel sağkalım eğrisi

Şekil 5. Pemfigus vulgaris olgularının hastalık süresi eğrisi

Şekil 6. Pemfigus vulgaris olgularının diabetes mellitus varlığına göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 7. Pemfigus vulgaris olgularının hiperlipidemi varlığına göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 8. Pemfigus vulgaris olgularının mukozal tutulum varlığına göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 9. Pemfigus vulgaris olgularının genital tutulum varlığına göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 10. Pemfigus vulgaris olgularının başvuru anındaki indirekt immünfloresan inceleme (IIF) sonuçlarına göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 11. Pemfigus vulgaris olgularının başlangıç remisyonundaki indirekt immünfloresan inceleme (IIF) sonuçlarına göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 12. Pemfigus vulgaris olgularının başlangıç remisyonundaki anti-desmoglein 3 IgG (Dsg 3) düzeyine göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 13. Pemfigus vulgaris olgularının tedavi yan etkisi olarak gelişen hipertansiyon (HT) varlığına göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 14. Pemfigus vulgaris olgularının tedavi yan etkisi olarak gelişen diabetes mellitus (DM) varlığına göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 15. Pemfigus vulgaris olgularının tedavi yan etkisi olarak gelişen hiperlipidemi varlığına göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 16. Pemfigus vulgaris olgularının tedavi yan etkisi olarak gelişen katarakt varlığına göre hastalık süresi eğrisi

Şekil 17. Pemfigus vulgaris olgularının diabetes mellitus (DM) varlığına göre hastalık süresi eğrisi (çok değişkenli analiz)

Şekil 18. Pemfigus vulgaris olgularının hiperlipidemi varlığına göre hastalık süresi eğrisi (çok değişkenli analiz)

Şekil 19. Pemfigus vulgaris olgularının başlangıç remisyonundaki anti-desmoglein 3 IgG (Dsg 3) düzeyine göre hastalık süresi eğrisi (çok değişkenli analiz)

KISALTMA LİSTESİ

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir:

ABSIS: Otoimmün b  ll  hastalık şiddet skoru

AH: Aktif hastalık

AZA: Azatioprin

BAD: İngiliz Dermatoloji Derneği

BR: Başlangıç remisyonu

CS: Kortikosteroid

CyA: Siklosporin A

CYC: Siklofosfamid

DIF: Direkt immünfloresan

DM: Diabetes mellitus

Dsg 1: Anti Desmoglein 1 Ig G

Dsg 3: Anti Desmoglein 3 Ig G

EADV/EDF: Avrupa Dermatoloji ve Venereoloji Derneği/Avrupa Dermatoloji Forumu

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

G S: Gastrointestinal sistem

HR: Hazard oranı

HT: Hipertansiyon

IBDCG: Uluslararası Büllü Hastalıklar Konsensus Grubu

IIF: İndirekt immünfloresan

IVIG: İntravenöz immünglobulin

K/E: Kadın/erkek oranı

KAH: Koroner arter hastalığı

MMF: Mikofenolat mofetil

MU: Mann Whitney U testi

MT: Minimal tedavili tam remisyon

MTX: Metotreksat

PDAI: Pemfigus hastalık aktivite indeksi

PF: Pemfigus foliaceus

PNP: Paraneoplastik pemfigus

PV: Pemfigus vulgaris

Pveg: Pemfigus vejetans

RTX: Rituksimab

SD: Standart sapma

SE: Standart hata

TR: Tedavisiz tam remisyon

TPMT: Tiopürin metiltransferaz

YE: Yan etki



I.ÖZET

PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMA

Amaç: 1979-2014 yılları arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Büllü Hastalıklar Polikliniği'nde pemfigus vulgaris (PV) tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile verilen tedavi, tedaviye yanıt ve tedavi altında gözlenen yan etkilerin incelemesi ve bu verilerin prognoz ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar polikliniğinde takipli ve dosyası bulunan, 1979-2014 yılları arasında klinik, histopatolojik ve immünolojik tetkikler sonucu PV tanısı almış 426 olgudan çalışma kriterlerini karşılayan 184 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik, laboratuvar ve klinik özellikler incelendi. Prognostik faktörlerin incelenmesi amacıyla; olgular relaps oranına ve tedavinin başlangıcından kesilmesine kadar geçen süreye (hastalık süresi) göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 184 PV olgusu dahil edildi. Çalışma grubunun yaş ortalaması 42,9, kadın/erkek oranı 1,8 bulundu. Çalışma grubunun %98,9'u başlangıç remisyonuna ulaştı. Olguların %16,9'unda başlangıç remisyonuna girdikten sonra hiç relaps gerçekleşmedi; %83,2'sinde ise en az bir kez relaps gerçekleşti. Ortalama başlangıç remisyonuna ulaşma süresi 16 ay; başlangıç remisyonunda kalma süresi ise ortalama 20,5 ay bulundu. Son vizitte olguların %13'ü aktif hastalık, %4,3'ü kısmi remisyon, %32,6'sı minimal tedavili tam remisyon, %11,4'ü tedavisiz tam remisyon, %38,6'sı ise şifa halindeydi. Relaps gerçekleşmesine etkili faktörler incelendiğinde tek değişkenli analiz sonucu şiddetli hastalık ile başvurmak ($p=0,05$) ve remisyonunda bakılan anti-desmoglein 3 IgG (Dsg 3) düzeyinin 20 U/ml'den yüksek olması ($p=0,026$) relaps riskini artıran faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde hem şiddetli hastalık ($p=0,027$) hem de remisyonunda Dsg 3 yüksekliği ($p=0,022$) relapsa anlamlı olarak etkili bulundu. Çalışma grubunun ortalama hastalık süresi 164,9 ay saptandı. En az altı ay süren tedavisiz tam remisyon oranı birinci yılın sonunda %1,7, beşinci yılın sonunda %25,6, 10. yılın sonunda %49,2, 20. yılın sonunda ise %79,5 saptandı. Genital tutulum ($p=0,047$), diabetes mellitus (DM) varlığı ($p=0,008$), hiperlipidemi varlığı ($p=0,001$), adjuvan tedavi kullanımı ($p=0,048$), remisyonunda indirekt immünfloresan inceleme (IIF) pozitifliği ($p=0,012$) ve

remisyonda ölçülen Dsg 3 düzeyinin 20 U/ml'in üzerinde olması ($p<0,001$) tek değişkenli analizde hastalık süresini uzatan faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde DM varlığı ($p=0,008$), hiperlipidemi varlığı ($p=0,044$) ve remisyondaki Dsg 3 yüksekliği ($p=0,05$) hastalık süresini etkileyen bağımsız değişkenler olarak saptandı.

Tartışma: Çalışmamız sonucunda DM ve hiperlipidemi varlığı ile remisyonda ölçülen Dsg 3 düzeyinin 20 U/ml'den yüksek olması, hastalık süresini uzatan bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. Ayrıca şiddetli hastalık ile başvurmak ve remisyonda ölçülen Dsg 3 düzeyinin 20 U/ml'den yüksek olması relaps riskini artıran bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır. Bu bulgular, literatürde bildirilen diğer prognoz çalışmaları ile uyumludur. Ancak, pemfigusta DM veya hiperlipidemi varlığı ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki henüz bildirilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Pemfigus vulgaris, pemfigus vejetans, prognostik faktörler, tedaviye yanıt, relaps, remisyon

II. ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS IN PEMPHIGUS VULGARIS PATIENTS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Objective: We aimed to identify the prognostic factors affecting the clinical course of PV in addition to describing the demographic, laboratory and clinical features of pemphigus vulgaris (PV) patients that has been treated in Istanbul School of Medicine, Bullous Diseases Clinic, within the years of 1979 and 2014.

Materials and Methods: We retrospectively examined the medical files of 426 patients diagnosed with PV with typical clinical features, histopathological and immunological investigations between the years of 1979 and 2014. A total of 184 PV patients that satisfied the inclusion criteria were included in the study. Demographic, laboratory and clinical features as well as treatment history, response to treatment and adverse effect profile were investigated. In order to assess the prognostic factors, patients were compared according to relapse rates and time to cessation of treatment (disease duration).

Results: A hundred and eighty-four patients diagnosed with PV were included in the study. Mean age was found to be 42,9 in the study group. Female to male ratio was 1,8. Initial remission was achieved in 98,9% of the cases. In 16,9% of the cases initial remission was permanent; in 83,2% of the cases, at least one relapse took place. Mean time to initial remission was 16 months, whereas mean duration of initial remission was found to be 20,5 months. In the final consultation, in 13% of the patients, the disease was still active, 4,3% of the patients were in partial remission, 32,6% of the patients were in complete remission on therapy, 11,4% of the patients were in complete remission on therapy and 38,6% of the patients were in a long term remission with at least two years. Severe disease and anti-desmoglein 3 IgG (Dsg 3) levels higher than 20 U/ml on initial remission was found to be significantly affecting the relapse rate both on univariate ($p=0,05$ and $p=0,026$ respectively) and multivariate analyses ($p=0,027$ and $p=0,022$ respectively). Mean disease duration of the population was 164,9 months. Rate of achieving complete remission off treatment was 1,7% on first year, 25,6% on the fifth year, 49,2% on 10th year and 79,2% by the end of the 20th year. Genital involvement ($p=0,047$), diabetes mellitus (DM) presence ($p=0,008$), hyperlipidemia presence ($p=0,001$), use of adjuvant

treatment (0,048), positive indirect immunofluorescence (IIF) investigation on remission ($p=0,012$) and Dsg 3 levels above 20 U/ml on initial remission ($p<0,001$) were found to be significantly associated with longer disease duration. However, on multivariate analysis, only DM presence ($p=0,008$), hyperlipidemia presence ($p=0,044$) and Dsg 3 elevation on remission ($p=0,05$) was significantly associated with diseases duration.

Discussion: Dsg 3 levels above 20 U/ml on remission, DM and hyperlipidemia presence were found to be significantly affecting the disease duration in our study. In addition, severe disease at the time of diagnosis and Dsg 3 levels above 20 U/ml on remission was found to be significantly associated with relapse. These findings are in line with previous reports on the subject. However, the relationship between the presence of DM or hyperlipidemia and response to treatment has not been defined before.

Keywords: Pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans, prognostic factors, treatment response, relapse, remission

III. GİRİŞ VE AMAÇ

Pemfigus grubu hastalıklar, desmozomlara karşı otoantikör gelişmesiyle deri ve mukozalarda ayrışmanın meydana geldiği otoimmün büllü hastalıklardır. Pemfigus vulgaris bu grubun en sık görülen üyesi olarak %70'ini oluşturmaktadır. Kronik seyirli olması ve uzun süreli immünsupresif tedavi gerektirmesi nedeniyle pemfigus vulgaris yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir (1,2).

Pemfigus vulgarise ait prognoz, tedavideki gelişmeler sayesinde yıllar içinde belirgin bir değişim göstermiştir (3). Hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt, hastadan hastaya önemli ölçüde değişiklik göstermekle birlikte bununla ilişkili faktörler tamamıyla aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda, 1979-2014 yılları arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Büllü Hastalıklar Polikliniği'nde pemfigus vulgaris tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile eşlik eden komorbiditelerinin tanımlanması; verilen tedavi, tedaviye yanıt ve tedavi altında gözlenen yan etkilerin incelemesi ve bu verilerin prognoz ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, şimdiye kadar Türkiye'den en geniş seri ile Türk popülasyonunda pemfigus vulgaris hastalığına dair bilginin derinleştirilmesi hedeflenmiştir.

IV. GENEL BİLGİLER

A. GİRİŞ

Pemfigus, desmozomal proteinleri hedef alan ve epidermiste keratinosit ayrışması ile sonuçlanan kronik bir otoimmün büllü hastalık grubudur. Pemfigus kelimesi, ‘bül’ anlamına gelen Yunanca ‘pemphix’ kelimesinden köken alır. Pemfigus grubu hedef antijen, epidermiste ayrışma düzeyi, sorumlu otoantikör sınıfı, etyoloji ve bazı klinik özelliklere göre alt sınıflara ayrılır (Tablo 1). Pemfigus vulgaris (PV) ve pemfigus foliaceus (PF) majör iki alt sınıfı oluşturur. Pemfigus vejetans (Pveg) PV’in; pemfigus eritematozus ve fogo selvagem ise pemfigus foliaceusun klinik varyantlarıdır. Pemfigus herpetiformis, IgA pemfigusu ve paraneoplastik pemfigus daha az rastlanan diğer pemfigus alt tipleridir (1,2,4–6).

Tablo 1. Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması

Pemfigus vulgaris
Pemfigus vejetans: Neumann tipi, Hallopeau tipi
Pemfigus foliaceus
- Pemfigus eritematozus (Senear-Usher sendromu) - Endemik pemfigus foliaceus (Fogo selvagem)
Paraneoplastik pemfigus
Pemfigus herpetiformis
IgA pemfigusu
- Subkorneal püstüler dermatöz tipi - İntraepidermal nötrofilik tip

B. EPİDEMİYOLOJİ

Pemfigusun epidemiyolojik özellikleri ırk ve coğrafi bölgelere göre belirgin değişiklikler gösterebilmektedir. Pemfigus grubu hastalıkların genel yıllık insidansı milyonda 0,6-16 arasında değişmektedir (2). Uzun ve arkadaşlarının çalışmasında Türkiye’nin Akdeniz bölgesinde yıllık pemfigus insidansı ise milyonda 2,4 olarak bildirilmiştir (7). Pemfigus prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte Almanya’da %0,009 (nokta prevalans), Danimarka’da ise %0,006 olarak rapor edilmiştir (8).

En sık karşılaşılan alt tip olan PV, tüm pemfigus olgularının %70’ini oluşturur (2). Spesifik olarak PV’in yıllık insidans hızı ise çeşitli kohortlarda milyonda 0,76-16,1 arasında

değişim göstermektedir (2). Aşkenaz Musevileri ve akdeniz kökenli ırklarda PV insidansı diğer ülkelere göre daha yüksektir. Simon ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri'nin Connecticut şehrinde PV insidansının Musevi kökenlilerde milyonda 32 iken diğer etnik gruplarda milyonda 4,2 olduğunu bildirmişlerdir (9). Kridin ve arkadaşları ise İsrail'de PV'in Musevi kökenlilerde Arap kökenlilere göre 3,6 kat daha sık görüldüğünü bildirmiştir (10).

Çeşitli ülkelerden bildirilen epidemiyolojik verilere göre PV için başlangıç yaşı 36,5-72,4 arasında değişmektedir; ancak çocuklar dahil olmak üzere her yaştan insan etkilenebilir. Kadın/erkek oranı (K/E) 0,5-5,0 aralığında olup, kohortların büyük çoğunluğunda kadın üstünlüğü mevcuttur (2). Sadece Suudi Arabistan'ın güney bölgesi ve Kuveyt şehrine ait kohortlarda erkek üstünlüğü bildirilmiştir (K/E sırasıyla 0,5, 0,9) (11,12). Diğer bütün kohortlarda kadın üstünlüğü belirgin olmakla birlikte, en yüksek K/E oranı 5 ile Connecticut'dan bildirilmiştir (2,9). Türkiye'nin Akdeniz bölgesinde PV için ortalama başlangıç yaşı 43, K/E oranı ise 1,41 olarak bildirilmiştir (7).

C. ETYOLOJİ

Pemfigus, etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış, multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelerek otoantikor oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (13,14).

1. Genetik

Pemfigus hastalarında ve ailelerinde otoimmün hastalık sıklığının artması, pemfigusun genetik bir temeli olduğunu desteklemektedir. Birinci derece akrabalarda pemfigusun eşlik ettiği olgular çok sık olmasa da görülebilmektedir (13).

Pemfigus, birçok gen lokusunu ilgilendiren poligenik bir hastalıktır. Bu gen lokuslarından birçoğu henüz aydınlatılamamış olsa da, en belirgin ilişki HLA II genleri ile kurulmuştur (13). PV hastalarının %95'inden fazlası, HLA-DRB1*0402 (özellikle Musevi toplumlarda) ve HLA-DQB1*0503 allelerinden birini taşımaktadır (15). HLA 1a sınıfından A3, A10, A26, B15, B35, B38, B44 ve B60 gibi moleküllerle PV arasında ilişki bildirilmiştir; ama bu genler ile PV arasındaki nedensellik ilişkisi henüz net değildir. HLA 1b sınıfından ise HLA-G'nin 14b varyantında artış (16) ve HLA-E*0103 allelinde artış pemfigus hastalarında gösterilmiştir (15).

PV, HLA-dışı genlerden apoptoz ve inflamasyon regülasyonunda görev alan ST18 ile ilişkilendirilmiştir. Sarig ve arkadaşlarının PV olgularında yaptığı genom çaplı ilişkilendirme çalışması sonucunda, Musevi ve Mısır kökenli hastalarda ST18 geninde tek nükleotid polimorfizmi varlığı ve derideki ST18 ekspresyonunun kontrol grubuna göre PV hastalarında belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (17).

2. İlaçlar

Bilinen PV tetikleyicilerinden şimdiye kadar en belirgin ilişki ilaçlar ile gösterilmiştir (13,14).

- Tiyol ilaçlar: PV'nin ortaya çıkışında en çok suçlanan grup olan tiyol ilaçlar, sülfidril grubu barındırırlar. Penisilamin, kaptopril, penisilin ve türevleri, sefalosporinler, piroksikam, altın ve tiomazol PV'yi tetikleyen tiyol grubu ilaçlara örnek olarak gösterilebilir.
- Fenol ilaçlar: Fenol halkası bulundurlar. Sefalosporinler, asetaminofen, rifampin, levodopa, eroin, pentaklorofenol, fenobarbital...
- Diğer ilaçlar: Kaptopril dışı anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, non-steroid anti-inflamatuar ilaçların çoğu, nifedipin, ingenol mebutat, imikimod, interlökin-2 ve interferon alfa PV tetikleyebilen diğer ilaçlardır. Rituksimab ile tetiklenen PV olguları bildirilmişse de aradaki ilişki tartışmalıdır (14,18).

3. Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar immün yanıtı tetikleyip otoimmün hastalıkları indükleyebilir veya alevlendirebilirler (14). Genel olarak enfeksiyonların pemfigusu başlatmaktan çok alevlendirdiği kabul edilse de, herpes virüs enfeksiyonlarıyla tetiklenen PV olguları anektodal olarak bildirilmiştir (19). Herpetik enfeksiyonların humoral ve selüler proinflatuar faktörlerin üretimini arttırarak PV ortaya çıkışını tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Başka bir teori de herpes simpleks virüsün (HSV) yarattığı epidermal hasar sonucu desmoglein 1 ve 3'ün ortaya çıkması ve moleküler taklit yoluyla otoantikor üretimini tetiklemesidir. Bir çalışmada PV tanılı 20 hastanın dolaşımdaki lenfosit ve monositleri ile deri örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle HSV, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve human herpes virüs 6'ya (HHV-6) ait DNA sekansları saptanmıştır (20). Ancak mevcut PV lezyonuna HSV enfeksiyonunun sonradan eklenmiş olma ihtimali ekarte edilemeyeceği için net bir nedensellik ilişkisi kurulması zordur (19). Ruocco ve arkadaşları HSV, varicella zoster virüsü (VZV), EBV, HHV-8, Cocksackievirüs, influenza virüsü ve rhinovirüs enfeksiyonları sırasında alınan penisilin türevleri, sefalosporinler, pirazonolon ve non-steroid anti-inflamatuar türü ilaçların kümülatif bir etkiyle PV tetikleyebileceğini öne sürmüştür (19).

4. Malignite

Paraneoplastik pemfigus (PNP) %84 hematolojik maligniteler ile ilişkilidir. En sık ilişki non-Hodgkin lenfoma ile olup, kronik lenfositik lösemi, Castleman hastalığı, timoma, Waldenström makroglobulinemisi, Hodgkin lenfoma ve monoklonal gamopati PNP'ye yol açabilecek diğer hematolojik malignitelerdir (21). Hematolojik olmayan malignitelerden ise epitelyal karsinom, mezenşimal sarkom ve malign melanom PNP ile ilişkilendirilmiştir (22).

PNP'nin aksine PV ve malignite arasındaki ilişki tartışmalıdır. Almanya'da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında PV'nin orofaringeal, gastrointestinal ve kolon kanserleriyle ilişkili olduğu gösterilmiş (23), Japonya'da yapılan başka bir çalışmada ise pemfigus hastalarında internal malignitelerin prevalansı genel topluma göre yüksek bulunmuş ve akciğer kanseri en sık malignite olarak saptanmıştır (24). Kridin ve arkadaşlarının İsrail'de 1985 pemfigus hastasıyla yapılan geniş çaplı bir vaka kontrol çalışmasında larinks kanseri ve özofageal kanser ile anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (25).

5. Fiziksel ajanlar

Pemfigus ile ilişkili en önemli fiziksel ajan ultraviyole radyasyondur. Sağlıklı kişilerde güneşe maruziyet sonrası geçici pemfigusa benzer bir klinik oluşan, PV tanılı kişilerde güneşe maruziyetle alevlenme olan ve psöralen + ultraviyole A tedavisi sonrası PV tetiklenen olgular bildirilmiştir (13).

İyonizan radyasyona bağlı tetiklenen PV, önce radyasyona maruz kalan bölgede başlar, daha sonra diğer anatomik bölgelere yayılır. İyonizan radyasyonla tetiklenen PV olgularının çoğu, meme kanseri tedavisi sırasında meydana gelse de PV gelişimi malignite türü ile ilişkili değildir (14). İyonizan radyasyona benzer şekilde termal ve elektrik yanıklarına bağlı ortaya çıkan PV de etkilenen bölgeden başlar ve diğer bölgelere yayılır (13).

6. Stres

Emosyonel stres, PV tanılı hastalarda relapsları tetikleyebilen önemli bir nedendir. Bunun yanında sağlıklı insanlarda psikolojik travma ile tetiklenen PV olguları bildirilmiştir (26,27).

7. Gebelik ve hormonlar

Gebe PV olgularının çoğunluğu gebelik sırasında alevlenme gösterip doğum sonrası remisyona girmektedir (28). Östrojen düzeyindeki hızlı artışın, T helper1/ T helper2 dengesini T helper 2 yönüne kaydırıldığı, T helper 2 ilişkili sitokinlerin artışının da IgG üretimini artırarak alevlenmeye neden olduğu öne sürülmüştür (14). PV hastalarında oral kontraseptif kullanımının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda olması, patogeneizde hormonların rolü olduğunu desteklemektedir (29). PV hastalarında normal kişilere göre prolaktin düzeyinin yüksek ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeyinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda prolaktin seviyeleri ile hastalık şiddeti ve desmogleine karşı gelişen otoantikör seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır (30–33).

8. Diyet

Sarımsak, soğan, frenk soğanı ve pırasa, pemfigusu tetiklediği ve şiddetlendirdiği bilinen yiyeceklerdir. Tiyol, izotiyosiyanat, fenol ve tanenlerden zengin yiyeceklerin pemfigusu tetikleme potansiyeli vardır (34).

Pemfigus hastalarının serum vitamin D, selenyum, bakır ve çinko düzeylerinde normal popülasyona göre düşüklük bildirilmiştir (14).

9. Diğer

Organoklorin pestisitlerin östrojenik etki ile veya derideki muskarinik ve nikotinik reseptörlerin azalmasıyla hücreler arası adhezyonu azaltarak pemfigusu tetiklediği düşünülmektedir (14). Sigaranın pemfigustaki rolünü inceleyen bir sistematik analizin sonucunda sigaranın pemfigusa karşı koruyucu olabileceği sonucuna varılmıştır (35).

D. PATOGENEZ

Pemfigus, keratinosit adhezyonunda görev alan desmozomal kaderinlere karşı gelişen otoantikorların adhezyon görevini inhibe etmesi ile meydana gelir. Kaderin ailesi, kalsiyum bağımlı interselüler adezyon moleküllerinden oluşur. Kaderinler, klasik kaderinler (E-, P- ve N- kaderinler) ve desmozomal kaderinler olarak ikiye ayrılır. Keratinosit adhezyonunda görev alan desmozomal kaderinler desmokolun ve desmogleinlerdir (36–38).

Transmembran glikoproteinler olan desmogleinlerin dört izoformu vardır: Desmoglein 1 ve desmoglein 3 sadece çok katlı skuamöz epitelde bulunurken, desmoglein 2 tüm dokularda, desmoglein 4 ise kıl foliküllerinde eksprese edilir. Desmoglein 1, 160 kDa ağırlığında olup deride tüm epidermis boyunca, özellikle de yüzeysel tabakalarda daha yoğun olmak üzere eksprese edilir. 130 kDa ağırlığında olan desmoglein 3 ise bazal ve parabazal katmanlarda yoğunlaşmıştır. Mukozal yüzeylerde ise desmoglein 1 çok az miktarda bulunurken, desmoglein 3 tüm epidermis boyunca eksprese edilir (36–38). Anti-desmoglein 1 IgG (Dsg 1) ve anti-desmoglein 3 IgG (Dsg 3) hastalığın aktif fazında IgG4 sınıfında iken, remisyon döneminde IgG1 sınıfından antikorlar hakimdir (36).

Pemfigusun patogenezinde en eski ve kabul görmüş teori, 1999 yılında Amagai ve Stanley tarafından tanımlanan ‘desmoglein kompensasyon teorisi’dir (39,40).

1. Desmoglein kompensasyon teorisi

Sadece desmoglein 1’e karşı antikor gelişen pemfigus foliaceusta, mukozal yüzeylerde desmoglein 3 adezyon görevini tek başına gerçekleştirebileceği için ayrışma gerçekleşmez. Deride ise desmoglein 3 barındırmayan yüzeysel katmanlarda fragil büller meydana gelir. Mukozal PV’de ise sadece desmoglein 3’e karşı antikor oluşur. Deride desmoglein 1 desmoglein 3’ü kompanse eder ve sadece mukozal yüzeylerde ayrışma meydana gelir. Desmogleinlerden sadece birine karşı antikor geliştiği durumlarda diğerinin deride veya mukozada adhezyon görevini tek başına sürdürmesine ‘desmoglein kompensasyon teorisi’

denir. Buna karşılık mukokutan PV’de her iki proteine karşı antikor geliştiğinden hem mukozal yüzeylerde hem de deride suprabazal düzeyde ayrışma meydana gelir (39–41).

2. Çoklu vuruş hipotezi

Pemfigus hastalarında Dsg 1 ve Dsg 3’e ek olarak başka desmozomal ve desmozomal olmayan proteinlere karşı antikor gelişimi son yıllarda gösterilmiştir. Otoantikor gelişen diğer desmozomal antijenler desmokoliner ve plakindir. Desmozomal olmayan antijenler ise nikotinik asetilkolin reseptörleri, pemphaxin, tiroperoksidaz, diğer anneksinler ve mitokondrial proteinlerdir (38,42). İndirekt immünfloresan incelemede dolaşan antikor gösterilen; ancak Dsg 1 ve 3’ün negatif olduğu olgularda desmokoliner 3’e karşı otoantikor geliştiği gösterilmiştir (43). PV hastalarının serumu Dsg 3 “knock-out” farelerin derisine enjekte edildiğinde bül oluştuğu gösterilmiştir (44). Çoklu vuruş teorisine göre pemfigus kliniğinin oluşması için desmozomal ve desmozomal olmayan otoantikorların bir araya gelmesi gerekir (42,45).

3. Antikor aracılı apoptoz hipotezi

Keratinosit apoptozunun akantolize yol açtığını savunan bu teoriye göre PV antikorları keratinosite bağlanınca bir dizi sinyal yolağı aktive olur (46). Wang ve arkadaşları Fas reseptör antikoru ile benzer şekilde PV otoantikorlarının Fas reseptörüne bağlandığını; böylece Fas ligandı, Fas reseptörü, Bax ve p53 ekspresyonunda artış meydana geldiğini, kaspazların aktive olduğunu ve hücre apoptozu meydana geldiğini göstermiştir (42). Bazı yazarlar apoptoz olmadan da akantoliz görülebileceği nedeniyle bu teoriye karşı çıkmışlardır (46,47).

4. Bazal hücre küçülmesi hipotezi ve apoptoliz teorisi

Bystryn ve arkadaşlarının 2006’da ortaya attığı hipoteze göre patojenik pemfigus otoantikorlarının keratinosit reseptörüne bağlandıktan sonra meydana gelen bir dizi sinyal iletimi hücre iskeletinin yıkılmasına yol açıyor, bu da keratinositlerin küçülmesi ile sonuçlanıyor (48). Grando ve arkadaşlarının 2009’da tanımladığı ‘apoptoliz’ terimi ise bazal hücrelerin ölmeden büzülmesi ve mezar taşı görünümü yaratmasını ifade eder. Apoptoliz teorisine göre akantoliz ve apoptozu aynı hücre ölüm enzimleri neden olmaktadır (42,49).

E. KLİNİK

1. Pemfigus vulgaris

Pemfigusun en sık görülen klinik formu olan PV, tipik olarak oral mukozada erozyonlar ile başlar. Çoğu hastada klinik tabloya haftalar veya aylar sonra deri tutulumu da eklenir (50). Her yaşta başlayabilmekle birlikte genellikle üç-altıncı dekadlar arasında ortaya çıkar (51). Fizik muayenede deride sağlam büller, büllerin açılmasıyla oluşmuş krutlu/krutsuz erozyonlar görülebilir. Deride büller genellikle eritemli olmayan, normal zeminde gelişir. Eritemli

zeminde lineer IgA dermatozu benzeri anüler dizilim gösteren veya kulak, burun ve göz çevresinde lokalize kalan atipik olgular da bildirilmiştir (52–56). Genellikle gövde, aksilla, inguinal kıvrımlar, saçlı deri ve yüz tutulurken, palmoplantar yüzeyler korunur. Kaşıntı nadiren eşlik eder. Büllerin içeriği genellikle berraktır; ancak hemorajik olabilir. Frajil olan büller kolayca açılır ve krutlanır; ancak genellikle dirençlidir ve spontan düzelmez. Büller skar bırakmadan iyileşir; ancak postinflamatuvar hiperpigmentasyon görülebilir. Mukozal yüzeylerde ise sağlam bül görmek zordur, genellikle sadece erozyon görülebilir. Oral mukozada her yer etkilenebilmekle birlikte en sık yanak ve damak etkilenir (36,57). PV, diffüz jinjival tutulum yapan mukoz membran pemfigoidinden farklı olarak jinjival papiller uçlara yerleşmeyi tercih eder. Oral ülserler iyileşirken mukozada beyaz hiperkeratotik plaklar görülebilir (4). Özofagus, konjonktiva, nazal mukoza, farinks, larinks, vajen, vulva, penis ve anüs tutulabilen diğer mukozal yüzeylerdir (37,57).

Bül kenarına veya normal deriye mekanik basınç uygulandığında epidermal ayrışma gerçekleşmesine Nikolsky belirtisi denir. Bül tavanına bastırıldığında bülün çevreye genişlemesi ise Asboe Hansen belirtisi veya Nikolsky II belirtisi olarak adlandırılır. Nikolsky belirtisi intraepidermal ayrışma olan büllü hastalıkları, subepidermal ayrışma olan hastalıklardan ayırmada faydalıdır (36,57).

PV remisyon ve relapslarla giden kronik bir hastalıktır. Tedavisiz kaldığında malnutrisyon, sıvı kaybı ve sekonder enfeksiyon gibi komplikasyonlar hayatı tehdit edici olabilir (36).

PV tutulum yerine göre üç gruba ayrılır:

- Mukozal PV: Sadece mukoza tutulumu olur. Dsg 3 rol oynar.
- Mukokutanöz PV: Hem deri hem mukoza tutulumu görülür. Dsg 1 ve 3 rol oynar.
- Kutanöz PV: Sadece deri tutulumu görülen bu varyant oldukça nadir görülür. Hem Dsg 1 hem de Dsg 3 antikorları saptanmasına rağmen mukoza tutulumu olmayışı Dsg 3 antikorlarının zayıf, Dsg 1'in ise potent patojen olması ile açıklanmıştır (36,58).

2. Pemfigus vejetans

PV'nin nadir bir klinik varyantı olan Pveg, tüm pemfigus olgularının %1-2'sini oluşturur. Özellikle intertrijinoz bölgeler, yüz ve saçlı deride vejetatif plaklar, aşırı granülasyon dokusu oluşumu ve krutlanma gözlenir. Oral tutulum sıktır, bazen dilde serebriform değişiklikler meydana gelebilir. Dudağın vermilyon sınırında verrüköz plaklar görülebilir (36). Neumann tipi, daha agresif ve tedaviye dirençli formudur. Proliferatif değişiklikler bül ve erozyonlardan

gelişir. Daha hafif olan Hallopeau tipinde ise proliferatif değişiklikler intertrijiniz bölgedeki püstüler lezyonlardan gelişir. Hallopeau tipinde spontan rezolüsyon görülebilir (37).

F. TANI

1. Sitoloji

Tzanck yayması, hızlı bir şekilde akantolitik keratinositleri göstermede faydalıdır. Pemfigus hastalarında yapılan Tzanck yaymasında büyük nükleuslu, bazofilik, spinal tabakaya ait akantolitik keratinositler görülebilir (36,59).

2. Histopatoloji

Histopatolojik inceleme için biyopsi tercihen 24 saatten kısa sürede oluşmuş yeni bir bölgeden alınmalıdır. Eğer bölge bütünüyle alınamıyorsa, biyopsi sağlam deri ve bölge beraber içerecek şekilde yapılmalıdır. PV'nin patolojisinde tipik olarak bazal tabakanın üstünde meydana gelen akantoliz gözlenir. Daha az sıklıkta ayrışma spinal tabakada meydana gelebilir. Bazal keratinositler bazal membranla bağlantılarını korudukları için tek sıra halinde bölge tabanında görünürler. Bu görüntü 'mezar taşı görünümü' olarak adlandırılır. Dermal papillada eozinofilleri de barındıran seyrek inflamatuvar infiltrat görülebilir. Dermiste orta derecede perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu eşlik eder. Erken safhalarda sadece eozinofilik spongiyoz görülebilir (57).

Pve histopatolojisinde ise suprabazal akantolize ek olarak belirgin papillomatoz ve akantoz gözlenir. Çok sayıda eozinofil içeren inflamatuvar infiltrat tipiktir ve intraepidermal mikroabselere sık rastlanır (57).

3. Direkt immünofloresan inceleme (DIF)

Direkt immünofloresan inceleme, PV tanısında altın standarttır (36). Örnek yeni çıkan bir bölge en fazla 1 cm uzağında olacak şekilde perilezyonel deriden alınmalıdır. Parça, sıvı nitrojen, Michel fiksatif veya salin içinde muhafaza edilmeli ve en fazla 36 saat beklemelidir. DIF sonucunda epidermiste interselüler IgG ve C3 birikimi görülmesi PV için tanı koydurucudur. Olguların az bir kısmında IgG'ye ek olarak IgA birikimi de görülebilir. Eğer IgA birikimi daha yoğun ise, IgA pemfigusu tanısı konmalıdır (60).

4. İndirekt immünofloresan inceleme (IIF)

IIF incelemesi dolaşan antikorların gösterilmesine olanak verir. DIF incelemesine göre daha az duyarlı olsa da hastaların %80-90'ında pozitif saptanır (61). Substrat olarak sağlıklı insan derisi veya maymun özofagusu kullanılır. Serumda dolaşan antikor olması halinde substrattaki desmozomal antijenlere bağlanır ve bu kompleks anti-IgG ile konjuge edilmiş floresan izotiyosiyanat ile işaretlenir. İmmünofloresan mikroskopta interselüler birikim

gözlenmesi, pozitif olarak değerlendirilir (36). Paraneoplastik pemfigustan şüphelenilen durumlarda substrat olarak sıçan mesanesi kullanılması faydalıdır (60). Maymun özofagusunda desmogleinlere karşı antikörler saptanırken, sıçan veya maymun mesanesi plakin-spesifik IgG'nin saptanmasına olanak verir (62).

Son yıllarda geliştirilen BIOCHIP testi, 5-10 inkubasyon sahası ve birçok substrat barındıran IIF temelli bir testtir. Sadece otoimmün büllü hastalıklara özel olan bu mozaik testin sahalarında maymun özofagusu, tuzla ayrıştırılmış deri, rekombinant BP180, desmoglein 1, desmoglein 3 ve BP 230 eksprese eden HEK293 hücreleri gibi substratlar bulunur (63). Yapılan validasyon çalışmalarında testin sensitivite ve spesifitesi rölâtif olarak yüksek bulunmuştur (Dsg 3 için duyarlılık %97,6-100, spesifite %99,6-100; Dsg 1 için duyarlılık %90, spesifite %100) (64).

5. Seroloji

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle dolaşan Dsg 1 ve Dsg 3 antikör düzeyleri gösterilebilir. Olguların %90'ından fazlasında ELISA pozitifdir ve hastalık şiddetiyle korelasyon gösterir (60). Mukozal PV'de sadece Dsg 3 saptanırken, mukokutan ve kutanöz PV'de hem Dsg 1 hem Dsg 3 saptanır.

İmmüno blot ve immünpresipitasyon kullanılabilecek diğer serolojik yöntemler olmakla birlikte, zorluk ve maliyet nedeniyle günümüzde rutin kullanımda yeri sınırlıdır ve çoğunlukla araştırma amaçlarıyla kullanılır (36). Dsg 1 ve 3'ün negatif olduğu PV olgularında desmokolün 3'e karşı otoantikör varlığı immüno blot ve ELISA yöntemleri ile gösterilebilir (62,65).

G. AYIRICI TANI

Sadece oral lezyon olan hastalarda tanı, mukokutanöz PV'ye göre daha zordur; aftöz stomatit, akut herpetik stomatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, liken planus, sistemik lupus eritematozus, paraneoplastik pemfigus ve mukoz membran pemfigoidi gibi birçok hastalık ayırıcı tanıya girer (36). Kutanöz lezyonlarda ise pemfigusun diğer formları, büllöz pemfigoid, lineer IgA dermatozu, büllü eritema multiforme ve dermatitis herpetiformis ayırıcı tanıda düşünülmelidir (57).

Pemfigus vejetansın intertrijinöz plakları kronik enfeksiyonlar ve Hailey-Hailey hastalığı ile karışabilir. Benzer vejetatif plaklar IgA pemfigusu ve paraneoplastik pemfigusta da görülebilir. Blastomikoz benzeri piyoderma, piyostomatitis vejetans ve pemfigoid vejetans da ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Pemfigus tanısı ELISA yöntemiyle otoantikörleri göstererek kesinleştirilebilir (36,57).

H. TEDAVİ

Pemfigus tedavisinde bül ve erozyonların iyileşmesi, hastanın fonksiyonel durumunun düzelmesi, yeni bül ve erozyon oluşumunun engellenmesi, hayat kalitesinin artırılması ve uzun süreli tedaviye bağlı yan etki oluşumunun sınırlandırılması hedeflenir (66).

İngiliz Dermatoloji Derneği (BAD) tarafından yayınlanan tedavi kılavuzuna göre birinci basamak tedavide kortikosteroidler tek başına veya azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab gibi adjuvan tedavilerle birlikte verilebilir (Tablo 2). Birinci basamak tedavinin başarısız olduğu durumlarda aynı gruptan başka bir adjuvan tedaviye geçilmelidir. Siklofosfamid, metotreksat, intravenöz immünglobulin, plazmaferez ve immünadsorbsiyon ise üçüncü basamak tedavilere dahil edilmiştir (67).

Tablo 2. Pemfigus tedavi kılavuzu (İngiliz Dermatoloji Derneği, 2017)(67)

1. Basamak tedavi	• Kortikosteroid: Oral, intravenöz veya pulse* • Adjuvan tedaviler: AZA, MMF, rituksimab (şiddetli olgularda)
2. Basamak tedavi	1. basamak tedavi başarısız olursa aynı gruptan başka bir adjuvan tedaviye geçilebilir. MMF kaynaklı gastrointestinal intolerans olduğu durumlarda mikofenolik asite geçilebilir.
3. Basamak tedavi	• Siklofosfamid • İmmünadsorbsiyon • İntravenöz immünglobulin • Metotreksat • Plazmaferez

AZA: azatioprin, MMF: mikofenolat mofetil

*Pulse CS tedavisi: Ayda bir, üç günlük kürler halinde 500-1000 mg/gün prednizolon

Steroid azaltıcı adjuvan tedavilerin etkisi geç ortaya çıkar; hastanın remisyona girmesini sağlamaktan çok idame döneminde CS doz ve süresini azaltmada faydalıdır. Bu nedenle başlangıç tedavisinde kortikosteroid ile kombine edilmeden kullanılmaları önerilmez. (66).

1. Topikal tedavi

Her zaman sistemik tedavilere destek amaçlı kullanılır. Topikal kortikosteroid ve topikal antibiyotikler ağrıyı azaltmak ve sekonder enfeksiyonu engellemek için kullanılabilir. Geniş lezyonlarda potasyum permanganat veya klorheksidin, antiseptik solüsyonlar olarak kullanılabilir. Akıntılı lezyonlara ıslak pansuman uygulanabilir. Klobetazol dipropionat oral mukoza lezyonları için kullanılabilir. Refrakter lezyonlara intralezyonel triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılabilir. Sistemik tedaviyi uygun topikal tedaviyle desteklemek sistemik tedavinin süre ve dozunun azaltır, hastanın konforunu artırır ve iyileşmeyi hızlandırır (61,68).

2. Sistemik tedavi

a. Kortikosteroid

Pemfigus tedavisinde birinci basamak tedavidir. İndüksiyon tedavisinde azatioprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF) gibi immunsupresiflerle veya rituksimab ile kombine kullanılması önerilmektedir (60,66,67).

Etki mekanizması: Sitoplazmik kortikosteroid reseptörleriyle etkileşerek anti-inflamatuar sitokin üretimini artırır ve proinflamatuar sitokin üretimini azaltır. Bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B'yi inhibe ederek proinflamatuar süreci baskılar. Ayrıca IL-2 üretimini azaltarak B ve T lenfosit proliferasyonunu baskılar ve otoantikör üretimini azaltır. Böylece hem humoral hem de hücrel immüniteye etki eder (8,68,69).

Dozaj: Optimal doz kesin belirlenmemiş olmakla birlikte çoğu kılavuzda hastalık şiddetine göre 0,5-1,5 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri ile tedaviye başlanması önerilir (37,60,66,70). Alman Dermatoloji Derneği'nin (DDG) kılavuzuna göre tedaviye yanıt olmadığı durumlarda 2 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir (70). İngiliz Dermatoloji Derneği'nin (BAD) kılavuzunda, eğer 1 mg/kg/gün'ün üzerinde prednizolon vermek gerekiyorsa veya hastalık şiddetli ise pulse CS tedavi düşünülmesi önerilmiştir (67). Üç günlük kürden sonra 1 mg/kg/gün dozunda devam edilmelidir. Hastalık kontrolü sağlandıktan sonra doz her hafta %25 oranında azaltılmalıdır. Eğer doz düşme sırasında tekrar bül çıkarsa CS dozu iki basamak öncesine çıkarılmalıdır (8,67).

Yan etkiler: CS kaynaklı yan etkilerin çoğu doza bağımlıdır (68).

- Kısa süreli: Enfeksiyonlara yatkınlık, geçici hiperglisemi, geçici hipertansiyon, psikiyatrik yan etkiler, Cushing sendromu, anormal uterin kanama, menstrüel düzensizlik, kas güçsüzlüğü, gastrointestinal intolerans, yara iyileşmesinde gecikme, ödem, akneiform erüpsiyonlar (68,71)

- Uzun süreli: Enfeksiyonlara yatkınlık, iatrojenik diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz, sekonder adrenal yetmezlik, osteoporoz, posterior subkapsüler katarakt, glokom, iatrojenik

adrenal supresyon, miyopati, katarakt, hiperlipidemi, psikiyatrik yan etkiler, femur başı avasküler nekrozu, kütane yan etkiler (peteşi, purpura, telenjektazi, atrofi, stria, akneiform döküntü, rozase benzeri döküntü, akantozis nigrikans, hipertrikoz, hiperpigmentasyon), hematolojik yan etkiler (lenfopeni, eozinopeni, nötrofili), menstrüel düzensizlik, hipokalemi, hipokalsemi, santral obezite (8,68,72)

b. Azatioprin

Pemfigusun birinci basamak tedavisinde kortikosteroid ile kombine kullanılabilecek ajanlardan biridir (60,66,67,70).

Etki mekanizması: Sitotoksik bir ilaç olan azatioprin, pürin sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Dolaşıma geçtikten sonra 6-merkaptopürine dönüşür ve bir dizi reaksiyon ile pürin analogu olan 6-tioguanine çevrilir. Böylece B ve T lenfositler gibi hızlı replikasyon gösteren hücreler DNA sentezleyemez ve apoptoza uğrarlar (36,73).

Dozaj: Pemfigus tedavisinde 2-3 mg/kg/gün dozunda, ikiye bölerek kullanılmaktadır (67). İdiosenkratik reaksiyonlar açısından ilk hafta 50 mg/gün dozuyla başlanması ve optimal doza dereceli olarak artırılması önerilmektedir (66). Tedaviye başlanmadan önce azatioprinin metabolize edilmesinden sorumlu enzimlerden biri olan tiopürin metiltransferaz (TPMT) aktivitesine bakılmalıdır. TPMT aktivitesi yoksa veya çok düşükse AZA başlanmamalıdır. TPMT aktivitesi orta derecede düşük olan hastalarda ise 1 mg/kg/gün dozuna çıkılması önerilir (8).

Yan etkiler: Myelosupresyon (lökopeni, trombositopeni, anemi, pansitopeni) ve hepatotoksisite en belirgin yan etkileridir. TPMT eksikliği olan hastalarda myelosupresyon daha şiddetli gerçekleşir. Uzun yıllar kullanıldığında, immünsupresyon sonucu hematolojik malignite gelişimini tetikleyebilir. Gastrointestinal intolerans, enfeksiyona yatkınlık, azatioprin hipersensitivite sendromu, anafilaksi, makülopapüler döküntü ve aftöz stomatit diğer potansiyel yan etkileridir (8,68).

c. Mikofenolat mofetil ve mikofenolik asit

AZA gibi pemfigusun birinci basamak tedavisinde kortikosteroidler ile kombine kullanılabilecek steroid azaltıcı adjuvan tedavilerden biridir (60,66,67,70).

Etki mekanizması: İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek, de novo guanin üretimini azaltır. T ve B lenfositler pürin kurtarma yolağını kullanamadıkları ve DNA sentezi de novo pürin sentezine bağımlı olduğu için apoptoza uğrarlar. MMF aynı zamanda immünglobulin üretimini de baskılar (74).

Dozaj: İkiye bölünmüş şekilde 2 gr/gün (67)

Yan etkiler: Diğer immünsupresif tedavilere göre yan etki profili avantajlıdır. En sık karşılaşılan yan etkisi gastrointestinal intoleranstır (bulantı, kusma, diare, abdominal kramp ve hassasiyet). MMF nedeniyle gastrointestinal yan etki gelişen hastalarda mikofenolik asit tedavisine geçilebilir (720-1080 mg, günde iki kez). Yüksek dozlarda böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Fırsatçı enfeksiyonlar nadirdir. Transplant hastalarında kullanımı, lenfoma ve deri kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (8,68,74).

d. Dapson (Diaminodifenil sülfon)

Sentetik bir sülfon olan dapsonun hem antimikrobiyal hem de anti-inflamatuar etkileri vardır. Dapson BAD, Avrupa Dermatoloji ve Venereoloji Derneği/Avrupa Dermatoloji Forumu (EADV/EDF) ve Uluslararası Büllü Hastalıklar Konsensus Grubu'nun (IBDCG) yayınladığı kılavuzlarda PV tedavisine dahil edilmese de, Brezilya Dermatoloji Topluluğu'nun yakın zamanda yayınladığı pemfigus tedavi kılavuzunda birinci basamak tedavide hafif PV olgularında steroid azaltıcı adjuvan tedaviler arasında yer almıştır (60,61,66,67).

Etki mekanizması: Dapson, nötrofil myeloperoksidaz enzimini inhibe ederek nötrofilin solunum patlamasından doğan zararı sınırlar. Buna ek olarak nötrofil kemotaksisini, IgA bağlanmasını ve eozinofil myeloperoksidaz aktivitesini de inhibe eder. Patogenezinde nötrofil ve eozinofillerin baskın olduğu dermatolojik hastalıklarda özellikle etkilidir (70,75).

Dozaj: Tedaviye başlamadan önce glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim düzeyine bakılmalıdır. G6PD düzeyi normalse maksimum 1,5 mg/kg/gün olacak şekilde veya 100-200 mg/gün dozunda verilebilir (61).

Yan etkiler: Methemoglobinemi ve hemolitik anemi, farmakolojik yan etkileridir. İdiosenkratik yan etkileri ise lökopeni, agranülositoz, hepatotoksisite, dapson hipersensitivite sendromu, kolestatik sarılık, motor nöropati ve gastrointestinal intoleranstır (70,75).

e. Metotreksat

Folat antagonisti olan metotreksata (MTX), BAD'nin pemfigus tedavi kılavuzunda üçüncü basamak adjuvan tedaviler arasında yer verilirken, IBDCG'nin yayınladığı konsensusta yer verilmemiştir (66,67).

Etki mekanizması: Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek timidilat ve pürin nükleotidlerin üretimini baskılar. Ayrıca timidilat sentetaz enzimini kısmen geri dönüşümlü bir şekilde inhibe ederek hücre bölünmesini S fazında inhibe eder (75).

Dozaj: 10-20 mg/hafta (8)

Yan etkiler: MTX'in en önemli yan etkileri pansitopeni ve hepatotoksitedir. Gastrointestinal intolerans geliştiğinde subkutan enjeksiyon ile tedaviye devam edilebilir. Yüksek dozda

verildiğinde oligospermiye yol açabilir. MTX tedavisi sonrası 5-10 mg folik asit alınması yan etkileri azaltabilir (68,75).

f. Siklofosfamid

Potansiyel uzun dönem yan etkilerinden dolayı, birinci basamak tedavilere dirençli ve şiddetli olgularda kullanılır (8,66).

Etki mekanizması: Siklofosfamid (CYC), antineoplastik ve immünsupresif özellikleri olan alkileyici bir ajandır (8). DNA ile çapraz bağlanarak B ve T lenfositlerin yanıtlarını baskılar ve antikör üretimini azaltır (68).

Dozaj: Oral 2 mg/kg/gün veya ayda bir intravenöz 500-1000 mg pulse tedavi şeklinde kullanılabilir. Tedavi süresinin altı ayı geçmemesi önerilir (67).

Yan etkiler: Bulantı, kusma, diare, hiperpigmentasyon, melanonişi ve alopesi sık görülen yan etkileridir. Lökopeni, anemi, trombositopeni ve hemorajik sistit gelişebilecek diğer yan etkilerdir. Bol hidrasyon ve 2-merkaptetan sülfonat kullanımı ile hemorajik sistit önlenir. Akrolein metabolitine bağlı gelişen hemorajik sistit, mesanenin ürotelyal karsinom riskini 10 kat artırabilir. Bu risk uzun süre düşük doz tedavi alanlarda, kısa süre pulse tedavi alanlara göre daha fazladır (8,68,75).

g. Siklosporin A

Siklosporin A'nın (CyA) PV'de kullanımına dair sınırlı veri vardır. Pemfigusta adjuvan tedavilerin rolü üzerine yapılan bir sistematik metaanalizde CS ve CyA kombinasyonunun, CS tedavisine üstün olmadığı gösterilmiştir (76). BAD, EADV/EDF ve IBDCG'nin yayınladığı güncel tedavi kılavuzlarında siklosporine yer verilmemiştir (60,66,67).

Etki mekanizması: Kalsinörin inhibitörü olan CyA, sitokin transkripsiyonunu azaltarak T hücre proliferasyonunu önler.

Dozaj: 2,5-3 mg/kg/gün (68)

Yan etkiler: Hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, hiperlipidemi, hiperkalemi, hiperürisemi, hipomagnezemi, hipertrikoz, jinjival hiperplazi yapabilir. İki yıldan fazla ve yüksek doz kullananlarda lenfoma ve melanom dışı deri kanseri gibi maligniteler bildirilmiştir (75).

h. Rituksimab

Kimerik monoklonal anti-CD20 antikoru olan Rituksimab (RTX), pemfigus tedavisinde oldukça etkilidir. EADV/EDF tedavi kılavuzunda ikinci basamak tedaviler arasındadır. Joly ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kontrollü çalışmada birinci basamak tedavide RTX ve CS kullanan olgularda sadece CS kullananlara göre tedavi etkinliği hem daha yüksek hem de daha

az yan etki ile ilişkili bulunmuştur (77). BAD ve IBDCG'nin yayınladığı güncel tedavi kılavuzlarında RTX artık birinci basamak tedavi olarak yer almaktadır (66,67).

Etki mekanizması: CD20, prekürsör pro-B lenfosit ve plazma hücresi hariç tüm B lenfositlerde eksprese edilen transmembran bir reseptördür. RTX, CD20'ye bağlı dört ayrı mekanizmayla B lenfosit deplesyonuna yol açar (8):

- Kaspazların aktivasyonuna bağlı apoptoz indüksiyonu
- Kompleman aracılı sitotoksosite: RTX ile opsonize edilmiş hücreye C1'in bağlanmasıyla tetiklenen kompleman aktivasyonu ve membran atak kompleksi oluşumu hücre lizisi ile sonuçlanır.
- Antikor aracılı sitotoksosite: NK hücreleri RTX'in Fc porsiyonuna bağlanarak aktive olur, perforin ve granzim B gibi sitotoksik mediatörler salgılar ve kaspaz aracılı hücre ölümü ile sonuçlanır.
- Antikor aracılı fagositoz: Nötrofil, monosit ve makrofajlar, RTX ile opsonize edilmiş lenfositlere bağlanır ve fagositoz gerçekleşir.

B lenfosit deplesyonu sonucu desmoglein antikorlarında belirgin bir düşüş sağlanır. Rituksimabın etkisinin B lenfositlerin dolaşıma geri dönmesinden sonra da devam etmesi, etki mekanizmasında başka süreçler olduğuna işaret etmektedir (8).

Dozaj: PV tedavisinde optimal RTX dozu konusunda bir konsensus henüz yoktur.

- Romatoid artrit protokolü: 1000 mg, iki hafta ara ile iki infüzyon
- Lenfoma protokolü: 500 mg, bir hafta ara ile dört infüzyon

Yan etkiler: En sık görülen yan etkiler enfeksiyon ve infüzyon reaksiyonlarıdır. Infüzyon sırasında meydana gelen infüzyon reaksiyonları tip 1 hipersensitivite, anafilaksi ve sitokin salınım sendromudur. Gecikmiş reaksiyonlara ise serum hastalığı, vaskülit ve Stevens Johnson sendromu örnek gösterilebilir. HBV, HCV ve tüberküloz reaktivasyonu teorik risk olarak mevcuttur. Progresif multifokal lökoensefalopati, rituksimabın nadir ama ölümcül bir yan etkisidir (8,77–80).

i. İntravenöz immünglobulin

İntravenöz immünglobulin (IVIG), insan plazmasından elde edilen IgG, glisin, tuz ve solventten oluşur. Tedaviye dirençli hastalarda kullanılması önerilen IVIG, BAD'nin tedavi kılavuzunda üçüncü basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Etki mekanizması: İmmünsupresif olmayan IVIG, Fc reseptör blokajı, C3 inaktivasyonu, dendritik hücre baskılanması, B lenfosit apoptozu, fagositoz inhibisyonu, ve steroidlere yanıtın artırılması gibi çeşitli mekanizmalarla anti-inflamatuar etki gösterir. Esas etkisini Fc reseptörüne bağlanıp immünglobulin katabolizmasını artırarak gösterir (8,36).

Dozaj: 0,4 gr/kg/gün, 5 günlük kürler halinde, ayda bir (8)

Yan etkiler: İnfüzyonun ilk saatinde baş ağrısı, bulantı, ateş, taşikardi, halsizlik, artralji ve dispne gelişebilir. Baş ağrısı, akut renal yetmezlik, tromboembolik olaylar ve psödohiponatremi ise gecikmiş reaksiyonlar olarak görülebilir. IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi gelişebilir. Migren öyküsü olan hastalarda aseptik menenjit açısından dikkatli olunmalıdır (8,66).

j. Plazmaferez

Plazma değişimi, tedaviye dirençli olgularda uygulanabilecek üçüncü basamak tedavi seçeneklerinden biridir (67,81).

Etki mekanizması: Plazma değişimi ile serum, IgG antikorlardan temizlenir ve otoantikorlarda hızlı bir düşüş sağlanır. Konvansiyonel tedavilere göre daha hızlı etki gösterir (68).

Dozaj: Standart bir protokol olmamakla birlikte genellikle 7-10 güne yayılan 4-5 seans uygulanır (68).

Yan etkiler: En önemli yan etki sepsistir. Hipotansiyon, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi, hipoalbuminemi, tromboemboli, trombositopeni ve hipogamaglobulinemi diğer potansiyel yan etkilerdir (68,81).

k. İmmünadsorbsiyon

IgG'nin selektif olarak temizlendiği, plazmafereze göre daha gelişmiş bir modalitedir (8,81).

Etki mekanizması: Hastanın kanı IgG'ye yüksek afinite gösteren moleküllerle kaplı bir filtreden geçirilir ve immünglobulinler selektif olarak uzaklaştırılır. Plazma proteinlerini uzaklaştırmadığı ve taze donmuş plazma/albumin replasmanı gerektirmediği için her seansta daha yüksek hacimde işlem yapılmasına müsaade eder (1,8,68).

Dozaj: 3-4 ardışık gün uygulandıktan sonra tedaviye yanıt ve antikor konsantrasyonuna göre ayda bir devam edilir (1,8).

Yan etki: Plazmafereze göre yan etki profili oldukça avantajlı olsa da en sık görülen yan etki enfeksiyondur (8,68,81).

Double filtrasyon plazmaferez (DFPP), immünadsorbsiyona benzer şekilde selektif olarak immünglobulinlerin temizlendiği ve albumin kaybının minimize edildiği bir yöntemdir. Plazmaferez ve immünadsorbsiyona göre daha yeni bir modalite olan DFPP, günümüzde üç yöntem arasından en çok tercih edilendir (37).

İ. PROGNOZ VE MORTALİTE

Kortikosteroidler kullanıma girmeden önce pemfigus %75 ölüm oranı ile yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkiliydi. Ölümlerin çoğu, sepsis ve malnutrisyon gibi nedenlerle ilk bir yıl içinde gerçekleşirdi. 1950’li yıllarda kortikosteroid kullanımı başladıktan sonra mortalite oranı %30’lara geriledi. İlerleyen yıllarda adjuvan tedaviler konusunda sağlanan gelişmeler ile mortalite düşmeye devam etti (3,82,83). Son dekadlarda bildirilen çeşitli PV çalışma gruplarına ait mortalite oranları %0,78-19,8 arasında değişmektedir (7,10,84–95). Uzun ve arkadaşları, Türkiye’nin Akdeniz bölgesinde pemfigus hastalarının mortalite oranını %4.8 olarak bildirmişlerdir (7).

Günümüzde pemfigusa bağlı mortalite, doğrudan pemfigus ile ilişkili olmaktan çok, ilaç yan etkilerine bağlı gerçekleşmektedir. Çeşitli çalışma gruplarında PV hastalarında en sık ölüm nedenleri ciddi enfeksiyon (özellikle pnömoni ve sepsis), kardiyovasküler hastalıklar ve peptik ülser olarak bildirilmiştir (7,10,84,96–99).

İleri yaş, tanı anında bakılan Dsg 1 düzeyi, koroner arter hastalığı (KAH), diabetes mellitus (DM), akciğer ve nörolojik hastalık gibi komorbiditelerin varlığı ve hipoalbuminemi sağkalımı azalttığı bildirilen faktörlerdir (10,85).

Pemfigus hastalarında tedaviye yanıtı etkileyen faktörler üzerinde az sayıda çalışma yapılmıştır. Şimdiye kadar yapılan bazı çalışmalarda hastalığın 40 yaş altında başlaması, Sefarad Musevi ve Hint kökenli olmak ve şiddetli hastalık ile başvurmak tedaviye kötü yanıt ile ilişkilendirilmiştir (88,100,101). Bazı çalışmalarda mukozal tutulum olması kötü prognoz ile ilişkilendirilirken, bir çalışmada mukokutanöz tutulumu olan olgularda tedaviye daha kötü yanıt bildirilmiştir (91,101–103). Tanı anında bakılan Dsg 3 ve IIF titrasyon yüksekliği, remisyonda bakılan DIF ve Dsg 3 pozitifliği, tanı anında bakılan Dsg 1 yüksekliğinin tedaviye yanıtı olumsuz etkilediğini bildiren yayınlar mevcuttur (100,104–106). Bir çalışmada remisyona ulaşma süresinde adjuvan tedavi kullanımının ek fayda sağlamadığı ve RTX kullanımının bu süreyi kısalttığı bildirilmiştir (86). Bu çalışmaların olgu sayısı, çalışma dizaynı ve istatistiksel analiz açısından belirgin farklılıklar göstermesi, bulguların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda PV olgularında tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerin aydınlatılması ve önceki bildirilerin ışığında bulguların tartışılması amaçlanmıştır.

V. GEREÇ VE YÖNTEMLER

A. HASTA SEÇİMİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar polikliniğinde takipli ve dosyası bulunan 503 pemfigus hastasından, 1979-2014 yılları arasında klinik, histopatolojik ve immünolojik tetkikler sonucu pemfigus vulgaris tanısı almış 426 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

1. Tipik klinik özelliklere ek olarak histopatolojik, direkt immünfloresan, indirekt immünfloresan incelemeler ve ELISA ile Desmoglein 1 ve 3 antikorlarının gösterilmesi yöntemlerinden en az ikisi ile pemfigus vulgaris tanısı almış olan hastalar
2. En az beş yıl boyunca düzenli olarak takip edilmiş olmak

Dışlama kriterleri:

1. Pemfigus foliaceus, paraneoplastik pemfigus ve Ig A pemfigusu tanılı hastalar
2. Hastalık seyri sırasında hem klinik olarak hem de immünoserolojik incelemelerle saptanan fenotip değişimi gösteren hastalar

Çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayan 184 olgu, çalışma grubuna dahil edildi.

B. ÇALIŞMA PLANI

İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden çalışma için onay alındı (Ek 1). Çalışma grubuna dahil edilen olguların dosyaları ve elektronik tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi, takipten çıkan hastalara telefon ile ulaşıldı. Ulaşılamayan hastaların güncel durumları Ölüm Bildirim Sistemi yoluyla öğrenildi.

Olguların dosya numarası, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, kliniğimize başvuru yaşı, ilk ve son ziyaret tarihleri, pemfigus alt grubu, lezyonların tutulum yeri, ek hastalıklar, malignite varlığı, tanıda kullanılan yöntemler, hastalığın başlangıcı ve remisyon sırasında bakılan IIF tahlili ile Dsg 1, Dsg 3 düzeyleri, başvuru anında ölçülen vücut ağırlığı ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), yatış süresi ve sayısı, sigara ve alkol kullanımı, kullanılan tedaviler ve dozları, tedavilerin yan etkileri ve kesilme nedeni, başlangıç remisyonuna ulaşma durumu, başlangıç remisyonuna ulaşana kadar geçen süre ve başlangıç remisyonunda kalma süresi;

aktivasyon sayı ve tarihleri; tedavinin kesildiği tarih, son vizitte tedaviye yanıt durumu, ölen hastalarda ölüm tarihi, ölüm nedeni, ve ölüm sırasındaki hastalık aktivitesi kaydedildi.

Prognostik faktörlerin incelenmesi amacıyla; olgular relaps oranına ve hastalık süresine (tedavinin başlangıcından kesilmesine kadar geçen süre) göre karşılaştırıldı.

Başlangıç remisyonuna giren olguların yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti, tutulum yeri, tanıda gecikme, başlangıç CS dozu, başlangıç ESR düzeyi ve başlangıç remisyonunda bakılan immünserolojik bulgulara göre relaps oranları incelendi.

Olguların hastalık süreleri değerlendirilirken, tedavi kesildikten sonra altı ay içinde relaps görülme şartı arandı. Hem relaps hem de hastalık süresini etkileyen faktörler önce tek değişkenli analiz ile, sonra çok değişkenli analiz ile değerlendirildi. Tedavinin kesildiği tarih net olarak bilinen olguların yaş, cinsiyet, pemfigus alt tipi, hastalık şiddeti, tutulum yeri, tanıda gecikme, komorbidite varlığı, başlangıç CS dozu, başlangıç tedavisinde adjuvan tedavi kullanımı ve başlangıç remisyonunda bakılan immünserolojik bulgulara göre hastalık süresi karşılaştırıldı.

Prognostik faktörlerin analizi için sürekli değişkenler, bir sınır değeri belirlenerek dikotom değişkenlere çevrildi. Karşılaştırma yapılırken olgular yaşlı kişi tanımı esas alınarak 65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Başvuru anında bakılan ESR düzeyinde sınır değeri olarak normalin üst sınırı olan 20 mm/saat kabul edildi. Tanıda gecikme için sınır değeri, Seidenbaum ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi 6 ay olarak kabul edildi (102). Başvuru anındaki Dsg 1 ve Dsg 3 düzeylerinde sınır değeri, Saha ve arkadaşları ile Baican ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar örnek alınarak 100 U/ml kabul edildi (85,100). Başlangıç remisyonunda bakılan Dsg 1 ve Dsg 3 düzeylerindeki sınır değeri için pozitiflik alt sınırı olan 20 U/ml kullanıldı. Başlangıç kortikosteroid dozu için sınır değeri, ortanca değere yakınlığı nedeniyle 1,5 mg/kg/gün kabul edildi.

C. TANIMLAR

Hastalık durumu ve tedaviye yanıt için Uluslararası Pemfigus Komitesi'nin 2008'de yayınladığı konsensusta belirlenen tanımlar klinik uygulamamız doğrultusunda modifiye edilerek kullanıldı (107):

Minimal tedavi altında tam remisyon: Minimal tedavi alan hastada en az iki ay boyunca eski lezyon veya yeni lezyon çıkışı olmaması

Tedavisiz tam remisyon: Sistemik tedavi almayan hastada en az altı ay eski lezyon veya yeni lezyon çıkışı olmaması

Minimal tedavi: ≤ 10 mg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) tedavisi alan hasta +/- herhangi bir dozda adjuvan tedavi

Kısmi remisyon: Minimal tedavili veya tedavisiz tam remisyondaki bir hastada, bir hafta içinde kendiliğinden veya topikal steroid kullanımı ile geçen yeni lezyon çıkışı

Şifa: En az iki yıldır tedavisiz tam remisyonda olunması

Aktif hastalık: Minimal tedavi dozuna henüz düşülememiş olması

Hastalık aktivitesinin kontrolü: Yeni lezyon çıkışının durduğu ve var olan lezyonların iyileşmeye başladığı zaman

İdame: Hastalık aktivitesi kontrol altına alınmış; ancak minimal tedavili tam remisyona henüz ulaşılmamış olması

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

Başlangıç remisyonu: Tedavi başlangıcından sonra ilk kez minimal tedavili tam remisyona ulaşılması

Hastalık şiddeti: Hastalık şiddeti hesaplanırken Herbst ve Bystryn tarafından belirlenen hastalık şiddeti skalası klinik uygulamalarımız doğrultusunda modifiye edildi (Tablo 3-5) (88). Tanı anında etkilenen anatomik bölgeler, kullanılan tedaviler ve dozları göz önünde bulundurularak olgular hastalık şiddetine göre hafif, orta, şiddetli olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Tablo 3. Pemfigus Hastalık Şiddeti Modifiye Skalası, Bölüm A) Tutulum bölgeleri

Tutulum Bölgeleri*	Puan
Lezyonsuz	0
Geçici lezyonlar**	0.5
1 bölge	1
2-3 bölge	2
4-5 bölge	3
≥ 6 bölge	4

*Bölgeler: Saçlı deri, yüz-boyun, üst torso, alt torso, üst ekstremiteler, alt ekstremiteler, oral mukoza, genital mukoza

**Oluştuktan sonra iki gün içerisinde kendiliğinden gerileyen lezyonlar

Tablo 4. Pemfigus Hastalık Şiddeti Modifiye Skalası, Bölüm B) Başlangıç tedavisi

Tedavi	Puan
Tedavisiz	0
Sadece topikal kortikosteroid	0,5
Prednizolon eşdeğeri CS dozu $\leq 0,5$ mg/kg/gün	1
Prednizolon eşdeğeri CS dozu 0,5-0,99 mg/kg/gün	2
Prednizolon eşdeğeri CS dozu 1-1,49 mg/kg/gün	3
Prednizolon eşdeğeri CS dozu $\geq 1,5$ mg/kg/gün	4
AZA, MMF, MTX, CyA, dapson, CYC tedavilerinden en az biri*	+1
RTX, IVIG, plazmaferéz, immünadsorbsiyon en az biri +/- (+1) grubundaki immünsupresifler*	+2

AZA: azatioprin, CS: kortikosteroid, CyA: siklosporin A, CYC: siklofosfamid, IVIG: intravenöz immünglobulin, MMF: mikofenolat mofetil/mikofenolik asit, MTX: metotreksat, RTX: rituksimab

*Kortikosteroid dışı tedavilerden en fazla iki puan alınabilir.

Tablo 5. Pemfigus Hastalık Şiddeti Modifiye Skalası, puanlama*

Hastalık Şiddeti	Mukokütanöz / Kutanöz PV <u>A+B puan toplamı</u>	Mukozal PV <u>B puanı</u>
Hafif	0-3	0-2
Orta	4-7	3-4
Şiddetli	8-10	5-6

*Mukokutanöz ve kutanöz PV olgularında Bölüm A ve Bölüm B puanları toplanır. Mukozal PV olgularında sadece Bölüm B puanı kullanılır.

Kortikosteroide bağlı gelişen yan etkiler: Hayatı tehdit etme ve uzun süreli tedavi gerektiren kalıcı hasar bırakma potansiyeline göre basit ve ciddi yan etkiler olarak iki gruba ayrılmıştır.

Basit yan etkiler:

- Basit enfeksiyonlar: Üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, piyodermiler, selülit, erizipel, lenfanjit, verruka, akut gastroenterit, herpes zoster, otitis eksterna, dental abse, mukokütanöz herpes enfeksiyonları, bronşit, yüzeysel mantar enfeksiyonları

- Kütanöz yan etkiler: Akne, rozase, stria, purpura, eritem, telenjektazi, hipertrikoz, hirşütizm, periferik ödem
- Nöropsikiyatrik yan etkiler: Anksiyete, duygudurum bozukluğu, baş ağrısı, psikoz, deliryum, insomnia
- Gastrointestinal yan etkiler: Dispepsi, gastrit, konstipasyon, hepatotoksisite
- Muskuloskeletal yan etkiler: Miyopati
- Metabolik yan etkiler: Hiperlipidemi, cushingoid görünüm, menstrüel düzensizlik, büyüme geriliği
- Hematolojik yan etkiler: Nötrofil, lenfopeni
- Renal yan etkiler: Böbrek fonksiyon bozukluğu

Ciddi yan etkiler:

- Ciddi enfeksiyonlar: Pnömoni, bakteriyemi, akciğer tüberkülozu, piyelonefrit, akut HBV enfeksiyonu, sfenoid sinüs fungal enfeksiyonu
- Gastrointestinal yan etkiler: Peptik ülser perforasyonu
- Muskuloskeletal yan etkiler: Osteoporoz, femur başı avasküler nekrozu
- Kardiovasküler yan etkiler: Hipertansiyon, koroner arter hastalığı
- Metabolik yan etkiler: Adrenal supresyon, diabetes mellitus
- Renal yan etkiler: Akut ve kronik böbrek yetmezliği
- Oküler yan etkiler: Katarakt, glokom, retina dekolmanı

D. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler “IBM SPSS (Statistical Package 27 Social Sciences) Statistics 20” programına kaydedildi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için dağılım normalse student T test ve dağılım normal değilse Mann Whitney U testi (MU) kullanıldı. Relaps analizi için Pearson ki-kare ve Fisher’s exact test testleri kullanıldı. Çok değişkenli analiz, lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Hastalık süresi, Kaplan Meier analizi ile incelendi. Hastalık süresine etkili faktörlerin tek değişkenli analizi Log Rank testi ile, çok değişkenli analizi ise Cox regresyon analizi ile yapıldı ve %95 güven aralığı dahilinde hazard oranı (HR) hesaplandı. Sadece anlamlı değişkenlerin Kaplan Meier eğrileri paylaşıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

VI. BULGULAR

A. GENEL BİLGİLER

İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniği'nde 1979-2014 yılları arasında pemfigus tanısı ile takip edilen toplam 503 olgunun medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bunlardan 426'sı PV, 67'si PF, 7'si PNP, 3'ü ise Ig A pemfigusu tanısına sahipti (Tablo 6).

Tablo 6. Pemfigus olgularının alt gruplara göre dağılımı

	Olgu (n)	Yüzde (%)
Pemfigus vulgaris	426	84,69
Pemfigus foliaceus	67	13,32
Paraneoplastik pemfigus	7	1,4
IgA pemfigusu	3	0,6
Toplam	503	100

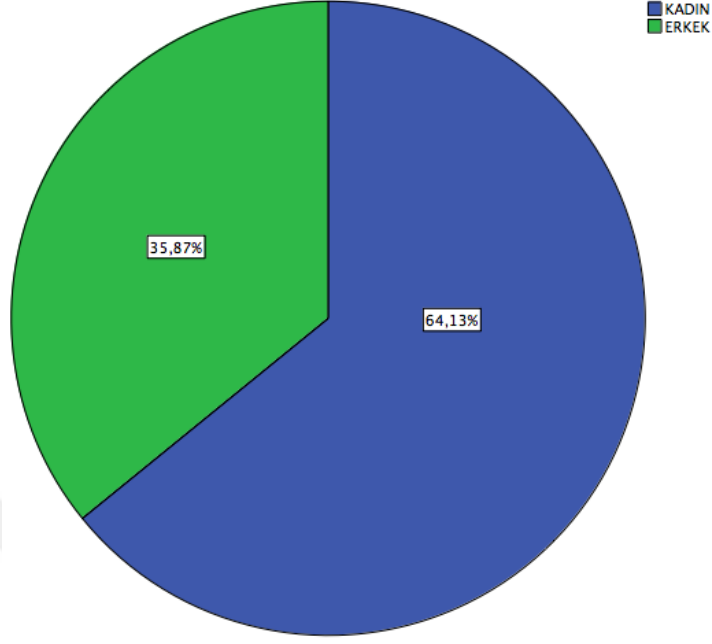
Bu hastaların arasından çalışma kriterlerini karşılayan toplam 184 olgu çalışmaya dahil edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen olguların hastalık alt tipine göre dağılımı

	Olgu (n)	Yüzde (%)
Pemfigus vulgaris	177	96,2
Pemfigus vejetans	7	3,8
Toplam	184	100

1. Yaş ve cinsiyet

Çalışma grubumuz, 118 kadın (%64,1), ve 66 erkekten (%35,9) oluşmaktadır (Şekil 1). Kadın/erkek oranı 1,8'dir. Çalışma grubunun tanı anındaki yaş ortalaması 42,9; yaş aralığı ise 7-68 olarak saptandı. Bu olgulardan 5'i (%2,7) 18 yaş altı, 8'i (%4,4) ise 65 yaş üstü gruba aitti. Cinsiyete göre yaş ortalaması karşılaştırıldığında kadınlarda 42,5 ($\pm 12,7$); erkeklerde ise 43,6 ($\pm 13,2$) olarak saptandı (Tablo 8). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (t test, $p=0,568$).



Şekil 1. Pemfigus vulgaris olgularının cinsiyete göre dağılımı

Tablo 8. Pemfigus vulgaris olgularında tanı anındaki yaşın cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	YAŞ		
	Ortalama	Ortanca	Aralık
Kadın	42,5±12,7	42,5	7-68
Erkek	43,6±13,2	45	13-68
Toplam	42,9±12,8	43	7-68

2. Hastaların kişisel alışkanlıkları

Başvuru anında olguların 34'ü (%18,5) aktif olarak sigara içiyorken, 13'ü (%7,1) içip bırakmış, 2'si (%1,1) sosyal içiciydi, 98 olgu (%53,3) hiç sigara içmemişti (Tablo 9). Eski hastalardan 37 olgunun (%20,1) sigara kullanım durumuna dair kayıt tutulmamıştı. Alkol kullanan 3 (%1,6), sosyal içici 13 (%7,1), hiç içmemiş 130 (%70,7) hasta varken, 38 (%20,7) hastanın alkol kullanım durumu aynı nedenlerle kaydedilemedi (Tablo 9).

Tablo 9. Pemfigus vulgaris hastalarının kişisel alışkanlıkları

Kullanım durumu	Sigara		Alkol	
	Olgu (n)	Yüzde (%)	Olgu (n)	Yüzde (%)
İçiyor	34	18,5	3	1,6
İçip bırakmış	13	7,1	0	0
Sosyal içici	2	1,1	13	7,1
Hiç içmemiş	98	53,3	130	70,7
Bilinmiyor	37	20,1	38	20,7

3. Hastaların komorbiditeleri

Çalışma grubunda 31 (%16,8) hastada hiperlipidemi, 28 (%15,2) hastada hipertansiyon (HT), 1 (%0,5) hastada malignite, 11 (%6) hastada diabetes mellitus (DM), 6 (%3,3) hastada ise koroner arter hastalığının (KAH) pemfigusa eşlik ettiği gözlemlendi (Tablo 10). Olguların %57,1'i (n=105) sayılanlar haricinde en az bir komorbiditeye daha sahipti.

Tablo 10. Pemfigus vulgaris hastalarında başvuru anında eşlik eden komorbiditeler

	Hiperlipidemi	HT	Malignite	DM	KAH	Diğer
Olgu (n)	31	28	1	11	6	105
Yüzde (%)	16,8	15,2	0,5	6	3,3	57,1

DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı

Altı erkek, 5 kadın toplam 11 olguya malignite eşlik etmekteydi (%6,5). Olguların sadece birinde tanı anında malignite mevcuttu; kalan 10'unda malignite izlem sırasında gelişti. Bu hastaların hepsi PV tanısına sahipti. Yaşları 32-68 arasında değişen bu olguların 5'i hayatta olup, 6'sı vefat etmişti. Malignite eşlik eden hastaların hastalık şiddeti incelendiğinde 1 olgu hafif, 3 olgu orta, 6 olgu şiddetli olarak saptanırken, 1 olgunun hastalık şiddeti ile ilgili veri mevcut değildi. Son vizitte tedaviye yanıtları açısından incelendiğinde 3 hastada minimal tedavili tam remisyon, 2 hastada tedavisiz tam remisyon, 4 hastada şifa ve 1 hastada kısmi remisyon sağlanmışken, 1 hastada hastalık aktif olarak devam etmekteydi. Saptanan maligniteler renal hücreli karsinom (n=2), meme adenokarsinomu (n=2), prostat adenokarsinomu (n=1), mesane adenokarsinomu (n=1), pankreas adenokarsinomu (n=1), miksoid liposarkom (n=1), multiple myelom (n=1), menenjiom (n=1), ve Kaposi sarkomu idi (n=1) (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma grubunda görülen malignite türleri

Malignite türü	Olgu (n)
Meme adenokarsinomu	2
Renal hücreli karsinom	2
Prostat adenokarsinomu	1
Mesane adenokarsinomu	1
Pankreas adenokarsinomu	1
Miksoid liposarkom	1
Multiple myelom	1
Menenjiom	1
Kaposi sarkomu	1
Toplam	11 (%6)

B. HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

1. Tutulum yerleri

Olguların 128’inde (%69,6) mukokutanöz, 50 (%27,2) olguda yalnız mukozal, 6 (%3,3) olguda ise yalnız kutanöz tutulum bulunuyordu (Tablo 12). Anatomik bölgelerden olguların %96,2’sinde orofaringeal (n=177), %30,4’ünde saçlı deri (n=56), %23,4’ünde baş-boyun (n=43), %59,2’sinde üst torso (n=109), %51,6’sında alt torso (n=95), %22,3’ünde üst ekstremité (n=41), %21,7’sinde alt ekstremité (n=40), %16,8’inde genital (n=31) ve %3,3’ünde oküler (n=6) tutulum mevcuttu (Tablo 13). Buna göre hastaların neredeyse tümünde oral tutulum gözlenirken, deride en sık tutulum ise üst ve alt tordsoda gözlandı.

Tablo 12. Pemfigus vulgaris hastalarının tutulum yerine göre klinik tipleri

Tutulum	Olgu (n)	Yüzde (%)
Mukokutanöz	128	69,6
Mukozal	50	27,2
Kutanöz	6	3,3

Tablo 13. Pemfigus vulgaris hastalarında ilk başvuruda etkilenen anatomik bölgeler

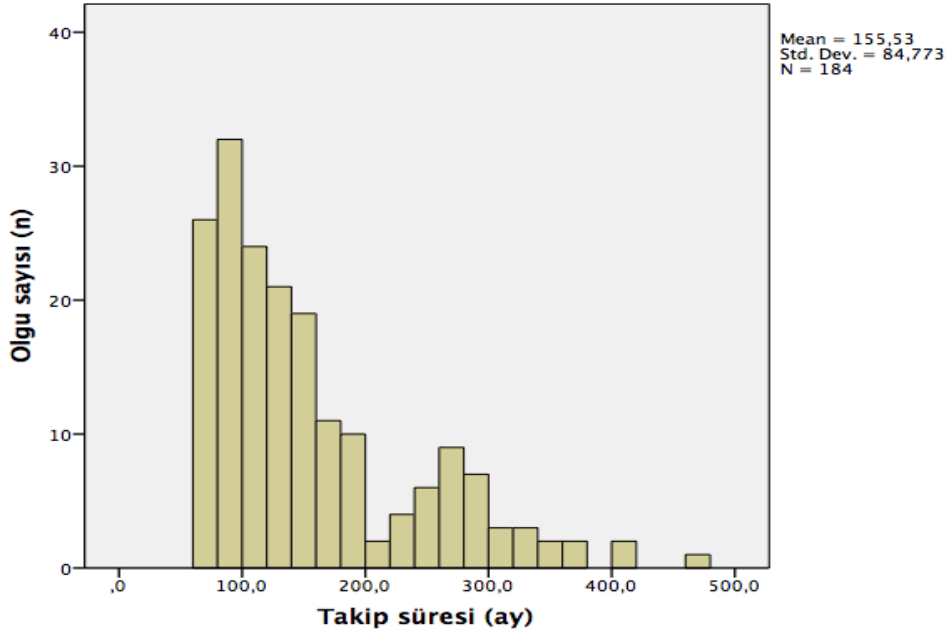
	Olgu (n)	Yüzde (%)
Saçlı deri	56	30,4
Baş-boyun	43	23,4
Üst torso	109	59,2
Alt torso	95	51,6
Üst ekstremité	41	22,3
Alt ekstremité	40	21,7
Oral-nazofaringeal	177	96,2
Genital	31	16,8
Oküler	6	3,3

2. Tanıda gecikme

Hastalığın başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre çalışma grubumuzda ortalama 6,4 ay (0-96, SD: 9,8), ortanca değer ise 3 ay saptandı. Sadece mukozal tutulumlu (ortalama $6,9 \pm 10,8$ ay, ortanca 3) ve deri tutulumu (ortalama $5,2 \pm 6,9$ ay, ortanca 3,3) olan hastalarda tanı konana kadar geçen süreler karşılaştırıldığında, sadece mukozal tutulumlu olguların hastaneye daha geç başvurduğu görüldü; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (MU, $p=0,802$). Ortalama tanıda gecikme süresi kadınlarda 7,3 ay (0-96, SD: 11,5, ortanca: 4), erkeklerde ise 4,8 ay (0,5-36, SD: 5,6, ortanca: 3) saptandı. Kadınların erkeklere göre hastaneye daha geç başvurduğu görülse de, aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (MU, $p=0,77$).

3. Takip süresi

Çalışmaya dahil edilen olgular ortalama $155,5 \pm 84,8$ (ortanca 131,5) ay takip edilmişlerdir. En uzun takip edilen olgu 469 ay; en kısa takip edilen olgu ise 60 ay takip edilmiştir. Olguların takip süresine göre dağılımı Şekil 2’de incelenebilir.



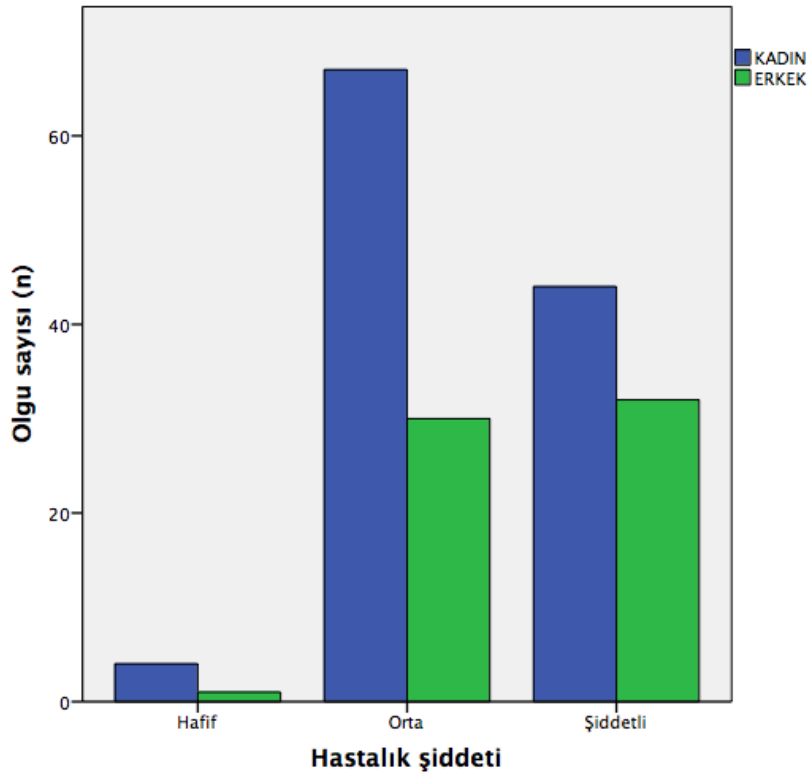
Şekil 2. Pemfigus vulgaris olgularının takip süresine göre dağılımı

4. Hastalık şiddeti

Tanı anında etkilenen anatomik bölgeler, kullanılan tedaviler ve dozları göz önünde bulundurularak olgular hastalık şiddetine göre hafif, orta, şiddetli olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastalık şiddeti hesaplanırken Herbst ve Bystryń tarafından belirlenen şiddet skalasının modifiye versiyonu (Tablo 3-5) kullanıldı (88). Olguların başvuru anındaki hastalık şiddetine göre dağılımı Tablo 14’te özetlenmiştir. Cinsiyete göre hastalık şiddeti değerlendirildiğinde kadınların en çok orta şiddetli, erkeklerin ise daha çok şiddetli hastalık ile başvurduğu görülmektedir (Şekil 3). Erkeklerde şiddetli hastalıkla başvurma oranı (%50,8) kadınlara göre (%38,3) daha yüksek olsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kikare: 2,6, $p=0,106$).

Tablo 14. Pemfigus vulgaris olgularında başvuru anındaki hastalık şiddeti

Hastalık şiddeti	Olgu (n)	Yüzde (%)
Hafif	5	2,7
Orta	97	52,7
Şiddetli	76	41,3
Veri yok	6	3,3



Şekil 3. Pemfigus vulgaris olgularının cinsiyete göre tanı anındaki hastalık şiddeti dağılımı

5. İmmünserolojik özellikler

Direkt immünfloresan inceleme sonuçları mevcut olan 142 hastanın 122'sinde (%85,9) IgG ve C3 ile epidermiste interselüler boyanma gözlenmiş iken, 20'sinde (%14,1) sadece IgG ile boyanma gözlenmiştir (Tablo 15). Bu da hastaların %85,9'unun hastalığın aktif döneminde başvurduğunu göstermektedir.

Tablo 15. Pemfigus vulgaris olgularında direkt immünfloresan incelemede epidermiste interselüler boyanma paterni

DIF sonucu	Olgu (n)	Yüzde (%)
IgG + C3	122	85,9
IgG	20	14,1

DIF: direkt immünfloresan inceleme

Olguların %97'sinde (n=163) başvuru anında IIF incelemesinde dolaşan antikor saptanmışken, %3'ünde (n=5) dolaşan antikor saptanmadı. Başlangıç remisyonuna girdikten sonra bakılan IIF incelemelerinde ise olguların %52,8'inde (n=84) dolaşan antikor saptanırken %47,2'sinde (n=75) dolaşan antikor saptanmadı (Tablo 16). Buna göre dolaşan antikorların tedavi ile kaybolduğu ve azaldığı, IIF sonucunun hastalık aktivitesi ile korele olduğu söylenebilir.

Tablo 16. Pemfigus vulgaris olgularında tanı anında ve remisyonunda bakılan indirekt immünfloresan inceleme sonuçları

IIF sonucu	Tanı anı (%)	Remisyon (%)
Pozitif	163 (%97)	84 (%52,8)
Negatif	5 (%3)	75 (%47,2)
Toplam	168 (%100)	159 (%100)

IIF: indirekt immünfloresan inceleme

ELISA yöntemiyle Dsg 1 ve Dsg 3 düzeyleri düzenli olarak kontrol edilen toplam 109 olgunun 8'inde (%4,3) bu düzeyler hastalık seyri boyunca negatif (seronegatif) seyretti (Tablo 17). Veri olmayan 75 hasta, ELISA yöntemi henüz kullanıma geçmediği zamanlarda takip edilmişti.

Tablo 17. Pemfigus vulgaris olgularında anti-desmoglein 1 IgG ve anti-desmoglein 3 IgG pozitifliği

	Olgu (n)	Yüzde (%)
Seronegatif*	8	4,3
Seropozitif**	101	54,9
Veri yok	75	40,8

*Başvuru anı dahil olmak üzere takip süresince anti-desmoglein 3 IgG ve anti-desmoglein 1 IgG düzeyleri her zaman negatif bulunan olgular

**Başvuru anı veya relaps dönemlerinde en az bir kez anti-desmoglein 3 IgG ve/ya anti-desmoglein 1 IgG düzeyleri pozitif bulunan olgular

Tanı anında bakılan Dsg 1 ve Dsg 3 düzeyleri sırasıyla ortalama 43,2 U/ml ve 134,4 U/ml olarak ölçülmüştür. Başlangıç remisyonuna girdikten sonra ise Dsg 1 düzeyi ortalama 6,3 U/ml;

Dsg 3 düzeyi ise 53,5 U/ml olarak ölçülmüştür (Tablo 18). Buna göre Dsg 1 ve Dsg 3 seviyeleri tedaviyle düşmekte ve hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermektedir.

Tablo 18. Pemfigus vulgaris olgularında tanı anı ve remisyon dönemlerinde ortalama anti-desmoglein 1 IgG ve anti-desmoglein 3 IgG düzeyleri

	Dsg 1* (U/ml)	Dsg 3* (U/ml)
Tanı anı	43,2 ± 53,2	134,4 ± 63,9
Remisyon	6,3 ± 13	53,5 ± 62,1

Dsg 1: anti-desmoglein 1 IgG, Dsg 3: anti-desmoglein 3 IgG

*20 U/ml düzeyinin üstü pozitif olarak belirlenmiştir.

6. Eritrosit sedimentasyon hızı

PV hastalarında tanı anında bakılan ESR düzeyi ortalaması 21,7±15 mm/saat (3-70 mm/saat) olarak üst sınırdan hafif yüksek saptanmıştır.

7. Tedavi

a. Hospitalizasyon

Olguların 171'i (%92,9) ilk başvuruda yatırılarak tedavi edilmişti. Hasta başına ortalama yatış sayısı 1,6 idi. Ortalama ilk yatış süresi 42,3±21,5 (5-120) gündü. Olguların yatış sayısına göre dağılımı Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19. Pemfigus vulgaris olgularının yatış sayılarına göre dağılımı

Yatış sayısı	Olgu (n)	Yüzde (%)
Yatış yok	13	7,2
1	116	64,1
2	25	13,8
3	14	7,7
4	8	4,4
5 ve üstü	5	2,8

b. Başlangıç tedavisi

Başlangıç tedavisi bilgilerine ulaşılabilen 182 hastanın 59'unda (%32,4) sadece kortikosteroid, 108'inde (%59,3) CS ve AZA, 10'unda (%5,4) CS ve MMF, 3'ünde (%1,6) CS

ve dapson, 1'inde (%0,5) CS, AZA ve dapson ve 1'inde (%0,5) AZA, MTX ve plazmaferez (dilate kardiyomiopati nedeniyle CS kullanımı kontrendike) kullanıldı (Tablo 20).

Tablo 20. Pemfigus vulgaris olgularının başlangıç tedavisine göre dağılımı

Başlangıç tedavisi	Olgu (n)	Yüzde (%)
CS + AZA	108	59,3
CS	59	32,4
CS + MMF	10	5,4
CS + Dapson	3	1,6
CS + AZA + Dapson	1	0,5
AZA+ MTX + Plazmaferez	1	0,5
Toplam	182	100

AZA: Azatioprin, CS: kortikosteroid, MMF: Mikofenolat mofetil, MTX: Metotreksat

Çalışma grubunda ortalama başlangıç kortikosteroid dozu 112,9 mg/gün (40-200 mg/gün, SD: 32,3), ortalama değer ise 120 mg/gün olarak bulunmuştur. Kilogram başına başlangıç kortikosteroid dozu ise ortalama ve ortalama 1,7 mg/kg/gün (0,5-3,3 mg/kg/gün, SD:0,5) bulunmuştur.

c. Tedavi seyri

Tedavi seyri boyunca 26 olguda sadece CS kullanılmışken, 157 olguda hem CS hem de adjuvan tedavi kullanılmıştır (Tablo 21). Bir olguda ise dilate kardiyomiopati olması nedeniyle sadece adjuvan tedavi kullanılmış olup, olgularda tedavi seyri boyunca kullanılan tedavilere ilişkin detaylar Tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 21. Pemfigus vulgaris olgularında tedavi seyri boyunca kortikosteroid ve adjuvan tedavi kullanım durumu

Tedavi	Olgu (n)	Yüzde (%)
CS	26	14,1
CS + adjuvan	157	85,3
Adjuvan	1*	0,5
Toplam	184	100

CS: kortikosteroid

*Olguda dilate kardiyomiopati olması nedeniyle kortikosteroid kullanımı kontrendike idi.

Tablo 22. Pemfigus vulgaris olgularında takip boyunca kullanılan tedaviler

Tedavi	Kullanım		Yan etki		Ortalama süre (ay)
	Olgu (n)	Yüzde (%)	Olgu (n)	Yüzde (%)	
Kortikosteroid	183	99,5	178	96,7	
AZA	149	81	49	32,9	43,3
MMF	55	29,9	19	34,5	37
IVIG	18	9,8	3	16,7	
Dapson	15	8,2	5	33,3	9,5
Rituksimab	10	5,4	0	0	
MTX	7	3,8	4	57,1	23
Plazmaferez	5	2,7	2	40	
Pulse kortikosteroid	3	1,6	3	100	
Siklofosfamid	3	1,6	1	33,33	1
Siklosporin A	2	1,1	2	100	1,25

AZA: azatioprin, IVIG: intravenöz immünglobulin, MMF: mikofenolat mofetil, MTX: metotreksat

Çalışma grubunda sadece dört hastada (%2,2) tedavi seyri sırasında hiç yan etki gözlenmedi; 180 hastada (%97,8) herhangi bir tedaviye bağlı en az bir yan etki görüldü. Kortikosteroid kullanan 183 olgudan 178'inde (%96,7) CS'e bağlı en az bir yan etki gözlenirken 5 hastada (%3,3) CS ile ilişkili yan etki görülmedi.

d. Kullanılan ilaçlar

(1). Kortikosteroid

Çalışma grubunda 183 olguda tedavide kortikosteroid kullanılırken bir olguda dilate kardiomiopati nedeniyle sadece adjuvan tedavi kullanıldı (Tablo 21). Bu olguların üçü başlangıç tedavisinde IV infüzyon ile 3-5 günlük kürler halinde 500 mg/gün prednizolon tedavisi de almıştı (pulse CS tedavisi).

Kortikosteroidle bağlı gelişen yan etkiler, hayatı tehdit etme ve ameliyat veya uzun süreli tedavi gerektiren kalıcı hasar bırakma potansiyeline göre basit ve ciddi yan etkiler olarak iki gruba ayrıldı (bkz. Bölüm III. Gereç ve yöntemler). CS kullanan 183 hastanın %96,7'sinde

(n=178) kortikosteroide bağı en az bir basit yan etki, %19,1’inde (n=35) sadece basit yan etki, %77,7’sinde (n=143) ise ayrıca en az bir ciddi yan etki daha gözlenmiştir (Tablo 23). Bu yan etkiler Tablo 24’te detaylı olarak incelenebilir. Çalışma grubunda en sık görülen ciddi yan etki osteoporoz (n=70, %38), basit yan etki ise yüzeysel fungal enfeksiyonlardır (n=143, %77,7). Ciddi yan etki görülenler (ortalama $1,7 \pm 0,6$ mg/kg/gün) ve görülmeyenlerin (ortalama $1,6 \pm 0,5$ mg/kg/gün) ortalama başlangıç CS düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (t test, $p=0,282$).

Tablo 23. Pemfigus vulgaris olgularında tedavi süresince kortikosteroide bağı karşılaşılan basit ve ciddi yan etki varlığı

Yan etki	Olgu (n)	Yüzde (%)
Yok	6	3,0
Sadece basit	35	19,1
Ciddi ± basit	143	77,7
Toplam	183	100

Tablo 24. Pemfigus vulgaris olgularında tedavi seyri sırasında kortikosteroide bağı ortaya çıkan yan etkiler

Yan etkiler		Olgu (n)	Yüzde (%)
Ciddi yan etkiler	Osteoporoz	70	38
	Katarakt	62	33,7
	Hipertansiyon	58	31,5
	Diabetes mellitus	50	27,2
	Ciddi enfeksiyonlar*	14	7,6
	Femur başı avasküler nekrozu	14	7,6
	Adrenal supresyon	12	6,5
	Glokom	12	6,5
	Tromboembolik olaylar (yüzeysel tromboflebit, DVT, PTE vs.)	8	4,3
	Koroner arter hastalığı	7	3,8
	Renal hasar (ABY, KBY)	3	1,6
	Retina dekolmanı	3	1,6
	Diğer ⁺	5	2,7

Basit yan etkiler	Yüzeysel fungal enfeksiyonlar	143	77,7
	Basit enfeksiyonlar**	96	52,2
	Hiperlipidemi	64	34,8
	Hematolojik yan etkiler (nötrofili, lökopeni, anemi)	52	28,3
	Cushingoid görünüm	45	24,5
	Gastrointestinal intolerans (dispepsi, gastrit, peptik ülser)	38	20,7
	Steroid miyopatisi	29	15,8
	Psikiyatrik yan etkiler (depresyon, anksiyete, psikoz, deliryum, insomnia vs.)	27	14,7
	Steroid aknesi/rozasesi	26	14,1
	Kütanöz yan etkiler (stria, purpura, telenjektazi, eritem)	18	9,8
	Konstipasyon	9	4,9
	Geçici hiperglisemi	8	4,4
	Hepatotoksisite	7	3,8
	Hipertrikoz, hirsütizm	7	3,8
	Hipokalemi	5	2,7
	Menstrüel düzensizlik	4	2,2
	Baş ağrısı	3	1,6
	Periferik ödem	3	1,6
	Diffüz alopesi	3	1,6
	Seboreik dermatit	3	1,6
	Diğer ⁺⁺	13	7,1

***Ciddi enfeksiyonlar:** Pnömoni (n=8), sepsis (n=2), akciğer tüberkülozu (n=1), piyelonefrit (n=1), akut HBV enfeksiyonu (n=1), sfenoid sinüs fungal enfeksiyonu (n=1)

****Basit enfeksiyonlar:** Üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, piyodermiler, selülit, erizipel, lenfanjit, verruka, akut gastroenterit, herpes zoster, otitis eksterna, dental abse, mukokütanöz herpes enfeksiyonları, bronşit

⁺Diğer majör yan etkiler: Akut disemine ensefalomyelit (n=1), bebekte dudak-damak yarığı (n=1), büyüme gelişme geriliği (n=1), diafragma paralizi (n=1), fasyal paralizi (n=1).

⁺⁺Diğer minör yan etkiler: Geçici TSH baskılanması (n=2), azospermi (n=1), artralji (n=1), eklem effüzyonu (n=1), episklerit (n=1), geçici periferik nöropati (n=1), impotans (n=1), morfea (n=1), piyogenik granülom (n=1), tremor (n=1), üveit (n=1), vertigo (n=1).

(2). Azatioprin

Çalışma grubumuzda en yüksek oranda kullanılan adjuvan tedavi olan azatioprin, toplam 149 hastada tedavi seyrinin bir noktasında kullanıldı (%81). Ortalama AZA kullanım süresi 43,3 ay (0.3-290, SD: 44,2) olarak saptandı. AZA kullanan hastaların %32,9’unda en az bir yan etki gelişti (n=49). En sık gözlenen yan etki olan kemik iliği supresyonu 22 olguda (%14,8) gözlemlendi (Tablo 25). Kemik iliği supresyonunu sırayla hepatotoksisite (n=18), gastrointestinal intolerans (n=4), enfeksiyon (idrar yolu enfeksiyonu, verruka) (n=2), jinjival hiperplazi (n=2), kutanöz vaskülit (n=1), böbrek fonksiyon bozukluğu (n=1), akut ürtiker (n=1) ve baş ağrısı (n=1) takip etti (Tablo 25).

Tablo 25. Pemfigus vulgaris olgularında azatioprine bağlı gelişen yan etkiler

Yan etkiler	Olgu (n)	Yüzde (%)
Kemik iliği supresyonu (lenfopeni, nötropeni, trombositopeni)	22	14,8
Hepatotoksisite	18	12,1
Gastrointestinal intolerans	4	2,7
Enfeksiyon	2	1,3
Jinjival hiperplazi	2	1,3
Kutanöz vaskülit	1	0,7
Akut ürtiker	1	0,7
Böbrek fonksiyon bozukluğu	1	0,7
Baş ağrısı	1	0,7

AZA kullanan olgularda en sık tedaviyi kesme nedeni %43 (n=64) ile remisyona girme olarak saptandı (Tablo 26). Olguların %15,4’ünde yan etkiye bağlı (n=23), %8,7’sinde yanıtızlık veya etki kaybı gelişmesine bağlı (n=13), %1,3’ünde ise finansal nedenlere (rapor ve geri ödeme sorunları) bağlı (n=2) olarak tedavi kesildi. Olguların %12,8’sinde (n=19) tedavi kesilme nedeni bilinmiyor iken %6,7’sinde çalışma yapıldığı sırada tedavi devam etmekteydi (n=10).

Tablo 26. Pemfigus vulgaris olgularında azatioprin tedavisini sonlandırma nedenleri

Tedaviyi kesme nedeni	Olgu (n)	Yüzde (%)
Remisyon	64	43
Yan etki	23	15,4
Yanıtsızlık/etki kaybı	13	8,7
Hasta kendi kesmiş	18	12,1
Diğer (finansal nedenler)	2	1,3
Tedavi devam ediyor	10	6,7
Bilinmiyor	19	12,8
Toplam	149	100

(3). Mikofenolat mofetil / mikofenolik asit

Toplam 55 olgu MMF tedavisi almıştı (%29,9). Ortalama MMF kullanım süresi 37 ay (0,2-114, SD: 27,9) olarak saptandı. MMF alanların %34,5'inde tedavi seyri sırasında en az bir yan etki gözlemlendi. Gastrointestinal intolerans, MMF alan olgularda en sık görülen yan etkiydi (n=6, %10,9). Gözlenen diğer yan etkiler hepatotoksisite (n=4), anemi ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler (n=3), sık basit enfeksiyon geçirme (n=1), jinjival hiperplazi (n=1), elektrolit dengesizliği (n=1) ve alopesiydi (n=1) (Tablo 27).

Tablo 27. Pemfigus vulgaris olgularında mikofenolat mofetil veya mikofenolik aside bağlı gelişen yan etkiler

Yan etkiler	Olgu (n)	Yüzde (%)
Gastrointestinal intolerans	6	10,9
Hepatotoksisite	4	7,3
Hematolojik yan etkiler (anemi, trombositopeni)	3	5,5
Sık basit enfeksiyon geçirme	1	1,8
Jinjival hiperplazi	1	1,8
Vertigo	1	1,8
Elektrolit dengesizliği	1	1,8
Alopesi	1	1,8

Tedaviyi kesme nedenleri remisyon (n=18), ilaç raporu ve geri ödeme gibi finansal nedenler (n=9), yan etki (n=7), hastanın kendi kesmesi (n=7) ve yanıtsızlık/etki kaybı (n=2)

olarak saptandı. Beş olguda tedaviyi kesme nedeni bilinmez iken, yedi olgunun tedavisi çalışma yapıldığı sırada halen devam etmekteydi (Tablo 28).

Tablo 28. Pemfigus vulgaris olgularında mikofenolat mofetil/mikofenolik asit tedavisini sonlandırma nedenleri

Tedaviyi kesme nedeni	Olgu (n)	Yüzde (%)
Remisyon	18	32,7
Yan etki	7	12,7
Yanıtızsızlık/etki kaybı	2	3,6
Hasta kendi kesmiş	7	12,7
Diğer (finansal nedenler)	9	16,4
Tedavi devam ediyor	7	12,7
Bilinmiyor	5	9,1
Toplam	55	100

(4). Dapson

Toplam 15 olgu dapson tedavisi almıştı (%8,2). Ortalama dapson kullanım süresi 9,5 ay (1-32, SD: 11,5) olarak bulundu. On beş hastanın 5'inde dapsona bağlı en az bir yan etki gözlemlendi (%33,3). En sık görülen yan etki methemoglobinemi (n=2) iken, görülen diğer yan etkiler artralji (n=1), baş ağrısı (n=1) ve hepatotoksisiteydi (n=1).

Dapson kullanan hastalarda tedaviyi kesme nedeni sırasıyla hastanın kendi kesmesi (n=6), yan etki (n=3) ve remisyondu (n=1). Beş olguda dapson tedavisinin neden kesildiği bilgisine ulaşılamadı (Tablo 29).

Tablo 29. Pemfigus vulgaris olgularında dapson tedavisini sonlandırma nedenleri

Tedaviyi kesme nedeni	Olgu (n)	Yüzde (%)
Remisyon	1	6,7
Yan etki	3	20
Hasta kendi kesmiş	6	40
Bilinmiyor	5	33,3
Toplam	15	100

(5). Metotreksat

Toplam 7 hastada MTX tedavisi kullanılmıştı (%3,8). Ortalama MTX kullanım süresi 23 ay (3-39, SD: 14,8) olarak saptandı. MTX kullanan olguların 4'ünde (%57,1) MTX'a bağlı en az bir yan etki gözlemlendi. Görülen yan etkiler anemi (n=2), trombositopeni (n=1) ve hepatotoksisiteydi (n=1). Tedavi, en sık olarak yan etki nedeniyle sonlandırılmıştı (n=3). İki olgunun tedavisi remisyona girdiği için kesilmiş, bir olgunun tedavi kesilme nedeni ise bilinmemekteydi; çalışma yapıldığı sırada bir olgunun tedavisi devam etmekteydi (Tablo 30).

Tablo 30. Pemfigus vulgaris olgularında metotreksat tedavisini sonlandırma nedenleri

Tedaviyi kesme nedeni	Sayı (n)	Yüzde (%)
Remisyon	2	28,6
Yan etki	3	42,9
Tedavi devam ediyor	1	14,3
Bilinmiyor	1	14,3
Toplam	7	100

(6). Siklosporin A

İki hastanın tedavisinde siklosporin A kullanılmıştı. Ortalama kullanım süresi 1,25 ay (0.5-2, SD: 1,1) olarak bulundu. Bir olguda yan etki nedeniyle tedavi kesilmiş ve bir olgu tedaviyi kendi kesmişti. Yan etki olarak toksik hepatit (n=1) ve halsizlik (n=1) gözlemlendi.

(7). Siklofosfamid

Siklofosfamid kullanılan üç hastadan birinde tedavi pulse dozunda verilirken (tek kür 500 mg siklofosfamid IV infüzyon ile) diğer iki hastada oral formda 2 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştı. Oral tedavi alan hastalardan birinde konvülsiyon nedeniyle tedavi birinci ayda kesilirken, diğer hastada remisyon nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Olgularda tedavi sırasında görülen tek yan etki konvülsiyondur.

(8). Rituksimab

Çalışma grubunda 10 olgu (%5,4) tedavi seyrinin bir noktasında rituksimab tedavisi almıştı. Bu olguların hiçbirinde herhangi bir yan etki gözlenmedi.

(9). İntravenöz immünglobulin

IVIG tedavisi uygulanan 18 olgunun 3'ünde (%16,7) en az bir yan etki görüldü. İki hastada baş ağrısı gözlenirken (n=2), bir hastada infüzyon sırasında hipertansiyon (n=1) gelişti.

(10). Plazmaferez ve fotoferez

Dört PV'li hasta sırasıyla 2, 7, 7 ve 12 seans plazmaferez tedavisi aldı. Bir hasta bir yıl boyunca ekstrakorporeal fotoferez tedavisi aldı. Plazmaferez tedavisi alan hastaların ikisinde en az bir yan etki gözlenirken ekstrakorporeal fotoferez alan hastada yan etki gözlenmedi. Bir olguda hipoalbuminemi, hipokalsemi ve katater enfeksiyonu; diğer olguda ise hipoalbuminemi ve bakteriyemi gelişti. Her iki olgunun tedavisi yan etki nedeniyle sonlandırıldı.

8. Başlangıç remisyonu

Başlangıç remisyonu, tedavi başlangıcından sonra ilk kez minimal tedavili tam remisyona ulaşılması olarak tanımlandı. Çalışma grubundaki 184 hastadan 182'si başlangıç remisyonuna ulaştı (%98,9). Kalan iki hasta ise hayatta ve takiplerine devam etmektedir. Başlangıç remisyonuna giren hastaların 31'inde takip süresi boyunca hiç relaps gerçekleşmemişken, 153'ünde hastalık tekrarladı (Tablo 31). Başlangıç remisyonuna ulaşma süresi ortalama 16 ay (1-117, SD: 17,5); başlangıç remisyonunda kalma süresi ise ortalama 20,5 ay (2-117, SD: 21,4) olarak saptandı.

Tablo 31. Pemfigus vulgaris olgularında başlangıç remisyonu

		Olgu (n)	Yüzde (%)
Başlangıç remisyonu yok		2	1,1
Başlangıç remisyonu var	Kalıcı	31	16,9
	Geçici	153	83,2
Toplam		184	100

9. Relaps

Başlangıç remisyonuna giren 182 hastanın 153'ünde relaps gözlemlendi (%83,2). Hastalığın farklı evrelerinde relaps sayıları incelendiğinde en yüksek ortalama relaps sayısı minimal tedavili tam remisyon sırasında (ortalama 1,8); en az ise tedavisiz tam remisyon sırasında (ortalama 0,5) gözlemlendi (Tablo 32). Sadece ilk beş yılda meydana gelen relaps sayıları incelendiğinde ise en çok relaps idame sırasında (ortalama 1,1) görülmüş, en az ise tedavisiz tam remisyon sırasında (ortalama 0,2) görülmüştür (Tablo 33).

Tablo 32. Pemfigus vulgaris olgularının takipte görülen ortalama relaps sayıları

Relaps sayısı	İdame	Minimal tedavili tam remisyon	Tedavisiz tam remisyon	Toplam
Ortalama	1,41 ± 2,3	1,8 ± 1,9	0,5 ± 0,9	3,7 ± 3,4
Ortanca	0	1	0	3
Minimum	0	0	0	0
Maksimum	12	9	5	18

Tablo 33. Pemfigus vulgaris olgularının ilk beş yılda görülen ortalama relaps sayıları

Relaps sayısı	İdame	Minimal tedavili tam remisyon	Tedavisiz tam remisyon	Toplam
Ortalama	1,1 ± 1,6	0,9 ± 1,1	0,2 ± 0,49	2,2 ± 2
Ortanca	0	1	0	2
Minimum	0	0	0	0
Maksimum	8	6	2	9

10. Tedaviye yanıt

Tedaviye yanıt değerlendirilmesinde olguların son vizit veya vefat ettikleri zamandaki klinik durumları baz alındı. Olguların 71'inde (%38,6) şifa, 22'sinde (%11,4) tedavisiz tam remisyon, 60'ında (%32,6) minimal tedavili tam remisyon, 8'inde (%4,3) kısmi remisyona ulaşıldı; 24'ünde (%13) ise hastalık aktif olarak devam etmekteydi (Tablo 34).

Tablo 34. Pemfigus vulgaris olgularında tedaviye yanıt

Tedaviye yanıt	Olgu (n)	Yüzde (%)
Aktif hastalık	24	13
Kısmi remisyon	8	4,3
Minimal tedavili tam remisyon	60	32,6
Tedavisiz tam remisyon	22	11,4
Şifa	71	38,6
Toplam	184	100

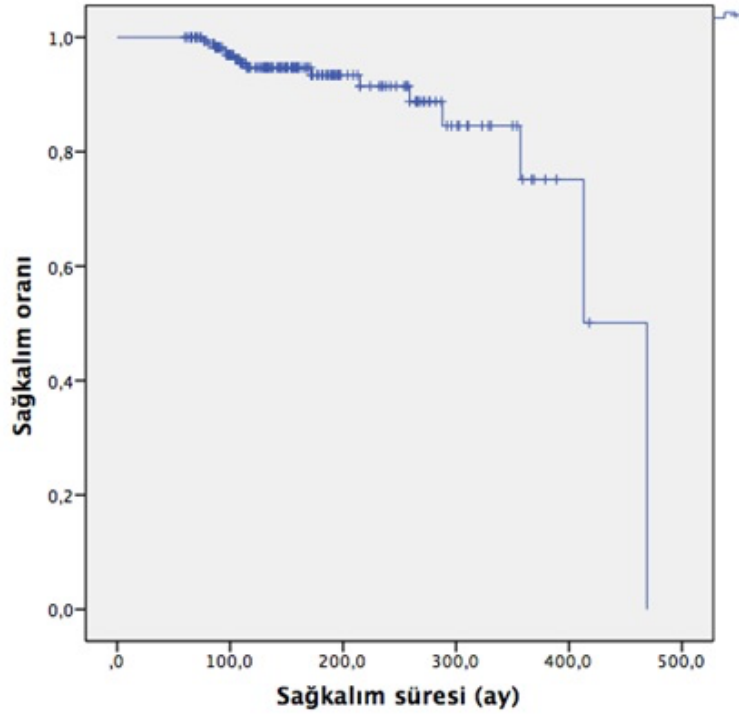
12. Sağkalım

Çalışmaya dahil edilen 184 hastanın 132'si (%71,7) çalışma yapıldığı sırada hayatta olup, 15'i (%8,2) vefat etmişti (Tablo 35). Kalan 37 hastanın ise son durumu hakkında bilgi alınamadı (%20,1).

Tablo 35. Pemfigus vulgaris olgularında sağkalım

Durum	Olgu (n)	Yüzde (%)
Hayatta	132	71,7
Vefat	15	8,2
Bilinmiyor	37	20,1
Total	184	100

Çalışma grubunun ortalama sağkalım süresi 402,7 ay olarak bulundu (366,3-439,1, SE: 18,6) (Şekil 4). Ortalama ölüm yaşı 66,3 (38-84, SD: 13) saptandı.



Şekil 4. Pemfigus vulgaris olgularının genel sağkalım eğrisi

Olgulardan 3'ü (%1,6) pemfigusa bağlı veya pemfigus için verilen ilaç yan etkisi nedeniyle, 6'sı (%3,3) pemfigus/ilaç yan etkisi ile ilişkisiz nedenlerle vefat etmişti; 6'sının (%3,3) ise ölüm nedeni bilinmemekteydi (Tablo 36). Nedeni bilinen ölüm nedenleri akut miyokard infarktüsü (n=2), malignite (n=1), sepsis (n=1) ve akut böbrek yetmezliği (n=1). Bir olgunun medikal kayıtları ve telefon görüşmeleri sonucu ölüm nedeninin hastalık/yan etki ilişkili olduğu öğrenildi; ancak net ölüm nedeni bilgisine ulaşılamadı.

Tablo 36. Pemfigus vulgaris olgularının ölüm nedenlerine göre dağılımı

Ölüm nedeni	Olgu (n)	Yüzde (%)
Pemfigus/ilaç yan etkisi ile ilişkili	3	1,6
Pemfigus/ilaç ile ilişkisiz	6	3,3
Bilinmiyor	6	3,3
Toplam	15	8,2

Vefat eden olguların tedaviye yanıtları incelendiğinde en sık minimal tedavili tam remisyon sırasında kaybedildikleri saptandı. 15 hastanın 3'ü ölüm sırasında aktif hastalığa sahipken, 2'si tedavisiz tam remisyon, 5'i minimal tedavili tam remisyondaydı; 4'ü şifaya ulaşmıştı (Tablo 37). Şifaya ulaşan hastaların biri akut miyokard infarktüsü nedeniyle, üçü ise bilinmeyen nedenlerle kaybedilmişti (Tablo 40). Kaybedilmeden önce uzun yıllar şifa halinde olan bu hastaların PV ile ilişkisiz nedenlerle vefat ettikleri düşünülmektedir. Vefat eden olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 38'de özetlenmiştir. Vefat eden olguların detaylı bilgileri Tablo 39 ve 40'ta incelenebilir.

Tablo 37. Vefat eden pemfigus vulgaris olgularının ölüm sırasındaki tedaviye yanıtları

Tedaviye yanıt	Olgu (n)	Yüzde (%)
Aktif hastalık	3	20
Tedavisiz tam remisyon	2	13,3
Minimal tedavili tam remisyon	5	33,3
Şifa	4	26,7
Bilinmiyor	1	6,7
Total	15	100

Tablo 38. Vefat eden pemfigus vulgaris olgularının demografik ve klinik özelliklerinin özeti (n=15)

Tanı yaşı	Ortalama: 49,1±13 (25-68), <65 yaş: 14 (%93,3), ≥65 yaş: 1 (%6,7)
Ölüm yaşı	Ortalama: 66,3±13 (38-84)
Cinsiyet	Kadın: 9 (%60), Erkek: 6 (%40)
Hastalık alt tipi	Pemfigus vulgaris: 15 (%100)
Tutulum bölgeleri	Mukokutanöz: 10 (%66,7), Mukozal: 3 (%20), Kutanöz: 2 (%13,3)
Hastalık şiddeti	Hafif: 1 (%6,7), Orta: 4 (%26,7), Şiddetli: 9 (%60), Bilinmiyor: 1 (%6,7)
Malignite	Malignite var: 6 (%40), Malignite yok: 9 (%60)
Komorbiditeler*	DM(+): 1(%6,7), HT(+): 3(%20), Hiperlipidemi(+): 5(%33,3), KAH (+):1(%6,7)
Sigara	Hiç içmemiş: 6 (%40), İçiyor: 1 (%6,7), Bırakmış: 1 (%6,7), Bilinmiyor: 7 (%46,7)
Alkol	Hiç içmemiş: 14 (%60,87), İçiyor: 1 (%4,35), Bilinmiyor: 8(%34,78)
Tanıya kadar geçen süre	Ortalama 4,3±6 ay (3-24 ay)
ESR düzeyi	Ortalama 26,7±17,2 mm/sa (7-60 mm/sa)
Seroloji	Seronegatif: 1 (%6,7), Seropozitif: 1(%6,7), Bilinmiyor: 13 (%86,7)
Tedavi	CS: 6 (%40), CS+adjuvan: 8 (%53,3), Bilinmiyor: 1 (%6,7) Başlangıç CS dozu ortalaması: 134±39.3 mg (70-200) Kilogram başına CS dozu ortalaması: 1,9±0,6 mg/kg (1-3,2 mg/kg)
Başlangıç remisyonu	BR girdi: 15 (%100), Kalıcı BR: 0 (%0) BR ortalama ulaşma süresi: 23,5±23,5 ay (7-72); BR'da ortalama kalma süresi: 13,7±11,5 ay (2-38)
Relaps	İlk 5 yıldaki relaps sayısının ortalaması: 2,9±1,2 (1-7) Toplam relaps sayısının ortalaması: 4,8±2,7 (1-10)

BR: başlangıç remisyonu, CS: kortikosteroid, DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı

* Tanı anında bulunan ve tedavi seyri sırasında eklenen komorbiditelerin toplamı

Tablo 39. Vefat eden pemfigus vulgaris olgularının demografik ve klinik özellikleri

No	Yaş, cinsiyet	Tanı	Tanı yılı	Tanıya kadar geçen süre (ay)	Hastalık şiddeti	Tutulmuş yerleri	Kişisel alışkanlıklar	Komorbiditeler	Başlangıç tedavisi	Başlangıç CS düzeyi (mg/kg/gün)
1	45 K	PV	1980	24	Hafif	MK	Veri yok	Menenjiom, DM, HT	CS	1,4
2	25 K	PV	1981	7	Şiddetli	MK	Veri yok	DM, hiperlipidemi	CS	2
3	49 K	PV	1989	0,3	Orta	Kut	Veri yok	HT	CS	1
4	56 E	PV	1989		Veri yok	Kut	Veri yok	Multiple myelom, HT	Veri yok	Veri yok
5	50 E	PV	1991	3	Şiddetli	MK	-	DM, HT, hiperlipidemi	CS, AZA	1,9
6	27 K	PV	1992	3	Orta	MK	-	HT	CS	2,7
7	32 K	PV	1995	3	Şiddetli	MK	Veri yok	Meme kanseri, hiperlipidemi, HT	CS, AZA	2
8	63 E	PV	1995	1	Şiddetli	MK	-	DM, HT, hiperlipidemi	CS, AZA	1,9
9	68 K	PV	1997	3	Orta	M	Veri yok	Pankreas kanseri, DM, HT	CS	1,4
10	46 E	PV	1998	1,5	Şiddetli	M	-	HT	CS, AZA	2
11	58 K	PV	1999	6	Şiddetli	MK	-	DM, HT, hiperlipidemi	CS, AZA, dapson	2,4
12	55 K	PV	2000	2	Şiddetli	M	Veri yok	Miksoid liposarkom, hiperlipidemi	CS, AZA	2,1
13	57 E	PV	2002	0,5	Şiddetli	MK	Sigara (bırakmış)	DM, HT, hiperlipidemi	CS, AZA	3,2
14	43 K	PV	2010	3	Orta	MK	-	DM, hiperlipidemi	CS	1,4
15	62 E	PV	2010	2,5	Şiddetli	MK	Sigara +	Mesane kanseri, DM, HT, hiperlipidemi, KAH	CS, AZA	1,9

AZA: azatioprin, CS: kortikosteroid, DM: diabetes mellitus, E: erkek, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, K: kadın, Kut: kutanöz, M: mukozal, MK: mukokutanöz, No: numara, PV: pemfigus vulgaris

Tablo 40. Vefat eden pemfigus vulgaris olgularının ölüm sırasındaki klinik özellikleri

No	Takip süresi (ay)	Ölene kadar alınan tüm tedaviler	Ölüm yılı	Ölüm yaşı	Ölüm sırasındaki kliniği	Ölüm nedeni	Ölüm nedeninin PV ile ilişkisi
1	469	CS	2019	84	Şifa	Veri yok	Veri yok
2	413	CS, AZA	2016	60	Şifa	Veri yok	Veri yok
3	357	CS, AZA	2019	79	Şifa	Veri yok	Veri yok
4	288	CS, AZA	2013	84	TR	Multiple myelom	Yok
5	215	CS, AZA, MMF, CyA, dapson	2009	67	MT	Veri yok	Yok
6	259	CS, AZA	2014	49	Şifa	AMI	Yok
7	77	CS, AZA, MMF	2001	38	MT	Veri yok	Yok
8	97	CS, AZA	2003	71	MT	AMI	Yok
9	105	CS	2006	77	TR	Veri yok	Yok
10	109	CS, AZA, MMF	2007	65	AH	Veri yok	Veri yok
11	87	CS, AZA, dapson	2006	65	AH	Veri yok	Var
12	172	CS, AZA	2015	69	Veri yok	Veri yok	Veri yok
13	96	CS, pulse CS, AZA, MMF, CYC, IVIG, plazmaferez	2010	66	AH	Sepsis	Var (YE)
14	81	CS	2017	50	MT	ABY	Var (YE)
15	115	CS, AZA	2019	71	MT	Veri yok	Veri yok

ABY: akut böbrek yetmezliği AH: aktif hastalık, AMI: akut miyokard infarktüsü, AZA: azatioprin, CS: kortikosteroid, CyA: siklosporin A, CYC: siklofosfamid, IVIG: intravenöz immünglobulin, MMF: mikofenolat mofetil, MT: minimal tedavili tam remisyon, No: numara, PV: pemfigus vulgaris, TR: tedavisiz tam remisyon, YE: yan etki

C. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Başlangıç remisyonuna giren olguların yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti, tanıda gecikme, başlangıç kortikosteroid dozu, başlangıç ESR düzeyi ve başlangıç remisyonunda bakılan immünserolojik bulgulara göre relaps oranları incelendi (Tablo 41). Şiddetli hastalıkla başvuran ve remisyonda bakılan Dsg 3 düzeyi 20 U/ml'nin üzerinde bulunan hasta gruplarında relaps istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görüldü (sırasıyla p=0,05, p=0,026).

Lojistik regresyon analizinde hem şiddetli hastalık hem de başlangıç remisyonunda Dsg 3 yüksekliği tekrar anlamlı saptandı (sırayla $p=0,027$, $p=0,022$). İlk başvuruda şiddetli hastalığın relaps riskini 5 kat, remisyonunda Dsg 3 yüksekliğinin ise 5,2 kat artırdığı gözlemlendi (Tablo 41).

Tablo 41. Pemfigus vulgaris olgularında relapsı etkileyen faktörler

		Relaps (n)	Toplam (n)	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
				Kikare	p değeri	HR	p değeri
Cinsiyet	Kadın	94	117	1,59	0,206		0,597
	Erkek	57	65				
Yaş	<65	144	174	0,122	1		0,584
	≥65	7	8				
Hastalık şiddeti	Hafif-orta	79	101	3,76	0,05	4,97	0,027
	Şiddetli	67	75				
Tutulmuş yeri	M	43	49	1,11	0,575		0,445
	MK	103	127				
	K	5	6				
Tanıda gecikme	<6 ay	90	109	0,038	0,845		0,442
	≥6 ay	48	59				
CS/kg	<1,5 mg/kg	54	60	3,01	0,08		0,129
	≥1,5 mg/kg	90	113				
ESR*	<20 mm/sa	47	59	0,17	0,68		
	≥20 mm/sa	45	54				
Remisyonunda immünserolojik bulgular*	Dsg 1<20 U/ml	58	69	1,61	0,311		
	Dsg 1≥20 U/ml	1	2				
	Dsg 3 <20 U/ml	38	50	4,94	0,026	5,23	0,022
	Dsg 3≥20 U/ml	47	51				
	IIF -	59	75	0,912	0,34		0,213
	IIF +	71	84				

CS/kg: Kilogram başına başlangıç kortikosteroid dozu, Dsg 1: anti-desmoglein 1 IgG, Dsg 3: anti-desmoglein 3 IgG, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, HR: hazard oranı, IIF: indirekt immünfloresan inceleme, K: kutanöz, M: mukozal, MK: mukokutanöz

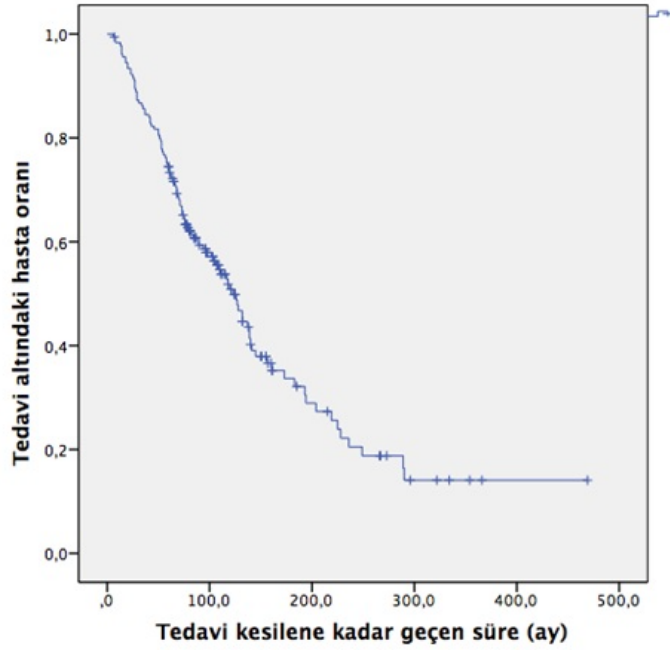
*ESR ve remisyonunda bakılan Dsg 1 düzeyleri, veri eksikliği olan olgu sayısının çok olması nedeniyle çok değişkenli analize dahil edilmedi.

Tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla, hastalık süresi (tedavi başlangıcından tedavinin kesilmesine kadar geçen süre), Kaplan Meier metodu ile

değerlendirildi ve gruplar arası karşılaştırma log-rank testi ile yapıldı. Bu analiz için, tedavi kesildikten sonra altı ay içinde relaps görülmemesi şartı arandı.

Çalışma grubunda 107 olgu (%58,2) tedavisiz tam remisyona girebilmiş olup; 66 olgunun (%35,9) tedavisi kesilememiş veya altı ay içinde relaps gerçekleşmişti, 8 olgu ise tedavi kesilemeden vefat etmişti (%4,3). Tedavinin kesilme tarihi net olmayan 3 olgu (%1,6), bu analize dahil edilmedi.

Çalışma grubunun ortalama hastalık süresi 164,9 ay (136,7-193,1, SE:14,4) bulundu (Şekil 5). Tedavisiz tam remisyon oranı birinci yılın sonunda %1,7, beşinci yılın sonunda %25,6, 10. yılın sonunda %49,2, 20. yılın sonunda ise %79,5 saptandı (Tablo 42). Tedavisiz tam remisyon oranının zaman içinde artışı, tedaviye yanıtla ilişkili olabileceği gibi, aynı zamanda yaş arttıkça hastalığın şiddetinin azaldığını da göstermektedir.



Şekil 5. Pemfigus vulgaris olgularının hastalık süresi eğrisi

Tablo 42. Pemfigus vulgaris olgularında tedavisiz tam remisyon oranları

Zaman	Tedavisiz tam remisyon oranı (%) $\pm$ SE
1.yıl	1,7 $\pm$ 1
3. yıl	14,4 $\pm$ 2,6
5. yıl	25,6 $\pm$ 3,3
10. yıl	49,2 $\pm$ 4,1
15. yıl	66,3 $\pm$ 4,6
20. yıl	79,5 $\pm$ 4,6

1. Cinsiyet ve yaş

Ortalama hastalık süresi kadınlarda 166,7 ay (129,8-203,6, SE: 18,8), erkeklerde ise 142,6 ay (114,8-170,4, SE: 14,2) bulundu (Tablo 43). Erkeklerde ortalama hastalık süresi daha kısa bulunsada, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Log rank: 0,001, p=0,972).

Başvuru anındaki yaş 65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma grubunda ortalama hastalık süresi 65 yaş altı grupta 163,3 ay, 65 yaş ve üstü grupta 112,4 ay bulundu (Tablo 43). Tanı yaşı 65'in üzerinde olan PV hastalarında hastalık süresi 65 yaş altında başvuranlara göre daha kısa bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Log Rank:0,335, p=0,563).

Tablo 43. Pemfigus vulgaris olgularının demografik özelliklere göre ortalama hastalık süreleri

		TR giren / toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay $\pm$ SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
				%5	%95		
Cinsiyet	Kadın	67/115	166,7 $\pm$ 18,8	129,8	203,6	0,001	0,972
	Erkek	40/66	142,6 $\pm$ 14,2	114,8	170,4		
Yaş	<65 yaş	104/173	163,3 $\pm$ 14,4	135,1	191,5	0,335	0,563
	$\geq$ 65 yaş	3/8	112,4 $\pm$ 19,6	73,9	151		
Tanı	PV	103/174	165,2 $\pm$ 15,1	135,5	194,8	1,1	0,306
	Pveg	4/7	202 $\pm$ 40,1	137,1	193,9		

PV: pemfigus vulgaris, Pveg: pemfigus vejetans, SE: standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon

2. Hastalık alt tipi

Hastalık alt tipi PV olan olguların ortalama hastalık süresi 165,2 ay (135,5-194,8, SE:15,1); Pveg olan olguların ortalama hastalık süresi ise 202 ay (137,1-193,9, SE: 40,1) olarak saptanmıştır (Tablo 43). Pveg olgularının ortalama hastalık süresi daha uzun bulunsada, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Log Rank:1,1, p=0,306).

3. Sigara ve alkol kullanımı

Sigara kullanan veya kullanıp bırakmış 15 olgunun 9'unda, hiç kullanmamış veya sosyal içici 97 olgunun ise 55'inde tedavi kesildi. Sigara kullanan olguların ortalama hastalık süresi 102,9 ay (70,2-135,7, SE: 16,7), kullanmayan veya sosyal içici olguların ortalama hastalık süresi ise 150,4 ay (120,9-179,9, SE: 15,1) bulundu; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Log Rank= 0,722 p=0,395). Alkol kullanan 13 olgunun 9'unda, kullanmayan veya sosyal içici 129 olgunun 73'ünde tedavi kesildi. Alkol kullanan veya bırakmış olguların ortalama hastalık süresi 132 ay (68,2-195,8, SE:32,6); kullanmayan veya

sosyal içici olguların ortalama hastalık süresi ise 150,3 ay (124,4-176,2, SE:13,2) bulundu. Alkol kullanımı ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Log Rank= 0,269, p=0,604).

4. Komorbiditeler

a. Başvuru anındaki komorbiditeler

Olguların başvuru anında malignite, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı (KAH) varlığına göre ortalama hastalık süreleri değerlendirildi. Malignite, DM, HT, hiperlipidemi veya KAH varlığı ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki bulunamadı (Tablo 44).

Tablo 44. Pemfigus vulgaris olgularının başvuru anındaki komorbidite varlığına göre ortalama hastalık süreleri

Komorbiditeler		TR giren/ toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay $\pm$ SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
				%5	%95		
Malignite*	Var	0/1				0,502	0,479
	Yok	107/180					
DM	Var	4/10	118,1 $\pm$ 14,9	88,9	147,3	0,375	0,54
	Yok	103/171	164,3 $\pm$ 14,6	135,7	192,9		
HT	Var	19/28	103,2 $\pm$ 15,1	73,7	132,7	3,71	0,054
	Yok	88/153	172,8 $\pm$ 15,9	141,7	204		
Hiperlipidemi	Var	14/31	158,7 $\pm$ 21,1	117,4	199,9	1,3	0,254
	Yok	93/150	158,1 $\pm$ 14,7	129,3	186,9		
KAH	Var	3/6	92 $\pm$ 8,2	72,9	108,1	0,049	0,824
	Yok	104/175	136,7 $\pm$ 14,5	136,7	193,7		

DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, SE: standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon

*Malignite olan grupta tedavi kesilmediği için ortalama hastalık süresi hesaplanamadı.

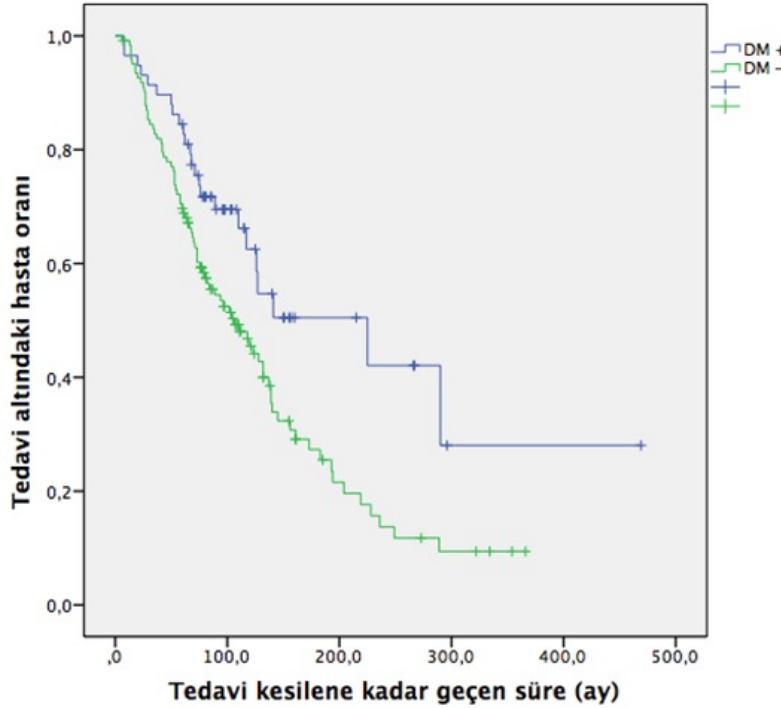
b. İzlem boyunca gelişen komorbiditeler

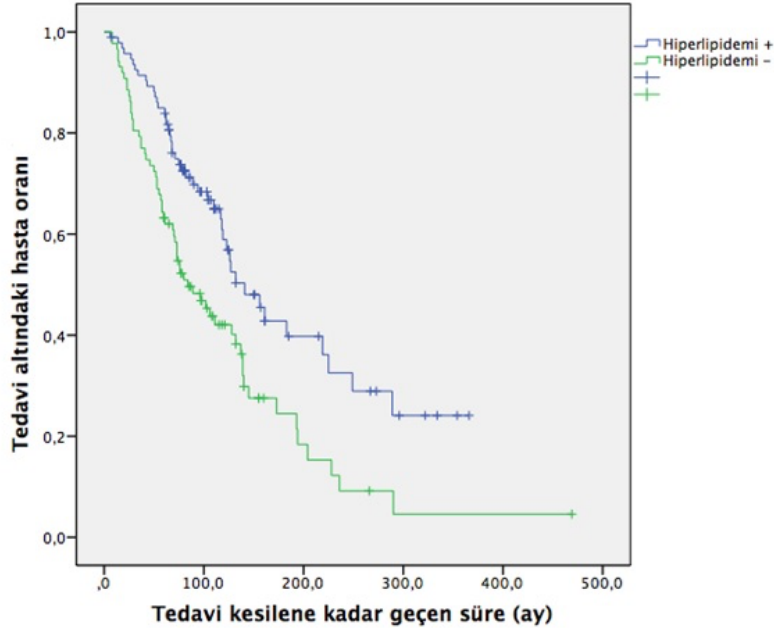
Başvuru anında mevcut olan ve izlem sırasında gelişen (ilaç yan etkisi olarak veya spontan) komorbiditelerin kümülatif varlığına göre ortalama hastalık süresi tekrar incelendi (Tablo 45). DM ve hiperlipidemi tanısı olan hastaların ortalama hastalık süresi, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzun bulundu (Şekil 6,7). Aynı analiz HT ve KAH için tekrarlandığında istatistiksel anlamlılık saptanamadı.

Tablo 45. Pemfigus vulgaris olgularının komorbidite varlığına göre ortalama hastalık süreleri

Komorbiditeler		TR giren/ toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay±SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
				%5	%95		
DM	Var	24/58	230,6 ± 34,9	162,1	299,1	7,141	0,008
	Yok	83/123	131,7 ± 11	110,2	153,2		
HT	Var	49/86	181,8 ± 20,5	141,6	222,1	2,952	0,086
	Yok	58/95	133,3 ± 14,8	104,3	162,3		
Hiperlipidemi	Var	45/94	183,2 ± 16,6	150,7	215,6	10,807	0,001
	Yok	62/87	122,5 ± 14,6	93,8	151,2		
KAH	Var	7/13	148,1 ± 24	101,2	195,1	0,415	0,519
	Yok	100/168	163,8 ± 14,9	134,7	192,9		

DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, SE: standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon

**Şekil 6.** Pemfigus vulgaris olgularının diabetes mellitus varlığına göre hastalık süresi eğrisi



Şekil 7. Pemfigus vulgaris olgularının hiperlipidemi varlığına göre hastalık süresi eğrisi

5. Tutulum yerleri

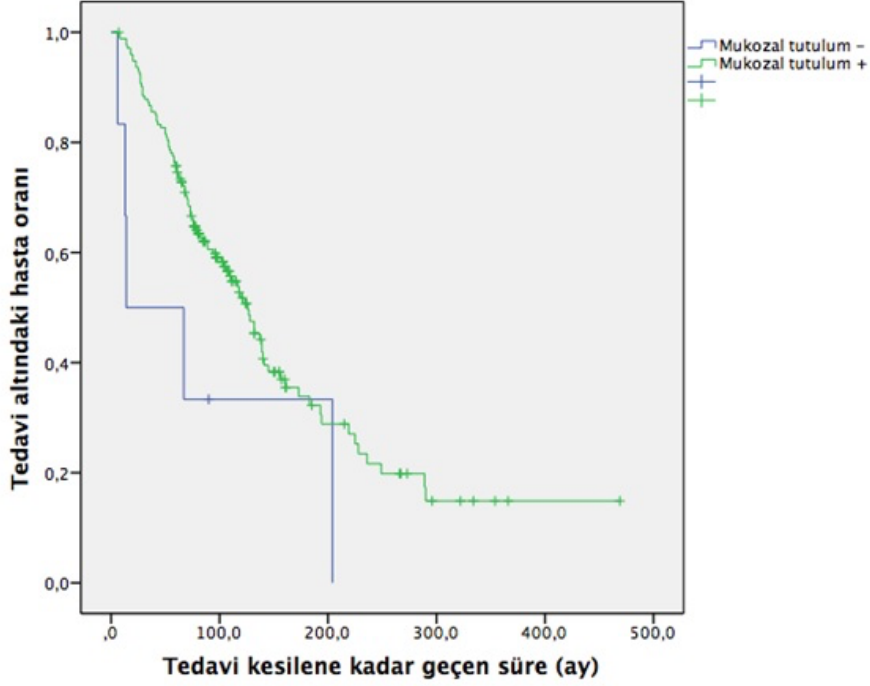
Ortalama hastalık süresi mukokutanöz tutulumlu olgularda 173,4 ay (138,9-207,9, SE: 17,6), mukozal tutulumlu hastalarda 133,2 ay (105,6-160,9, SE: 14,1), kutanöz tutulumlu hastalarda ise 84,7 ay (7,1-162,2, SE: 39,6) olarak saptanmıştır (Tablo 46). Tutulum yerlerine göre ortalama hastalık süresi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Log Rank: 3,81, p=0,149).

Tablo 46. Pemfigus vulgaris olgularının tutulum yerine göre ortalama hastalık süreleri

		TR giren /toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay ± SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
				%5	%95		
Tutulum yerine göre PV tipi	Mukozal	29/50	133,2 ± 14,1	105,6	160,9	3,81	0,149
	Mukokutanöz	73/125	173,4 ± 17,6	138,9	207,9		
	Kutanöz	5/6	84,7 ± 39,6	7,1	162,2		
Mukozal tutulum	Var	101/174	169 ± 14,9	139,8	198,3	3,68	0,055
	Yok	5/6	84,7 ± 39,6	7,1	162,2		
Genital tutulum	Var	14/31	184,8 ± 24,6	136,6	233	3,96	0,047
	Yok	92/149	156,2 ± 15,3	126,3	186,1		
Oküler tutulum	Var	1/6	160,4 ± 22	117,3	203,5	1,46	0,226
	Yok	105/174	163 ± 14,3	134,9	191,1		

PV: pemfigus vulgaris, SE: Standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon

Çalışma grubu mukozal tutulum olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldığında ise ortalama hastalık süresi mukozal tutulum olan grupta 169 ay (139,8-198,3, SE: 14,9), olmayan grupta ise 84,7 ay (7,1-162,2, SE: 39,6) olarak bulundu (Tablo 46). Mukozal tutulumu olmayan hastaların ortalama hastalık süresi olanlara göre istatistiksel olarak neredeyse anlamlı biçimde kısaydı (Log Rank:3,68, $p=0,055$) (Şekil 8).

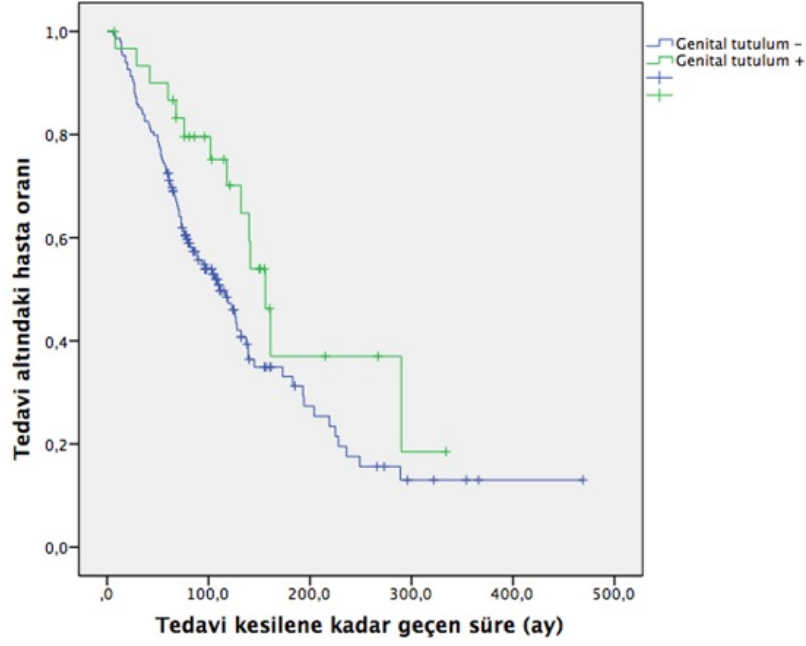


Şekil 8. Pemfigus vulgaris olgularının mukozal tutulum varlığına göre hastalık süresi eğrisi

Olgular genital tutulum varlığına göre gruplandığında, genital tutulumu olan hastalarda tedavi kesilmesine kadar geçen süre olmayanlara göre daha uzun gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Log rank: 3,96, $p=0,047$) (Tablo 46, Şekil 9). Oküler tutulumu olan ve olmayan olguların hastalık süresi benzer bulundu (Log rank: 1,46, $p=0,226$).

6. Tanıda gecikme

Olgular, hastalığın ortaya çıkışından tanıya kadar geçen süreye göre altı ayın altında ve altı ay ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. İlk grupta 110 olgunun 61'i; ikinci grupta ise 58 olgunun 37'si en az 6 ay süren tedavisiz tam remisyona girdi. Ortalama hastalık süresi birinci grupta 153,8 ay (129,9-177,6, SE: 12,2), ikinci grupta ise 154,9 ay (109,9-200, SE: 23) olarak benzer bulundu (Log Rank: 0,249, $p=0,618$).



Şekil 9. Pemfigus vulgaris olgularının genital tutulum varlığına göre hastalık süresi eğrisi

7. Hastalık şiddeti

Hastalık şiddetine göre hastalık süresi değerlendirildiğinde, hafif olgularda 193,3 ay (9,8-376,8, SE: 93,6); orta şiddetteki olgularda 143,2 ay (115,3-171, SE:14,2), şiddetli olgularda ise 152,4 ay (126,4-178,5, SE:13,3) bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Log Rank:1,46, p= 0,482). Olgular hafif veya orta ile şiddetli olgular olarak iki gruba ayrılıp incelendiğinde ise şiddetli olguların ortalama hastalık süresi (152,4 ay) hafif ve orta şiddetlilere (161 ay) göre beklenmedik biçimde kısa bulunmuş, ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Log rank: 1,32, p=0,25) (Tablo 47).

Tablo 47. Pemfigus vulgaris olgularının tanı anındaki hastalık şiddetine göre ortalama hastalık süreleri

Hastalık şiddeti	TR giren/toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay $\pm$ SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
			%5	%95		
Hafif & orta	62/102	161 $\pm$ 19,1	123,5	198,4	1,22	0,27
Şiddetli	40/73	152,4 $\pm$ 13,3	126,4	178,5		

SE: standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon

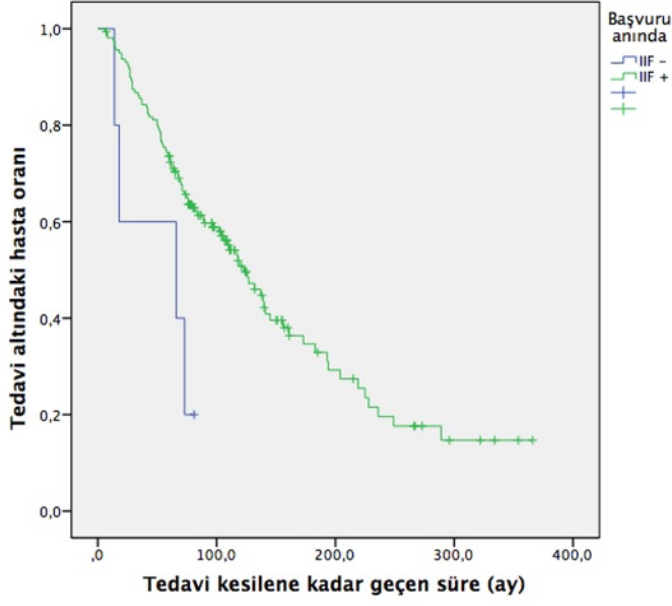
8. İmmünserolojik özellikler

Tanı anında IIF bakılabilen 165 hasta içinde sonucu pozitif olan 160 kişiden 93'ünde, negatif olan 5 kişiden 4'ünde tedavi kesildi (Tablo 48). Tanı anında IIF sonucu negatif olan olguların ortalama hastalık süresi 50,4 ay, pozitif olan olgularınki ise 151,1 ay saptandı. Başvuru anında IIF pozitifliği, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa olarak, hastalık süresi ile ilişkili bulundu (Log Rank: 5,028, $p=0,025$) (Şekil 10). Başlangıç remisyonunda IIF bakılabilen 158 hasta içinde sonucu pozitif olan 84 hastanın 42'sinde, negatif olan 74 hastanın 52'sinde tedavi kesilebildi (Tablo 48). IIF sonucu pozitif ve negatif olan gruplarda ortalama hastalık süreleri sırayla 170,7 ay ve 140,7 ay saptandı; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Log Rank: 6,27, $p=0,012$) (Şekil 11).

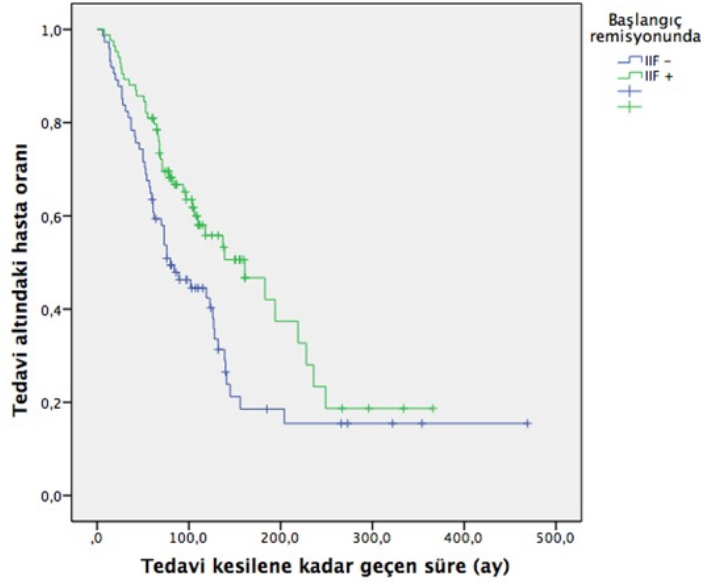
Tablo 48. Pemfigus vulgaris olgularının başvuru anı ve başlangıç remisyonundaki indirekt immünfloresan inceleme sonuçlarına göre ortalama hastalık süreleri

IIF sonucu		TR giren sayısı/ toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay $\pm$ SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
				%5	%95		
Tanı anında (n=165)	Pozitif	93/160	151,1 $\pm$ 11,4	128,9	174,4	5,028	0,025
	Negatif	4/5	50,4 $\pm$ 12,8	25,4	75,4		
Başlangıç remisyonunda (n=158)	Pozitif	42/84	170,7 $\pm$ 17,1	137,2	204,3	6,269	0,012
	Negatif	52/74	140,7 $\pm$ 20,8	99,9	181,5		

IIF: indirekt immünfloresan, SE: standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon



Şekil 10. Pemfigus vulgaris olgularının başvuru anındaki indirekt immünfloresan inceleme (IIF) sonuçlarına göre hastalık süresi eğrisi



Şekil 11. Pemfigus vulgaris olgularının başlangıç remisyonundaki indirekt immünfloresan inceleme (IIF) sonuçlarına göre hastalık süresi eğrisi

Tanı anında bakılan Dsg 1 sonuçlarına göre çalışma grubu ‘100 U/ml seviyesinin altı’ ile ‘100 U/ml ve üstü’ olmak üzere iki gruba ayrıldı (Tablo 49). İlk grupta ortalama hastalık süresi 146,7 ay, ikinci grupta ise 138,6 ay saptandı; aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Log Rank: 1,074, $p=0,3$). Başlangıç remisyonunda bakılan Dsg 1 sonuçları ise ‘20

U/ml seviyesinin altı' ile '20 U/ml ve üstü' olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun ortalama hastalık süreleri arasında fark bulunmadı (Log Rank: 0,001, p=0,979).

Tablo 49. Pemfigus vulgaris olgularının tanı anı ve başlangıç remisyonundaki anti-desmoglein 1 IgG sonuçlarına göre ortalama hastalık süreleri

DSG 1 (U/mL)		TR giren/ toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay±SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
				%5	%95		
Tanı anında (n=40)	<100	16/35	146,7 ± 19,7	108	185,4	1,074	0,3
	≥100	1/5	138,6 ± 14,7	109,9	167,4		
Başlangıç remisyonunda (n=71)	<20	43/69	161,7 ± 23,3	116,2	207,3	0,001	0,979
	≥20	2/2	159,5 ± 130,5	0	415,3		

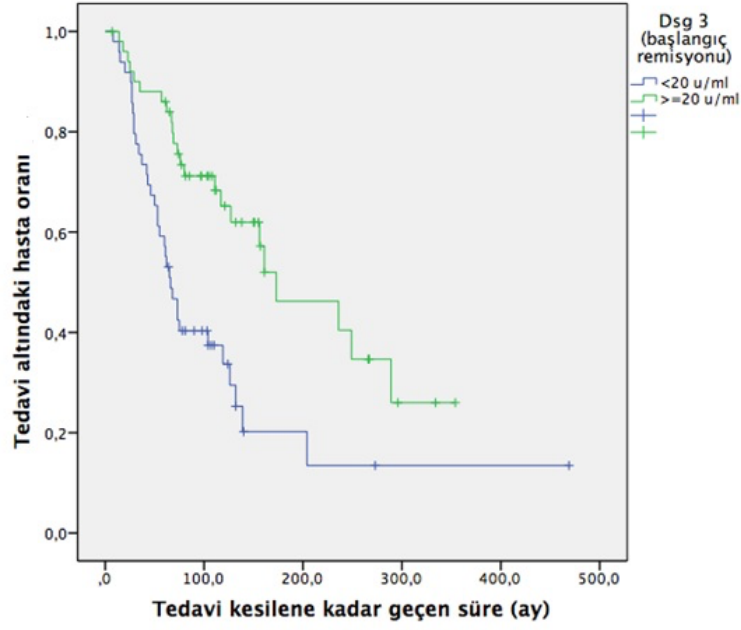
Dsg 1: anti-desmoglein 1 IgG, SE: standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon

Olgular Dsg 3 düzeylerine göre de Dgs 1 ile benzer şekilde tanı anında <100 U/ml, ≥100 U/ml ve başlangıç remisyonunda <20 U/ml ve ≥20 U/ml olmak üzere ikiye gruplara ayrıldı (Tablo 50). Tanı anında bakılan Dsg 3 düzeylerine göre birinci grupta sınıflanan olguların ortalama hastalık süresi 113,3 ay, ikinci grupta ise 156,6 ay bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Log Rank:0,359, p=0,549). Başlangıç remisyonunda bakılan Dsg 3 düzeyi 20 U/ml'in altında olan olguların ortalama hastalık süresi, 20 U/ml ve üstünde olanlara göre ileri derecede anlamlı şekilde kısa bulundu (Log Rank: 12,1, p<0,001) (Şekil 12).

Tablo 50. Pemfigus vulgaris olgularının tanı anı ve başlangıç remisyonundaki anti-desmoglein 3 IgG sonuçlarına göre ortalama hastalık süreleri

DSG 3 (U/mL)		TR giren / toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay±SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
				%5	%95		
Tanı anında (n=53)	<100	5/17	113,3 ± 10,3	93,1	133,5	0,359	0,549
	≥100	15/36	156,6 ± 18,7	120	193,2		
Başlangıç remisyonunda (n=100)	<20	35/49	128,6±26,8	76	181,1	12,1	<0,001
	≥20	23/51	196,4±21,3	154,7	238		

Dsg 3: Anti-Desmoglein 3 Ig G, SE: standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon



Şekil 12. Pemfigus vulgaris olgularının başlangıç remisyonundaki anti-desmoglein 3 IgG (Dsg 3) düzeyine göre hastalık süresi eğrisi

9. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)

Tanı anında ESR düzeyi 20 mm/sa'in altında olanlar ve 20 mm/sa ve üstünde olanlar olarak olgular iki gruba ayrıldı. Bu grupların tedaviye yanıtları karşılaştırıldığında ESR düzeyi 20 mm/sa ve üstünde olan grubun ortalama hastalık süresi diğer gruba göre uzun bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 51).

Tablo 51. Pemfigus vulgaris olgularının eritrosit sedimentasyon hızına göre ortalama hastalık süreleri

ESR (mm/saat)	TR giren/ toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay±SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
			%5	%95		
<20	35/59	134,5 ± 15,7	103,8	165,2	0,48	0,49
≥20	29/54	172,2 ± 21,9	129,3	215,2		

ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, SE: standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon

10. Başlangıç kortikosteroid dozu

Başlangıç tedavisinde kortikosteroid kullanılan hastalar, kilogram başına düşen prednizolon dozuna göre 1,5 mg/kg/gün altı ile 1,5 mg/kg/gün ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. İlk grupta 64 olgudan 36'sı, ikinci grupta ise 110 olgudan 65'i tedavisiz tam remisyona girdi. İlk grubun ortalama hastalık süresi 179,4 ay (129,8-229,0, SE: 25,3) olarak bulundu. İkinci grubun ortalama hastalık süresi ise 149,4 ay (124-174,9, SE: 13) saptandı (Tablo 52). Kilogram başına $\geq 1,5$ mg/kg/gün prednizolon kullanan grubun hastalık süresi diğer gruba göre daha kısa bulundu; ancak bu fark tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Log Rank: 0,029, p=0,864).

11. Başlangıç tedavisi

Başlangıç tedavisinde sadece CS kullanan 58 hastadan 41'i, CS ve adjuvan tedavi alan 120 hastadan ise 63'si tedavisiz tam remisyona girdi (Tablo 52). Sadece CS kullanan grupta ortalama hastalık süresi 137,3 ay, CS+adjuvan kullanan grupta ortalama hastalık süresi ise 165,5 ay ile daha uzun bulundu; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Log Rank: 3,911, p=0,048). Hafif olgulara adjuvan tedavi başlanmadığı ve CS tedavisine yeterli yanıt alınamayan durumlarda adjuvan tedavi eklendiği göz önünde bulundurularak sadece şiddetli hastalık ile başvuran olgularda aynı analiz yapıldığında ise adjuvan kullanan olguların tedavisiz tam remisyona ulaşma süresi, sadece CS kullanan gruba göre kısa bulundu; ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (Log Rank:0,215, p=0,643).

Tablo 52. Pemfigus vulgaris olgularının başlangıç tedavisinde adjuvan kullanımı ve başlangıç kortikosteroid dozuna göre ortalama hastalık süreleri

	Tedavi	TR giren/toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay $\pm$ SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
				%5	%95		
Tüm olgular (n=178)	CS	41/58	137,3 $\pm$ 20,8	96,5	178,2	3,911	0,048
	CS + adjuvan	63/120	165,5 $\pm$ 14	138,1	192,9		
Şiddetli olgular (n=73)	CS	6/9	159,6 $\pm$ 36,6	87,9	231,4	0,215	0,643
	CS + adjuvan	34/64	145,9 $\pm$ 12,9	120,5	171,2		
Tüm olgular (n=174)	CS <1,5 mg/kg	36/64	179,4 $\pm$ 25,3	129,8	229	0,029	0,864
	CS $\geq$ 1,5 mg/kg	65/110	149,4 $\pm$ 13	124	174,9		

CS: Kortikosteroid, n: sayı, SE: standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon

*Kontrendike olduğu için kortikosteroid kullanılamayan bir olgu analize dahil edilmedi.

12. Tedavi yan etkileri

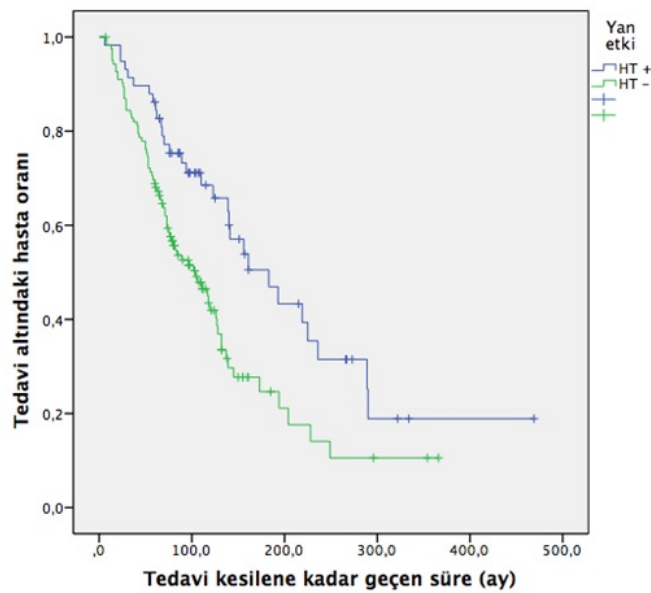
Pemfigus vulgaris olguları CS'lere bağlı basit ve ciddi yan etki gelişme durumuna göre iki gruba ayrıldı (bkz. Bölüm III. Gereç ve yöntemler). İlk grubu CS'lere bağlı yan etki görülmeyen ve sadece basit YE görülen olgular oluştururken, ikinci gruba ciddi YE görülen olgular dahil edildi. Ciddi yan etki görülen grubun ortalama hastalık süresi (177,7 ay) görülmeyenlere göre (102,5 ay) daha uzun bulundu (Tablo 53); ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Log Rank: 3,588, p=0,058).

Tablo 53. Pemfigus vulgaris olgularının kortikosteroide bağlı meydana gelen yan etkilere göre ortalama hastalık süreleri

Yan etki	TR giren/toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay±SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
			%5	%95		
YE olmadı / basit YE	27/41	102,5 ± 10,4	82,2	122,8	3,588	0,058
Ciddi YE ± basit YE	80/140	177,7 ± 16,8	144,8	210,7		

SE: standart hata, YE: yan etki, TR: tedavisiz tam remisyon

Pemfigus vulgaris olgularının tedavi sırasında gelişen yan etkilere göre ortalama hastalık süreleri her yan etki için ayrı ayrı incelendi. HT, DM, hiperlipidemi ve katarakt gelişen olguların ortalama hastalık süreleri gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha uzun bulundu (Tablo 54, Şekil 13-16).

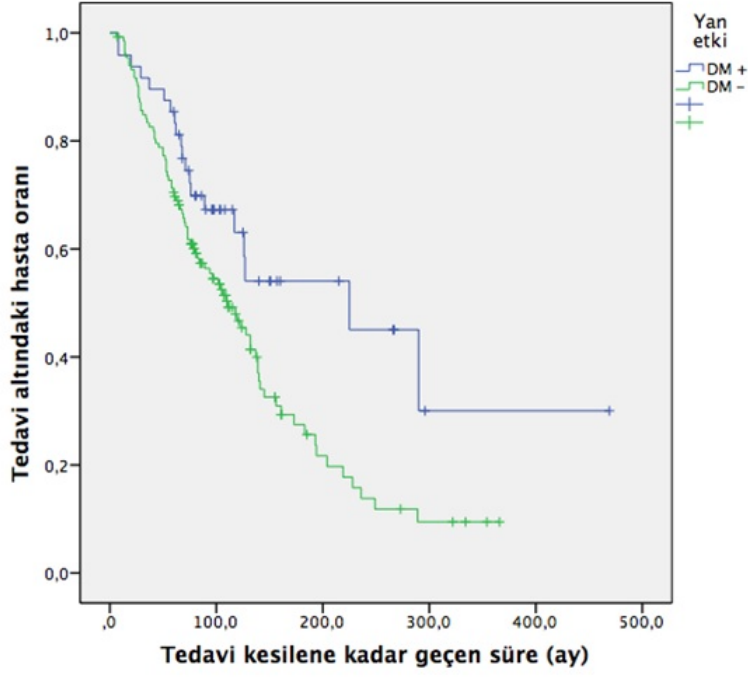


Şekil 13. Pemfigus vulgaris olgularının tedavi yan etkisi olarak gelişen hipertansiyon (HT) varlığına göre hastalık süresi eğrisi

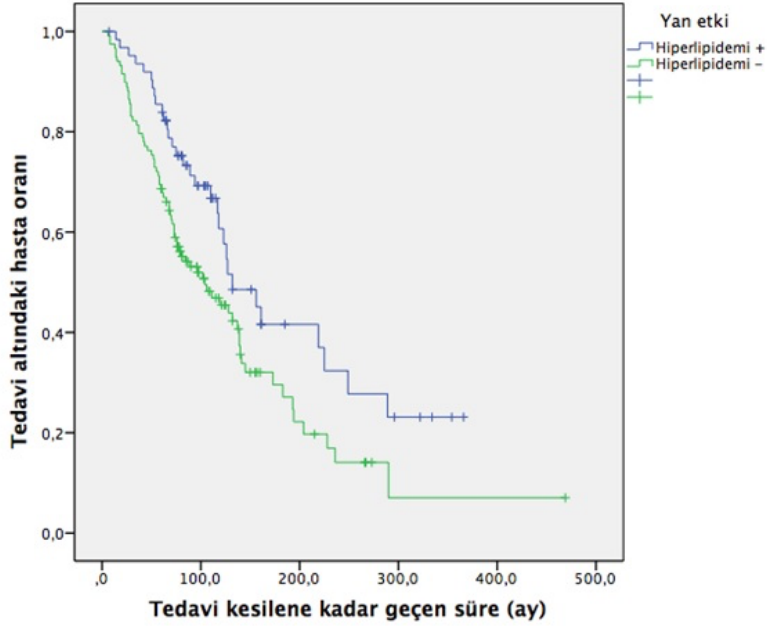
Tablo 54. Pemfigus vulgaris olgularının kortikosteroide bağlı gelişen seçili yan etkilerin varlığına göre ortalama hastalık süreleri

Yan etki		TR giren/toplam olgu sayısı	Ortalama hastalık süresi (ay±SE)	Güven aralığı		Log Rank	p değeri
				%5	%95		
HT	Oldu	30/58	209,9 ± 25,4	160,1	259,7	9,181	0,002
	Olmadı	77/123	128,1 ± 12,5	103,6	152,6		
DM	Oldu	20/48	238,3 ± 37,3	165,3	311,3	6,23	0,013
	Olmadı	87/133	133,4 ± 10,8	112,3	154,4		
Hiperlipidemi	Oldu	31/63	184 ± 19,3	146,3	221,8	5,955	0,015
	Olmadı	76/118	138,2 ± 16,1	106,9	170,9		
KAH	Oldu	4/7	172 ± 27,7	117,7	226,3	0,67	0,413
	Olmadı	103/174	163,6 ± 14,7	134,8	192,4		
Katarakt	Oldu	29/61	194,2 ± 19,7	155,6	232,9	8,984	0,003
	Olmadı	78/120	134,2 ± 15,1	104,6	163,9		
Glokom	Oldu	8/12	147,4 ± 36,7	75,4	219,3	0	0,995
	Olmadı	99/169	164,2 ± 15,1	136,7	193,8		
Ciddi enfeksiyon	Oldu	8/14	186 ± 29,6	128	244	1,337	0,247
	Olmadı	99/167	163,1 ± 15,6	132,6	193,5		
Osteoporoz	Oldu	39/69	193,3 ± 24,7	145	241,7	2,224	0,136
	Olmadı	68/112	129,4 ± 10	109,9	148,9		
FB avasküler nekrozu	Oldu	9/14	103,4 ± 24	56,2	150,5	1,386	0,239
	Olmadı	98/167	169,2 ± 15,2	139,4	199		
Adrenal supresyon	Oldu	8/12	181,2 ± 33,1	116,4	246,1	0,381	0,537
	Olmadı	21/186	167,1 ± 15,7	136,4	197,8		
Retina dekolmanı	Oldu	2/3	159 ± 70,7	20,5	297,5	0,411	0,521
	Olmadı	105/178	162,3 ± 14,4	134,1	190,4		
Trombookluzif YE	Oldu	2/8	225,3 ± 26,3	173,8	276,9	3,036	0,081
	Olmadı	105/173	160,1 ± 14,4	131,9	188,4		
Hepatotoksisite	Oldu	4/7	160,6 ± 41,6	79,1	242	0,367	0,545
	Olmadı	103/174	161,8 ± 14,5	133,4	190,3		
Böbrek hasarı	Oldu	2/3	102 ± 8	86,3	117,7	0,112	0,738
	Olmadı	104/177	165,8 ± 14,6	137,3	194,4		
Gastrointestinal YE	Oldu	22/38	210,3 ± 31	149,5	271	3,118	0,077
	Olmadı	85/143	133,4 ± 10	113,9	153		

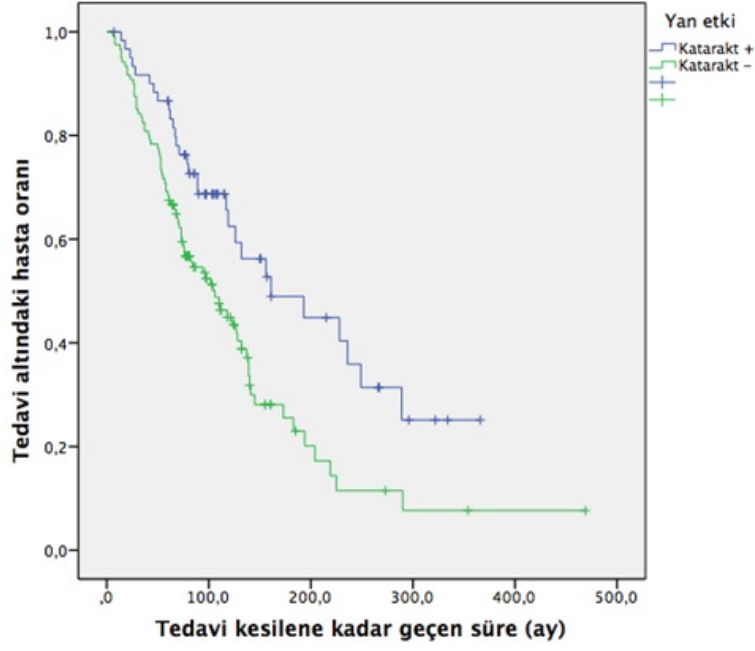
DM: diabetes mellitus, FB: femur başı, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, SE: standart hata, TR: tedavisiz tam remisyon, YE: yan etki



Şekil 14. Pemfigus vulgaris olgularının tedavi yan etkisi olarak gelişen diabetes mellitus (DM) varlığına göre hastalık süresi eğrisi



Şekil 15. Pemfigus vulgaris olgularının tedavi yan etkisi olarak gelişen hiperlipidemi varlığına göre hastalık süresi eğrisi



Şekil 16. Pemfigus vulgaris olgularının tedavi yan etkisi olarak gelişen katarakt varlığına göre hastalık süresi eğrisi

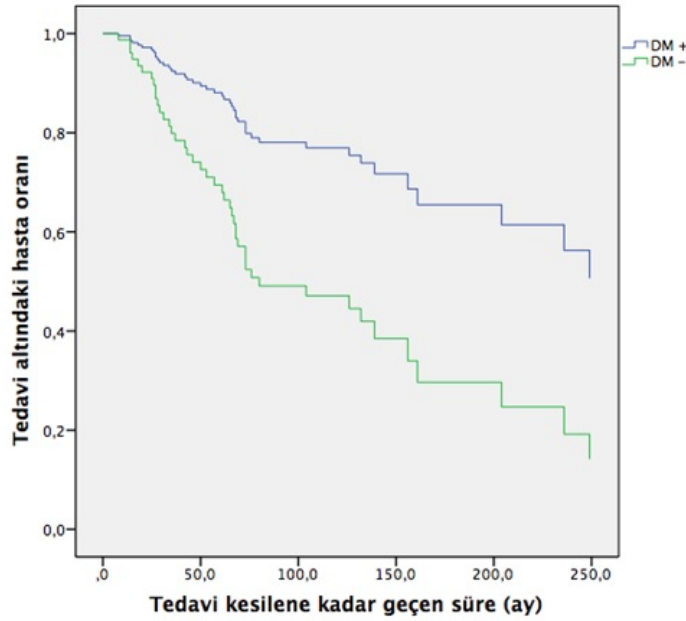
Yaş, cinsiyet, pemfigus alt tipi, tutulum yerleri, genital tutulum varlığı, başvuru sırasında hastalığın şiddetli olması, tanıda gecikme, başlangıç CS dozu, başlangıç tedavisinde adjuvan kullanımı, remisyonda IIF pozitifliği, remisyonda Dsg 3 yüksekliği, başvuru anında mevcut olan ve sonradan gelişen DM, HT, hiperlipidemi ve KAH varlığının hastalık süresine olan etkisi çok değişkenli analiz ile incelendi (Tablo 55). Veri olmayan olgu sayısı çok olduğundan dolayı ESR ve Dsg 1 düzeyleri analize dahil edilmedi. Çok değişkenli analiz sonucu DM varlığı ve remisyonda bakılan Dsg 3 yüksekliğinin hastalık süresini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzattığı saptandı (Şekil 17-19).

Tablo 55. Pemfigus vulgaris olgularında hastalık süresini etkileyen faktörler

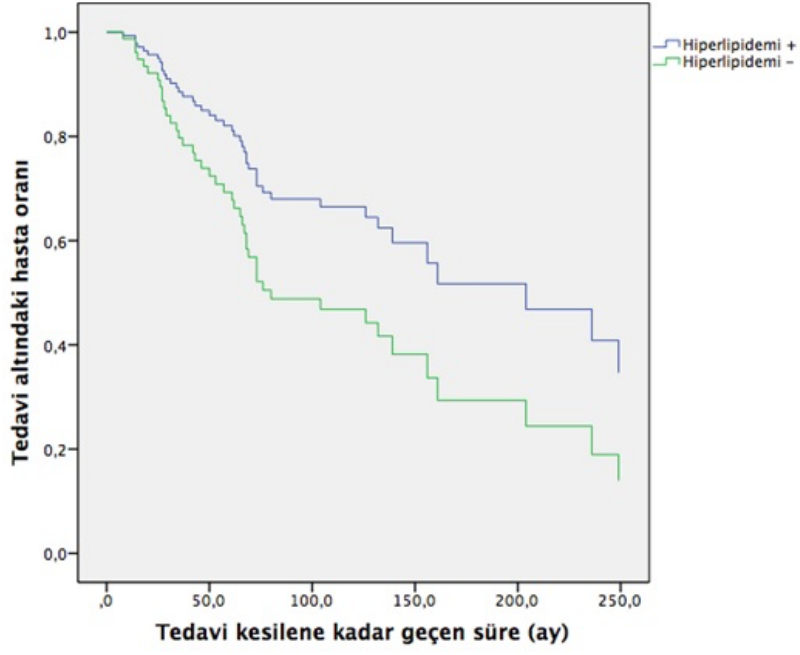
Bağımsız değişkenler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz*	
	Log Rank	p değeri	HR	p değeri
Cinsiyet	0,001	0,972		0,115
≥65 yaş	0,34	0,563		0,895
Pemfigus alt tipi (PV-Pveg)	1,1	0,306		0,791
Şiddetli hastalık	1,22	0,27		0,518
Tutulum yerleri	3,81	0,149		0,842
Tanıda gecikme ≥6ay	0,249	0,618		0,285
Genital tutulum	3,96	0,047		0,338
DM	7,14	0,008	2,87	0,008
HT	2,95	0,086		0,493
Hiperlipidemi	10,81	0,001	1,86	0,044
KAH	0,415	0,519		0,75
Başlangıç CS dozu ≥1,5 mg/kg/gün	0,03	0,864		0,638
Başlangıç tedavisinde adjuvan kullanımı	3,911	0,048		0,436
Remisyonda IIF pozitifliği	6,27	0,012		0,314
Remisyonda Dsg 3 ≥20 U/ml	12,1	<0,001	2,49	0,05

CS: kortikosteroid, DM: diabetes mellitus, Dsg 3: anti-desmoglein 3 IgG, HT: hipertansiyon, HR: hazard oranı, IIF: indirekt immünfloresan inceleme, KAH: koroner arter hastalığı, PV: pemfigus vulgaris, Pveg: pemfigus vejetans

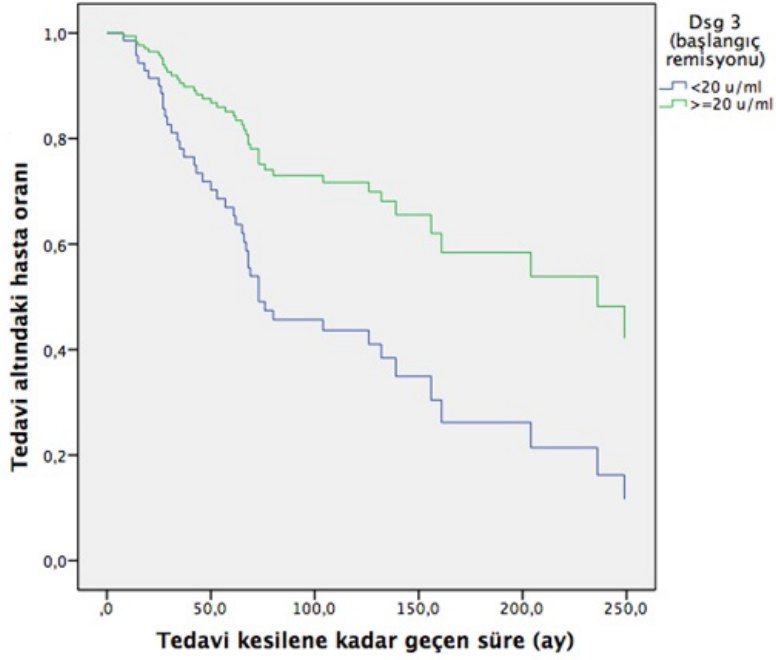
*Cox regresyon analizi



Şekil 17. Pemfigus vulgaris olgularının diabetes mellitus (DM) varlığına göre hastalık süresi eğrisi (çok değişkenli analiz)



Şekil 18. Pemfigus vulgaris olgularının hiperlipidemi varlığına göre hastalık süresi eğrisi (çok değişkenli analiz)



Şekil 19. Pemfigus vulgaris olgularının başlangıç remisyonundaki anti-desmoglein 3 IgG (Dsg 3) düzeyine göre hastalık süresi eğrisi (çok değişkenli analiz)

VII. TARTIŞMA

A. GENEL BİLGİLER

İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniği'nde 1979-2014 yılları arasında pemfigus tanısı ile takip edilen toplam 503 olgunun %84,7'si PV, %13,3'ü PF, %1,4'ü paraneoplastik pemfigus, %0,6'sı ise IgA pemfigusu tanılıydı.

Çalışma grubumuzda başvuru anındaki yaş ortalaması 42,9, K:E oranı ise 1,8 bulunmuştur. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,568$). Olguların %2,7'si pediatrik yaş grubuna, %4,4'ü ise geriatrik yaş grubuna aitti. Literatürde PV için bildirilen epidemiyolojik verilere göre hastalık genellikle beşinci ve altıncı dekadlarda başlamaktadır (Tablo 56). İngiltere'deki toplum temelli bir çalışmada, ilginç bir şekilde medyan başlangıç yaşı 71 olarak bildirilmiştir (108). Çalışma grubumuzdaki kadın predominansı, literatürdeki verilerle uyumludur (Tablo 56).

Tablo 56. Literatürdeki çeşitli pemfigus vulgaris olgu serilerine ait başlangıç yaşı ortalaması ve cinsiyet oranı

Yazar	Sene	Ülke	Olgu sayısı	Yaş ortalaması	Kadın:erkek oranı
Herbst ve Bystryń (88)	2000	ABD	40	51	1,7
Ljubojevic ve ark. (89)	2002	Hırvatistan	159	53	2
Uzun ve ark. (7)	2005	Türkiye	123	43	1,4
Michailidou ve ark. (90)	2007	Yunanistan	129	59,6	2,3
Kavusi ve ark. (91)	2007	İran	128	41,1	1,6
Langan ve ark. (108)	2008	İngiltere	138	71 (medyan)	1,9
Chmurova ve ark. (92)	2009	Slovakya	31	49	1,4
Baican ve ark. (85)	2010	Almanya	108	50	1,3
Herrero-Gonzalez ve ark. (104)	2010	İspanya	33	53	1,2
Zaraa ve ark. (109)	2011	Tunus	56	49,4	2,1
Daneshpazhooh ve ark. (106)	2016	İran	89	48,2	1,8
Kridin ve ark. (10)	2017	İsrail	207	52,9	1,8
Ramassamy ve ark. (110)	2018	Hindistan	118	43,9	1,5
Serwin ve ark. (111)	2018	Polonya	44	54,7	4,5
Mevcut Çalışma	2020	Türkiye	184	42,9	1,8

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Çalışma popülasyonunda tanı anında en sık gözlenen komorbidite %16,8 ile hiperlipidemiydi. HT olguların %15,2'sine, DM %6'sına, KAH ise %3,3'üne eşlik etmekteydi. Takip sonunda ise bu oranlar büyük oranda tedavi yan etkilerine bağlı olarak hiperlipidemi için %51,6, HT için %46,7, DM için %33,2, KAH için ise %7,1'e çıkmıştı. Malignite ise olguların %6,5'ine eşlik ediyordu. Schulze ve arkadaşları PV olgularına hematolojik malignite eşlik etme riskinin 2 katı olduğunu bildirmişlerdir (23). Kridin ve arkadaşlarının yaptığı iki toplum temelli kesitsel çalışma sonucunda, pemfigus hastalarında hematolojik malignitelerden kronik lösemi, multiple myelom, non-Hodgkin lenfoma; solid organ malignitelerinden ise özofagus kanseri ve larinks kanseri prevalansının topluma oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (25,112). Çalışma grubumuzda 1 olgu multiple myelom tanılı olup, kalan 10 olgu solid organ malignitesine sahiptir.

Çalışma grubumuzun %69,6'sını mukokutanöz PV, %27,2'sini mukozal PV, %3,3'ünü ise kutanöz PV oluşturmaktaydı. İran'dan bildirilen bir çalışmada mukokutanöz PV oranı %71,1, mukozal PV oranı %18,8, kutanöz PV oranı ise %10,2 olarak bildirilmiştir (91). Sadece deri tutulumu olan olgu oranının çalışmamıza göre yüksekliği dikkat çekicidir. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada kutanöz PV oranı, çalışmamıza benzer bir şekilde %4,9 olarak bildirilmiştir (7). Bu oranı Chmurova ve ark. %9,7, Daneshpazhooh ve ark. %12,4, Baican ve ark. %12, Chams-Davatchi ve ark. ise %10,7 olarak bildirmiştir (84,85,92,106). En sık etkilenen anatomik bölge olan orofaringeal bölge olguların neredeyse hepsinde tutulmuştu (%96,2). Orofaringeal bölgeyi sırayla üst torso (%59,2), alt torso (%51,6), saçlı deri (%30,4), baş-boyun (%23,4), üst ekstremité (%22,3), alt ekstremité (%21,7), genital bölge (%16,8) ve konjonktiva (%3,3) takip etmekteydi. İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, PV olgularında oküler tutulum %14,3 oranında bildirilmiştir (113). Bu oran, bizim çalışmamıza göre oldukça yüksektir. Kavala ve arkadaşları, 34 kadın PV olgusunda genital tutulumu %44,1 oranında saptamış, olguların %35,3'ünde Pap smear sonucu akantoliz görüldüğünü bildirmiştir (114).

Hastalık başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre (tanıda gecikme), çalışma grubumuzda ortalama 6,4, ortanca 3 ay bulundu. Tanıad gecikme, sadece mukozal tutulumlu PV olgularında (ortalama 6,9 ay), deri tutulumu eşlik edenlere (ortalama 5,2 ay) göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun bulundu ($p=0,802$). Baican ve arkadaşlarının çalışmasında tanıda gecikme ortalama 3 ay, Kavusi ve arkadaşlarının çalışmasında ise 6,6 ay bulunmuştur (85,91). İkinci çalışmada, çalışmamıza benzer bir şekilde, sadece mukozal veya kutanöz tutulumlu olgularda tanıda gecikme mukokütanöz olgulara göre daha uzun bulunmuştur (91).

Çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle otoimmün büllü hastalık şiddet skoru (ABSIS) ve pemfigus hastalık aktivite indeksi (PDAI) gibi hesaplamada lezyon sayısı, etkilenen vücut yüzey alanı gerektiren ve günümüzde daha geçerli olan skora sistemleri kullanılmadı. Olguların hastalık şiddeti, Herbst ve Bystryń tarafından tanımlanan, etkilenen anatomik bölgeler ve başlangıç tedavisini baz alan skora sistemi modifiye edilerek kullanıldı (88). Tanı anında hastalık şiddeti hesaplanabilen olguların %2,7'si hafif, %52,7'ü orta, %41,3'ü ise şiddetli hastalık ile başvurmuştu. Erkeklerin kadınlara göre daha şiddetli hastalık ile başvurduğu saptansa da, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,106$).

Çalışma grubumuzda tanı anında bakılan DIF sonucu bilinen hastaların ($n=142$) %85,9'unda IgG ve C3 ile, %14,1'inde sadece IgG ile boyanma gözlenmişti. Buna göre olguların %85,9'unun aktif dönemde iken, %14,1'inin ise erken dönemde başvurduğu sonucu çıkarılabilir.

Başvuru anında olguların %97'sinde IIF pozitifken, Dsg 1 ortalama 43,2 U/ml, Dsg 3 134,4 U/ml saptanmıştır. ELISA ile otoantikor düzeyi düzenli olarak bakılan olgulardan ($n=109$), %4,3'ünde Dsg 1 ve 3 düzeyleri izlem boyunca negatif bulunmuştur.

Başlangıç remisyonundan sonra bakılan immünerolojik incelemelerde IIF %52,8'inde hala pozitif bulunmuştur. Remisyonda bakılan Dsg 1 düzeyi ortalaması 6,3 U/ml, Dsg 3 düzeyi ortalaması ise 53,5 U/ml bulunmuştur. Desmoglein düzeylerinde gözlenen bu düşüş, literatürde immünerolojik incelemelerin hastalık aktivitesi ile korele olduğunu bir kez daha göstermektedir (115–120).

Pemfigus tedavisinde son yirmi yıla kadar bir konsensüs bulunmamaktaydı. Son yirmi yılda yayınlanan tedavi kılavuzları, günümüzde yol gösterici olsa da, hala başlangıç kortikosteroid dozu uygulayıcıya göre farklılık göstermektedir (37,60,67,70). Başlangıç tedavisi olarak, çalışma grubumuzun %32,4'üne sadece CS, %67,1'ine ise hem CS hem de adjuvan tedavi verilmiştir. CS kullanımı kontrendike olan bir olguya sadece adjuvan tedavi verilmiştir (%0,5). Steroid azaltıcı ajan olarak en sık başlanan adjuvan tedavi azatioprinidir (%59,3). Bunu MMF (%5,4), dapson (%1,6), AZA+dapson (%0,5) takip etmektedir. Ortalama başlangıç CS dozu 112,9 mg/gün, kilogram başına ise 1,7 mg/kg/gün bulunmuştur.

Tedavi seyri boyunca olguların %14,1'inde CS'den başka tedavi kullanılmamış, %85,3'ünde CS ve adjuvan tedavi kullanılmış, %0,5'inde ise sadece adjuvan tedavi kullanılmıştır. Çalışma grubunun %99,5'inde CS, %81'inde AZA, %29,9'unda MMF, %9,8'inde IVIG, %8,2'sinde dapson, %5,4'ünde RTX, %3,8'inde MTX, %2,7'sinde plazmaferez, %1,6'sında CYC ve %1,1'inde CyA izlem boyunca en az bir kez kullanılmıştır.

Çalışma grubunun %97,8'inde tedavi boyunca en az bir yan etki gözlenmiştir. CS kullanan olguların %96,7'sinde en az bir basit yan etki, %77,7'sinde ise en az bir ciddi yan etki gözlenmiştir. Kortikosteroide bağlı en sık gelişen basit yan etki yüzeysel fungal enfeksiyon (%75,7), ciddi yan etki ise osteoporozdur (%38). Olguların ikisi (%1,1) ölümcül yan etkiler nedeniyle kaybedilmiştir (sepsis, akut böbrek yetmezliği). CS'e bağlı HT olguların %31,5'inde, DM %27,2'sinde, hiperlipidemi %34,8'inde, KAH %3,8'inde, basit enfeksiyon %52,2'sinde, ciddi enfeksiyon %7,6'sında, katarakt %33,7'sinde, glokom %6,5'inde, gastrointestinal yan etkiler %20,7'sinde, miyopati %15,8'inde, femur başı avasküler nekrozu %7,6'sında, iyatrojenik adrenal supresyon %6,5'inde, tromboembolik olaylar %4,3'ünde, retina dekolmanı %1,6'sında, renal hasar %1,6'sında, hematolojik yan etkiler %28,3'ünde, cushingoid özellikler %24,5'inde, psikiyatrik yan etkiler %14,7'sinde, akneiform ve rozase benzeri döküntü %14,1'inde, kutanöz yan etkiler %9,8'inde ve hepatotoksisite %3,8'inde gözlenmiştir. Çalışmamızda başlangıç CS dozuyla ciddi yan etki ortaya çıkışı arasında bir ilişki bulunamadı ($p=0,282$). Kim ve arkadaşları, çalışmamızla benzer bir şekilde PV olgularında tedaviye bağlı en sık yan etki olarak osteoporoz geliştiğini ve yan etkiler ile başlangıç CS dozu arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (86). Chmurova ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık gelişen yan etki olarak osteoporoz ve hiperlipidemi bildirilmiştir (92). Uzun ve arkadaşları, çalışma gruplarında en sık görülen yan etkiler olan vücut ağırlığında artış ve cushingoid görünümün hemen hemen tüm hastalarda görüldüğünü bildirmiştir (7). Bozdağ ve Bilgin'in çalışmasında ise en sık oral kandida gözlenmiş, cushingoid görünüm ise %45,9 oranında bildirilmiştir (121).

Çalışma grubumuzun %98,9'u başlangıç remisyona ulaşmıştı. Başlangıç remisyona ulaşamayan iki olgunun CS dozu şiddetli hastalık seyri ve sık relaps nedeniyle henüz minimal tedavi sınırına indirilememekle birlikte takiplerine devam etmektedir. Başlangıç remisyona ulaşma süresi ortalama 16 ay bulundu. Khaled ve arkadaşları, 47 kişilik pemfigus grubunda başlangıç remisyona girme oranını %91,5, ortanca başlangıç remisyona ulaşma süresini 9 ay olarak bildirmiştir (87).

Çalışmamızda olguların %16,9'u başlangıç remisyona girdikten sonra hiç relaps yaşamamış olup, %83,2'sinde ise en az bir relaps görülmüştür. Literatürde bildirilen pemfigus olgularındaki relaps oranları oldukça değişkendir. Khaled ve arkadaşları %36,2, Cho ve arkadaşları %48,7, Mimouni ve arkadaşları ise %98 oranında relaps bildirmiştir (87,101,103).

Çalışmamızda başlangıç remisyona ulaştıktan sonra ilk relapsa kadar geçen süre, ortalama 20,5 ay bulundu. Cho ve arkadaşları, bizim çalışmamızla benzer bir şekilde relapsa kadar geçen süreyi ortalama 19,2 ay olarak bildirmiştir (103).

Çalışma grubumuzda hastalık süresince ortalama relaps sayısı 3,7; remisyon döneminde gerçekleşen relaps sayısı ortalaması ise 2,3 bulundu. Relapsların önemli kısmı ilk beş yılda gerçekleşti. İlk beş yılda gerçekleşen ortalama relaps sayısı 2,2; ilk beş yılda remisyonunda gerçekleşen ortalama relaps sayısı ise 1,1 saptandı. Relapslar izlem boyunca en sık minimal tedavili tam remisyon döneminde gözlenirken, ilk beş yılda en sık idame döneminde saptandı.

Çalışma grubumuzun %71,7'si çalışma yapıldığı sırada hayatta olup, 15'i (%8,2) vefat etmişti, %20'1'inin ise son durumu hakkında bilgi alınamadı. Literatürde çeşitli PV çalışma gruplarında bildirilen mortalite oranları %0,78-19,8 arasında değişmektedir (7,10,84-95).

Çalışmamızda vefat eden olguların ölüm sırasında %20'si aktif hastalık, %13,3'ü tedavisiz tam remisyon, %33,3'ü minimal tedavili tam remisyon, %26,7'si şifa halindeydi, %6,7'sinin ise son durumu bilinmiyordu.

Olguların %1,6'sı pemfigusa bağlı veya pemfigus için verilen ilaç yan etkisi nedeniyle kaybedildi (akut böbrek yetmezliği, sepsis, bilinmeyen ilaç yan etkisi). PV ile ilişkisiz ölümlerden en sık ölüm nedeni akut miyokard infarktüsü idi (n=2). PV olgularında en sık ölüm nedeni birçok çalışma tarafından enfeksiyon olarak bildirilmiştir (7,10,84,96,98). Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen bir çalışmada, yatan hastalarda mortalite oranı primer tanısı pemfigus olanlarda %1,6, sekonder tanısı pemfigus olanlarda %3,2 bulunmuştur (122).

Çalışma grubumuzun ortalama sağkalım süresi 402,7 ay olarak bulundu. İsrail'den bildirilen 207 kişilik bir çalışmada, PV olgularında ortalama sağkalım süresi 121,2 ay bildirilmiştir; ancak bu çalışmada ortalama takip süresi ($11,4 \pm 7,9$ yıl) bizim çalışmamıza göre oldukça kısadır (10).

B. TEDAVİYE YANIT

Çalışma grubumuzda son vizitte olguların %13'ü aktif hastalık, %11,4'ü tedavisiz tam remisyon, %32,6'sı minimal tedavili tam remisyon, %4,3'ü kısmi remisyon, %38,6'sı ise şifa halindeydi.

Tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla, olguların relaps oranları ve hastalık süreleri (tedavi başlangıcından tedavinin kesilmesine kadar geçen süre) karşılaştırıldı. Tedavi kesildikten sonra altı ay içinde relaps gerçekleşmemiş olgular tedavisiz tam remisyona girmiş sayıldı. Çalışma grubumuzun %58,2'si tedavisiz tam remisyona girebildi. Ortalama hastalık süresi 164,9 ay saptandı. Tedavisiz tam remisyon oranı birinci yılın sonunda %1,7, beşinci yılın sonunda %25,6, 10. yılın sonunda %49,2, 20. yılın sonunda ise %79,5 oranında saptandı. Herbst ve Bystryń, PV olgularının %25'inin 2 yıl sonunda, %50'sinin 5 yıl sonunda, %75'inin ise 10 yıl sonunda tam remisyona girdiğini bildirmişlerdir. Yazarlar, çalışmamızla benzer şekilde tam remisyon tanımını en az altı ay boyunca asemptomatik olmak ve tedavi almamak olarak tanımlamışlardır (88).

Çalışmamızda kadın ve erkeklerin hastalık süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,972$). Tanı yaşı 65 ve üzerinde olan PV hastalarının ortalama hastalık süresi, 65 yaş altında başvuranlara göre daha kısa bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,563$). Başlangıç remisyonuna girdikten sonra relaps olan ve olmayan hasta grupları cinsiyet ve yaşa göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,206$, $p=1$). Saha ve arkadaşlarının yaptığı prognoz çalışmasında (Tablo 57) pemfigus olgularında başlangıç remisyonuna ulaşma süresi ve tedavinin kesilme süresi ile yaş arasında anlamlı bir fark bulunmamış; ancak bulgularımıza benzer şekilde tedavinin başlangıcından kesilmesine kadar geçen süre beş yıldan daha kısa olan grubun yaş ortalaması, beş yıldan uzun olanlara göre daha uzun bulunmuştur (100). Bu çalışmada genel olarak daha hafif seyir gösteren PF olgularının da analize dahil edilmiş olması, sonuca etkili olmuş olabilir (100).

Tablo 57. Literatürdeki pemfigus vulgaris ile ilgili prognoz çalışmaları

Yazar-yıl	Çalışma grubu (n)	Çalışma dizaynı	Bağımlı değişken	İlişkili bulunan bağımsız değişkenler	Not
Seidenbaum - 1988 (102)	115	Tek merkezli Retrospektif kohort	Remisyon Relaps	Mukozal tutulum -	PV+PF olguları beraber değerlendirilmiş. Çok değişkenli analiz yapılmamış.
Herbst ve Bystrin – 2000 (88)	40 (PV)	Tek merkezli Retrospektif kohort	Remisyon	Şiddetli hastalık	İstatistiksel analiz yapılmamış.
Zaraa ve ark. – 2007 (123)	PV: 22 PF: 15	Tek merkezli Retrospektif kohort	Remisyon Relaps	PV ve PF gruplarının prognozları benzer bulunmuş.	Sadece PV ve PF olguları arasında karşılaştırma yapılmış.
Kavusi ve ark. – 2008 (91)	128 (PV)	Tek merkezli Retrospektif kohort	Remisyon	Mukokütanöz tutulum	MK ile M+K grupları karşılaştırılmış. Kısa takip süresi
Mimouni ve ark. - 2010 (101)	144 (PV)	Tek merkezli Retrospektif kohort	Remisyon	Mukozal tutulum	
Herrero-Gonzales ve ark. – 2010 (104)	16	Tek merkezli Retrospektif kohort	Remisyon & relaps	Dsg 3 ve IIF titrasyon yüksekliği (tanı anında)	Olguların tedaviye yanıt ve relapsları baz alınarak prognostik gruplar oluşturulmuş (bağımlı değişken). İyi ile orta&kötü prognoz grupları karşılaştırılmış. PV+PF
Khaled ve ark. – 2011 (87)	47	Tek merkezli Retrospektif kohort	Remisyon	Mukozal tutulum	PF ve PV hastaları beraber değerlendirilmiş. Tunus'tan yayınlanmış (endemik PF bölgesi)
Kim ve ark. – 2011 (86)	104 (PV)	Tek merkezli Retrospektif kohort	Remisyon	RTX kullanımı daha kısa RS ile ilişkili	Çok değişkenli analiz yapılmamış.
Saha ve ark. – 2014 (100)	79 (PV) 95 (toplam)	Tek merkezli Retrospektif kohort	Hastalık süresi*, Remisyona ulaşma süresi	Hint/Asya kökenli olmak, genç yaş, IIF titrasyonu, Dsg 3 yüksekliği (tanı anında)	IIF ve DSG hariç her şey PV+PF birlikte değerlendirilmiş. En az 4 yıl takipli olguları dahil etmişler.
Daneshpazhooh – 2016 (106)	89 (PV)	Tek merkezli Prospektif kohort	Relaps	Remisyonda DIF ve Dsg 3 pozitifliği	Remisyonda 89 PV olgusu, sadece DIF ve Dsg açısından incelenmiş. Çok değişkenli analiz yapılmamış.
Saleh ve ark. – 2018 (105)	19	Tek merkezli Prospektif kohort	Relaps	Dsg 1 yüksekliği (tanı anında)	Sadece RTX alan olgular çalışmaya dahil edilmiş. PV+PF olguları beraber değerlendirilmiş. 12 aydan önce ve sonra relaps gerçekleşenler olarak iki grup karşılaştırılmış.
Cho ve ark. – 2019 (103)	40	Tek merkezli Retrospektif kohort	Remisyon Relaps	Mukozal tutulum varlığı	Sadece RTX alan olgular çalışmaya dahil edilmiş. PV+PF olguları beraber değerlendirilmiş.
Mevcut çalışma (2020)	184 (PV)	Tek merkezli Retrospektif kohort	Remisyon Relaps	Dsg 3 yüksekliği (remisyonda), DM varlığı Dsg 3 yüksekliği (remisyonda), şiddetli hastalık	

CS: kortikosteroid, DIF: direkt immünfloresan inceleme, DM: diabetes mellitus, Dsg 1: anti-desmoglein 1 IgG, Dsg 3: anti-desmoglein 3 IgG, IIF: indirekt immünfloresan inceleme, K: kutanöz, M: mukozal, MK: mukokutanöz, PF: pemfigus foliaceus, PV: pemfigus vulgaris, RS: remisyona ulaşma süresi, RTX: rituksimab

*Hastalık süresi: tanıdan tedavinin bırakılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanmış.

Çalışma grubumuzda, Pveg olgularının ortalama hastalık süresi PV olgularına göre daha uzun bulunsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,306$).

Sigaranın PV seyrine etkisi tartışmalı olmakla birlikte, sigara içmenin PV prognozunu olumlu yönde etkilediğine dair yayınlar mevcuttur (29,35,124–127). Çalışmamızda sigara kullanan veya bırakmış olgularda tedavi kesilene kadar geçen süre, kullanmayan veya sosyal içici olgulara göre kısa bulundu; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,395$). Alkol kullanan veya bırakmış olguların ortalama hastalık süresi de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kullanmayan veya sosyal içici olgulara göre kısa bulundu ($p=0,604$).

Çalışma grubumuzda başvuru anında olgulara malignite ($p=0,479$), DM ($p=0,54$), HT ($p=0,054$), hiperlipidemi ($p=0,254$) veya KAH ($p=0,824$) eşlik etmesi ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki bulunamadı. Başvuru anında mevcut olan ve izlem sırasında gelişen (ilaç yan etkisi olarak veya spontan) komorbiditelerin kümülatif varlığına göre ortalama hastalık süresi tekrar incelendi. DM ($p=0,008$) ve hiperlipidemi ($p=0,001$) tanısı olan hastaların ortalama hastalık süresi, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzun bulundu. Aynı analiz HT ($p=0,086$) ve KAH ($p=0,519$) için tekrarlandığında istatistiksel anlamlılık saptanamadı. Çok değişkenli analizde ise DM ve hiperlipidemi varlığının tedavisiz tam remisyona ulaşma ihtimalini sırasıyla 2,9 ve 1,9 kat azalttığı gözlenirken (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,044$); HT ve KAH varlığının etkisi istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (sırasıyla $p=0,493$, $p=0,75$). Metabolik sendrom ile psöriazis, akne vulgaris, hidradenitis suppurativa ve atopik dermatit gibi birçok deri hastalığı arasında ilişki bildirilmiştir (128,129). Uzun süreli kortikosteroid kullanımı metabolik sendrom komponentlerinin ortaya çıkışını tetikleyebilir. Metabolik sendrom komponentlerinin pemfigus hastalarında genel popülasyona oranla daha sık görüldüğünü bildiren seriler mevcuttur (130,131). Psöriaziste olduğu gibi, hastalık sonucu salınan inflamatuvar sitokinlerin metabolik sendrom ortaya çıkışını tetikleyebildiği gibi, metabolik sendromun yarattığı proinflamatuvar durum hastalık şiddetini artırıp hastalık seyrini etkiliyor olabilir (128).

Ortalama hastalık süresi mukokutanöz tutulumlu olgularda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber sadece mukozal tutulumlu veya kutanöz tutulumlu hastalara göre daha uzun bulundu; ($p=0,149$). Buna ek olarak, başlangıç remisyonuna giren olgular karşılaştırıldığında, tutulum yerlerine göre relaps oranlarında bir farklılık bulunmadı ($p=0,575$). Çalışma grubu mukozal tutulum olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldığında ise ortalama hastalık süresi mukozal tutulum olan grupta, olmayan gruba göre daha uzun bulundu; ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,055$). Genital tutulumu olan hastalarda tedavi kesilmesine kadar geçen süre olmayanlara göre anlamlı biçimde daha uzun bulundu ($p=0,047$); ancak çok değişkenli analizde bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,791$). Oküler tutulumu olan ve olmayan olguların hastalık süresi arasında fark saptanmadı ($p=0,226$). Literatürde pemfigus hastalarında tutulum yerinin, remisyon ve relapslara etkisi hakkında çelişkili veriler bulunmaktadır. Sadece mukozal tutulumlu olguların, tedaviye yanıtının daha kötü olduğunu iddia eden birçok yayında çalışma grubunda PV ve PF olguları beraber değerlendirilmiştir (Tablo 56) (87,101–103). Kutanoz PV olgularının oldukça nadir olması, bu mukayesenin PV olguları ile daha ılımlı seyir gösterme eğiliminde olan PF olguları arasında yapıldığını düşündürmektedir. Ayrıca bu yayınlardan biri endemik PF bölgesi olan Tunus'tan yapılmış olup (87), bir diğerinde ise ileri istatistiksel analiz yapılmamıştır (102). Bu bilgiler, sadece mukozal tutulumlu PV olgularının tedaviye yanıtlarının daha kötü olduğu sonucunu sorgulatmaktadır. Kavusi ve arkadaşlarının çalışmasında ise, sadece PV olgularında prognostik faktörler değerlendirilmiş; mukozal ve kutanöz PV olgularına kıyasla mukokutanöz PV olgularının remisyon ulaşma oranı daha düşük, remisyon ulaşma süresi daha uzun ve relapslar daha sık bulunmuştur (Tablo 56) (91).

Çalışmamızda tanıda gecikme ve tedaviye yanıt arasında bir ilişki bulunmadı ($p=0,618$).

Tedavi kesilene kadar geçen süre hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde, başvuru anında şiddetli olguların ortalama hastalık süresi, hafif ve orta şiddetlilere göre beklenmedik biçimde kısa bulunmuş, ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,27$). Buna karşılık, başlangıç remisyonuna giren olguların relaps oranları değerlendirildiğinde, başvuru anında şiddetli hastalık olması çok değişkenli analiz ile relaps riskini 5 kat artıran bağımsız değişken olarak bulunmuştur ($p=0,027$). Bu bulguya benzer şekilde, Herbst ve Bystryń de şiddetli hastalık ile başvuran PV olgularında daha düşük remisyon oranı bildirmiş; ancak bu çalışmada ileri istatistiksel analiz yapılmamıştır (88).

Çalışmamızda, remisyonunda ölçülen Dsg 3 seviyesinin 20 U/ml'den yüksek olması, lojistik regresyon analizi ile relaps riskini 5,2 kat artıran bağımsız değişken olarak bulunmuştur

($p=0,022$). Buna karşılık remisyonda ölçülen Dsg 1 seviyesi ve IIF pozitifliği ile relaps arasında bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,311$, $p=0,34$).

Tanı anında IIF sonucu negatif olan olguların ortalama hastalık süresi, pozitif olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde kısa saptandı ($p=0,025$). Remisyonda bakılan IIF sonucu negatif olan olguların ortalama hastalık süresi, pozitif olan olgulara göre anlamlı bir şekilde kısa bulundu ($p=0,012$). Çok değişkenli analizde remisyondaki IIF pozitifliğinin hastalık süresine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,667$).

Tanı anındaki Dsg 1 sonucu 100 U/ml seviyesinin altında olan olguların ortalama hastalık süresi, 100 U/ml ve üstünde olan gruba göre anlamlı derecede farklı bulunmadı ($p=0,3$). Başlangıç remisyonunda bakılan Dsg 1 düzeyi 20 U/ml'nin altındaki olgular ile 20 U/ml ve üstündeki olguların ortalama hastalık süresi benzer bulundu ($p=0,979$).

Tanı anında bakılan Dsg 3 düzeyi 100 U/ml'in altında olan olguların ortalama hastalık süresi 100 U/ml ve üstündeki olgulara göre kısa bulunsada aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,549$). Buna karşılık, başlangıç remisyonunda bakılan Dsg 3 düzeyi 20 U/ml'in altında olan olguların ortalama hastalık süresi, 20 U/ml ve üstünde olan olgulara göre ileri derecede anlamlı bir şekilde kısa bulundu ($p<0,001$). Çok değişkenli analizde remisyonda ölçülen Dsg 3 düzeyi 20 U/ml'in altında olan olguların tedavisiz tam remisyona ulaşma olasılıkları 2,5 kat daha fazla saptandı ($p=0,05$).

Literatürde, immünserolojik incelemelerin, özellikle de ELISA ile bakılan Dsg 1 ve 3 düzeyinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu birçok yayın ile ortaya konmuştur (115–120). Daneshpazhooh (2016) ve arkadaşları, tam remisyondaki 89 PV hastasını 18 ay veya relaps olana kadar prospektif olarak takip etmiş; remisyondaki DIF pozitifliği ve bizim çalışmamıza benzer şekilde remisyondaki Dsg 3 yüksekliğinin relaps riskini arttırdığını bildirmişlerdir (Tablo 56) (106). Saha ve arkadaşları, yaptıkları diğer analizlerden farklı olarak immünserolojik analizleri sadece PV olguları üzerinde gerçekleştirmiş; tanı anında bakılan IIF titrasyonunun remisyona ulaşma süresiyle korele olduğunu ve yine tanı anında bakılan Dsg 3 yüksekliğinin tedavinin kesilmesine kadar geçen süreyi uzattığı bildirilmiştir (100). Herrero-Gonzalez ve arkadaşları da benzer şekilde tanı anında bakılan Dsg 3 ve IIF titrasyon yüksekliğinin daha düşük remisyon oranları ile ilişkili olduğunu bildirmiş; ancak çalışma grubuna hem PV hem de PF olgularını dahil etmişlerdir (104). Sadece RTX alan pemfigus olgularının (PV ve PF) dahil edildiği bir prospektif kohort çalışmada ise tanı anında bakılan Dsg 1 düzeyinin erken relaps olan olgularda daha yüksek olduğu gözlenmiştir (105).

Çalışma grubumuzda tanı anında ölçülen ESR düzeyi 20 mm/sa ve üstünde olan grubun ortalama hastalık süresi, 20 mm/sa'ın altında ölçülen gruba göre uzun bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0,49$).

Çalışma grubumuzda, başlangıç tedavisinde sadece CS kullanan grubun ortalama hastalık süresi, CS ve adjuvan tedavi kullanan gruba göre anlamlı bir şekilde kısa bulundu ($p=0,048$). Hafif olgulara adjuvan tedavi başlanmadığı ve CS tedavisine yeterli yanıt alınamayan durumlarda adjuvan tedavi eklendiği göz önünde bulundurularak, aynı analiz sadece şiddetli hastalık ile başvuran olgularda tekrarlandığında ise adjuvan tedavi kullanan olguların tedavisiz tam remisyona ulaşma süresi, sadece CS kullanan gruba göre daha kısa bulundu; ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,643$). Tüm çalışma grubunda adjuvan tedavi kullanımının tedaviye yanıtı olan etkisi çok değişkenli analizde anlamlı bulunmadı ($p=0,232$). Kim ve arkadaşları, CS ve adjuvan tedavi kullananlar ile sadece CS kullananlar arasında remisyon oranı açısından fark bulmamış; ancak PF olgularında sadece CS kullanan grupta remisyona kadar geçen süreyi daha kısa olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada RTX kullanımının remisyona ulaşma süresini kısalttığı bildirilmiştir (Tablo 56) (86).

Başlangıç tedavisinde kortikosteroid kullanılan hastalar kilogram başına düşen prednizolon dozuna göre 1,5 mg/kg/gün altı ile 1,5 mg/kg/gün ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldığında, ilk grubun ortalama hastalık süresi, ikinci gruba göre uzun bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,864$). Ratnam ve arkadaşları, beş yıl süren prospektif klinik ilaç araştırmasında, düşük doz (60 mg/gün) ve yüksek doz (120 mg/gün) prednizolon verilen hasta grupları arasında tedaviye yanıt ve mortalite açısından fark saptamamıştır (132). Ramassamy ve arkadaşlarının bildirdiği bir hasta serisinde ise 1 mg/kg/gün prednizolon kullanan pemfigus olgularında klinik kontrol altına alınana kadar geçen süre, 1 mg/kg/günden daha yüksek dozda prednizolon alanlara göre kısa bulunmuştur; ancak bu çalışmaya pemfigus foliaceus olguları da dahil edilmiştir. Ayrıca bu analiz, adjuvan kullanımına göre düzeltilmiş ('adjusted'); ancak hastalık şiddetine göre düzeltilmemiştir (110).

Çalışma grubumuzda en az bir ciddi yan etki görülen olguların ortalama hastalık süresi, görülmeyenlere göre daha uzun bulundu; ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,058$). Pemfigus vulgaris olgularının tedavi sırasında gelişen yan etkilere göre ortalama hastalık süreleri her yan etki için ayrı ayrı incelendiğinde ise HT, DM, hiperlipidemi ve katarakt gelişen olguların ortalama hastalık süreleri gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha uzun bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,013$, $p=0,015$, $p=0,003$).

Çalışmamız, PV için prognostik faktörlerin detaylıca incelendiği, en büyük olgu sayısına sahip tek merkezli çalışmadır. Çalışmamıza sadece PV olguları dahil edilmiş, ve klinik seyri

farklı olan diğer varyantların sonuçları etkilemesi engellenmiştir. Çalışmaya beş yıldan kısa takipli hastalar dahil edilmemiş, ve çalışma grubunun büyük çoğunluğu uzun yıllar takip edilmiştir. Çalışmamızın zayıflıkları ise retrospektif olması, anımsama yanlılığına yol açabilmesi ve tersiyer merkez olmamız nedeniyle hafif şiddette olguların az sayıda olması olarak sıralanabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız sonucunda çok değişkenli analizler sonucu remisyonda ölçülen Dsg 3 düzeyinin 20 U/ml'den yüksek olması, DM ve hiperlipidemi varlığı hastalık süresini uzatan bağımsız değişkenler olarak saptandı. Ayrıca, şiddetli hastalık ile başvurmak ve remisyonda ölçülen Dsg 3 düzeyinin 20 U/ml'den yüksek olması da relaps riskini artıran bağımsız değişkenler olduğu bulunmuştur. Bu bulguların, hem gelecekteki pemfigus prognoz çalışmalarına ışık tutacağı, hem de tedaviye yanıtızlık riski yüksek olan olguların başvuru anında ayrıştırılıp, tedavi planlanmasında faydalı olabileceğine inanmaktayız.

VIII. SONUÇLAR

1. Çalışma grubumuzda başvuru anındaki yaş ortalaması 42,9, kadın/erkek oranı ise 1,8 bulunmuştur. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları benzer bulundu ($p=0,568$). Olguların %2,7'si pediatrik, %4,4'ü ise geriatrik yaş grubuna aitti.
2. Olguların %96,2'si PV, %3,8'i Pveg tanılıydı.
3. Çalışma grubumuzda tanı anında en sık gözlenen komorbidite hiperlipidemiydi (%16,8). Olguların %15,2'sine HT, %6'sına DM, %3,3'üne KAH, %0,5'ine ise malignite eşlik ediyordu. Olguların %57,1'i en az bir komorbiditeye daha sahipti.
4. Çalışma grubunun %69,6'sı mukokutanöz, %27,2'si mukozal, %3,3'ü kutanöz tutulumluydu. En sık tutulan anatomik bölge, orofaringeal bölgeydi (%96,2). Üst torso %59,2, alt torso %51,6, saçlı deri %30,4, baş-boyun %23,4, üst ekstremité %22,3, alt ekstremité %21,7, genital bölge %16,8, konjonktivalar %3,3 oranında etkilenmişti.
5. Hastalığın başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre çalışma grubumuzda ortalama 6,4 ay, ortanca 3 ay saptandı. Sadece mukozal tutulumlu olguların ortalama hastalık süresi, deri tutulumu olan olgulara göre daha uzun bulunsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,802$).
6. Çalışmaya dahil edilen olgular ortalama 155,5 ay takip edilmişlerdi.
7. Tanı anında hastalık şiddeti hesaplanabilen olguların %2,7'si hafif, %52,7'si orta, %41,3'ü ise şiddetli hastalık ile başvurmuştu. Erkeklerin şiddetli hastalıkla başvurma oranı kadınlara göre daha yüksek olsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,106$).
8. Tanı anındaki DIF sonucu bilinen hastaların ($n=142$) %85,9'unda IgG ve C3 ile, %14,1'inde sadece IgG ile interselüler boyanma gözlenmiştir. Olguların %97'sinde tanı anında bakılan IIF incelemesi pozitif sonuçlanmıştır. Tanı anında bakılan Dsg 1 ortalaması 43,2 U/ml, Dsg 3 ortalaması ise 134,4 U/ml saptanmıştır. ELISA yöntemiyle otoantikör düzeyleri düzenli olarak kontrol edilen olguların %4,3'ünde bu düzeyler hastalık seyri boyunca negatif (seronegatif) seyretmiştir ($n=109$).
9. Başlangıç remisyonundan sonra yapılan immünserolojik incelemelerde olguların %52,8'inde IIF ile dolaşan antikör saptandı. Remisyonda bakılan ortalama Dsg 1 düzeyi 6,3 U/ml, Dsg 3 düzeyi ise 53,5 U/ml bulunmuştu.
10. Olguların %92,9'u ilk başvuruda yatırılarak tedavi edilmişti. Hasta başına ortalama yatış sayısı 1,6, ortalama yatış süresi ise 42,3 gündü.

11. Başlangıç tedavisi olarak olgunların %32,4'üne sadece CS, %66,8'ine hem CS hem adjuvan tedavi verilmişti. CS kullanımı kontrendike olan bir olguya sadece adjuvan tedavi verilmiş olup (%0,5), başlangıç tedavisinde en sık kullanılan adjuvan, azatioprindi (%60,3). Ortalama başlangıç CS dozu 112,9 mg/gün, kilogram başına ise 1,7 mg/kg/gün saptandı.
12. Tedavi seyri boyunca olguların %14,1'inde sadece CS kullanılmışken, %85,3'ünde CS ve adjuvan tedavi, %0,5'inde ise sadece adjuvan tedavi kullanılmıştı. Çalışma grubunun %99,5'inde CS, %81'inde AZA, %29,9'unda MMF, %9,8'inde IVIG, %8,2'sinde dapson, %5,4'ünde RTX, %3,8'inde MTX, %2,7'sinde plazmaferez, %1,6'sında CYC, %1,1'inde CyA izlem boyunca en az bir kez kullanılmıştır.
13. Çalışma grubunun %97,8'inde tedavi boyunca en az bir yan etki gözlenmiştir. CS kullanan olguların %96,7'sinde CS'e bağlı en az bir yan etki gözlenmiştir. Olguların %19,1'inde sadece basit yan etki, %77,7'sinde ise en az bir ciddi yan etki görülmüştür. Çalışma grubunda en sık görülen ciddi yan etki osteoporoz (%38), basit yan etki ise yüzeysel fungal enfeksiyonlardır (%77,7). Ciddi yan etki görülen olgular ile görülmeyen olguların ortalama başlangıç CS düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,282$).
14. On olgu, izlem sırasında malignite tanısı aldı. Toplamda olguların %6,5'ine malignite eşlik etmekteydi. En sık eşlik eden maligniteler meme kanseri ($n=2$) ve renal hücreli karsinomdu ($n=2$).
15. Çalışma grubumuzun %98,9'u başlangıç remisyonuna ulaştı. Olguların %16,9'unda başlangıç remisyonuna girdikten sonra hiç relaps gerçekleşmedi; %83,2'sinde ise en az bir kez relaps gerçekleşti.
16. Çalışma grubumuzda ortalama başlangıç remisyonuna ulaşma süresi 16 ay; başlangıç remisyonunda kalma süresi ise ortalama 20,5 ay bulundu.
17. Hasta başına ortalama relaps sayısı 3,7; sadece remisyon sırasında gerçekleşen ortalama relaps sayısı ise 2,3 bulundu.
18. İlk beş yılda gerçekleşen ortalama relaps sayısı 2,2, sadece remisyon sırasında gerçekleşen ortalama relaps sayısı ise 1,1 saptandı.
19. Relapslar izlem boyunca en sık minimal tedavili tam remisyon döneminde, ilk beş yılda ise en çok idame döneminde gözlemlendi.
20. Son vizitte olguların %13'ü aktif hastalık, %4,3'ü kısmi remisyon, %32,6'sı minimal tedavili tam remisyon, %11,4'ü tedavisiz tam remisyon, %38,6'sı ise şifa halindeydi.

21. Çalışmanın yapıldığı sırada çalışma grubunun %71,7'si hayattaydı, %8,2'si vefat etmişti, %20,1'inin son durumu ise öğrenilemedi.
22. Çalışma grubunun ortalama sağkalım süresi 402,7 ay olarak bulundu. Ortalama ölüm yaşı 66,3 idi.
23. Olguların %1,6'sı pemfigus veya ilaç yan etkisi ile ilişkili nedenlerle, %3,3'ü pemfigus veya ilaçla ilişkisiz nedenlerle, %3,3'ü ise bilinmeyen nedenlerle vefat etmişti.
24. Başlangıç remisyonuna giren olgularda relaps gerçekleşmesini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; çok değişkenli analiz sonucu şiddetli hastalık ile başvurunun relaps riskini 5 kat, remisyonunda Dsg 3 yüksekliğinin ise 5,2 kat artırdığı saptandı (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,022$).
25. Çalışma grubunun %58,2'si en az altı ay süren tedavisiz tam remisyonla girebildi.
26. Çalışma grubunda ortalama hastalık süresi 164,9 ay saptandı. En az altı ay süren tedavisiz tam remisyon oranı birinci yılın sonunda %1,7, beşinci yılın sonunda %25,6, 10. yılın sonunda %49,2, 20. yılın sonunda ise %79,5 saptandı.
27. Kadın (166,7 ay) ve erkeklerin (142,6 ay) hastalık süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,972$).
28. Tanı yaşı 65 ve üzerinde olan PV olgularının hastalık süresi (112,4 ay), 65 yaş altında başvuranlara (163,3 ay) göre daha kısa bulunsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,563$).
29. Pveg olgularının (202 ay) ortalama hastalık süresi PV olgularına (165 ay) göre daha uzun bulundu; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,306$).
30. Çalışma grubumuzda sigara içen veya bırakmış olguların hastalık süresi (102,9 ay) anlamlı olmasa da içmeyenlere (150,4 ay) göre kısa bulunmuştur ($p=0,395$). Alkol kullanımı ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,604$).
31. Başvuru anında malignite, DM, HT, hiperlipidemi ve KAH varlığının hastalık süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı (sırasıyla $p=0,479$, $p=0,54$, $p=0,054$, $p=0,254$, $p=0,824$).
32. Başvuru anında mevcut olan ve izlem sırasında gelişen (ilaç yan etkisi olarak veya spontan) komorbiditelerin ortalama hastalık süresine olan kümülatif etkisi tek değişkenli analizle incelendiğinde, DM ve hiperlipidemi varlığının ortalama hastalık süresini anlamlı biçimde uzattığı saptandı (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,001$). Çok değişkenli analizde hem DM (HR: 2,9, $p=0,008$) hem de hiperlipidemi (HR: 1,9, $p=0,044$) varlığının hastalık süresini istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzattığı bulundu.

33. Hastalık süresi en uzun mukokutanöz tutulumlu olgularda (ortalama 173,4 ay) bulunmuş, mukozal tutulumlu hastalarda ortalama 133,2 ay, kutanöz tutulumlu hastalarda ise ortalama 84,7 ay saptanmıştır. Tutulum yerlerine göre ortalama hastalık süresi arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,149$).
34. Mukozal tutulum olan grubun ortalama hastalık süresi (169 ay) olmayanlara göre (84,7 ay) uzun bulunmuş; bu fark istatistiksel olarak neredeyse anlamlı bulunmuştur ($p=0,055$).
35. Genital tutulumu olan hastaların ortalama hastalık süresi, olmayanlara göre tek değişkenli analizde anlamlı bir biçimde uzun gözlemlendi ($p=0,047$); ancak çok değişkenli analizde anlamlı bir etki saptanmadı ($p=0,791$).
36. Oküler tutulumu olan ve olmayan olguların hastalık süresi arasında fark gözlemlenmedi ($p=0,226$).
37. Semptomların başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre 6 ayın altı ve üstünde olan gruplarda ortalama hastalık süresi benzer bulundu ($p=0,618$).
38. Ortalama hastalık süresi hafif hastalık ile başvuran olgularda 193,3 ay, orta şiddette hastalık ile başvuranlarda 143,2 ay, şiddetli hastalık ile başvuranlarda ise 152,4 ay bulundu. Şiddetli hastalık ile başvurma tedavisi yanıtına olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,25$).
39. Tanı anında ve remisyonda yapılan IIF incelemesi pozitif sonuçlanan olguların ortalama hastalık süresi, negatif olanlara göre anlamlı derecede uzun bulundu (sırayla $p=0,025$, $p=0,012$). Remisyonda IIF pozitifliğinin çok değişkenli analizde tedaviye yanıtına olan etkisi anlamlı bulunmadı ($p=0,667$).
40. Tanı anında ölçülen Dsg 1 düzeyi 100 U/ml'in altında ve üstünde olan grupların ortalama hastalık süreleri benzer bulundu ($p=0,3$). Başlangıç remisyonunda ölçülen Dsg 1 düzeyi 20 U/ml altında ve üstünde olan grupların ortalama hastalık süresi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,979$).
41. Tanı anında ölçülen Dsg 3 düzeyi 100 U/ml altında olan grubun ortalama hastalık süresi 100 U/ml ve üstünde olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kısa bulundu ($p=0,549$).
42. Başlangıç remisyonunda bakılan Dsg 3 düzeyi 20 U/ml'in altında olan olguların ortalama hastalık süresi, 20 U/ml ve üstünde olanlara göre ileri derecede anlamlı şekilde kısa bulundu ($p<0,001$). Çok değişkenli analizde ise remisyondaki Dsg 3 düzeyinin 20 U/ml ve üstünde olması tedaviye yanıtta anlamlı bir şekilde etkili bulundu (HR: 2,5, $p=0,05$).

43. Tanı anında ölçülen ESR düzeyi 20 mm/sa'ın altında olan olguların (134,5 ay), ortalama hastalık süresi 20 mm/sa ve üstünde olan olgulara (172,2 ay) göre uzun bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,49$).
44. Başlangıç tedavisinde kortikosteroid kullanan hastalar kilogram başına düşen prednizolon dozuna göre 1,5 mg/kg/gün altı ile 1,5 mg/kg/gün ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldığında ilk grubun ortalama hastalık süresi (179,4 ay), ikinci gruba göre (149,4 ay) uzun bulunsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,864$).
45. Başlangıç tedavisinde sadece CS kullanan olguların ortalama hastalık süresi (137,3 ay), CS ve adjuvan tedavi alanlara göre (165,5 ay) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısa bulundu ($p=0,048$). Çok değişkenli analizde ise aynı etki gözlenmedi ($p=0,232$).
46. Şiddetli hastalık ile başvuran olgular arasında CS ve adjuvan tedavi kullanan olguların (145,9 ay) tedavisiz tam remisyona ulaşma süresi sadece CS kullanan gruba göre (159,6 ay) kısa bulundu; ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,643$).
47. Çalışma grubumuzda en az bir ciddi yan etki görülen olguların ortalama hastalık süresi (177,7 ay), görülmeyenlere göre (102,5 ay) daha uzun bulundu; ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,058$).
48. Çalışma grubunda tedavi sırasında gelişen yan etkilere göre ortalama hastalık süreleri her yan etki için ayrı ayrı tek değişkenli analiz ile incelendiğinde ise HT, DM, hiperlipidemi ve katarakt gelişen olguların ortalama hastalık süreleri, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha uzun bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,013$, $p=0,015$, $p=0,003$).
49. Çalışmamızın sonucunda, çok değişkenli analizlerde remisyonadaki Dsg 3 yüksekliği ve şiddetli hastalık ile başvurma riskini artıran; remisyonadaki Dsg 3 yüksekliği, DM ve hiperlipidemi varlığının hastalık süresini uzatan bağımsız değişkenler olduğu bulunmuştur.

IX. KAYNAKLAR

1. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *The Lancet*. 2019;394(10201):882–94.
2. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255–70.
3. Bystryń J-C. The Adjuvant Therapy of Pemphigus: An Update. *Arch Dermatol*. 1996;132(2):203.
4. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(7):740–6.
5. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(5 Pt 1):649–71; quiz 672–3.
6. Kasperkiewicz M, Kowalewski C, Jabłońska S. Pemphigus herpetiformis: from first description until now. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):780–7.
7. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: A study of 148 cases. *Int J Dermatol*. 2006;45(5):523–8.
8. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol*. 2019;10:1418.
9. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol*. 1980;116(9):1035–7.
10. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. *Acta Derm Venerol*. 2017;97(9):1095–9.
11. 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(9):570–2.
12. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *International Journal of Dermatology*. 2004;43(12):876–81.
13. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: Etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2013;31(4):374–81.
14. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and

pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(2):95–106.

15. Sinha AA. The Genetics of Pemphigus. *Dermatologic Clinics*. 2011;29(3):381–91.
16. Gazit E, Loewenthal R. The immunogenetics of pemphigus vulgaris. *Autoimmunity Reviews*. 2005;4(1):16–20.
17. 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. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(7):1798–805.
18. Baykal C, Kılıç S, Küçükoğlu R. Paraneoplastic pemphigus seen in four patients with haematological malignancies formerly treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):e50–2.
19. Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and Pemphigus: An Intriguing Never-Ending Story. *Dermatology*. 2014;229(4):310–5.
20. Tufano MA, Baroni A, Buommino E, Ruocco E, Lombardi ML, Ruocco V. Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 1999;141(6):1033–9.
21. Küçükoğlu R. Otoimmün büllü hastalıklar ve paraneoplazi. *TURKDERM*. 2013;47(2):78–81.
22. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic Pemphigus and Autoimmune Blistering Diseases Associated with Neoplasm: Characteristics, Diagnosis, Associated Neoplasms, Proposed Pathogenesis, Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):105–26.
23. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in Pemphigus and Pemphigoid Diseases. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(5):1445–7.
24. 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. *Journal of Dermatological Science*. 1995;9(2):136–41.
25. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Coexistent Solid Malignancies in Pemphigus: A Population-Based Study. *JAMA Dermatol*. 2018;154(4):435.
26. Cremniter D. Stressful Life Events as Potential Triggers of Pemphigus. *Archives of Dermatology*. 1998;134(11):1486–7.
27. Morell-Dubois S, Carpentier O, Cottencin O, Queyrel V, Hachulla E, Hatron P-Y, et al. Stressful Life Events and Pemphigus. *Dermatology*. 2008;216(2):104–8.
28. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Aghabagheri A, Mortazavizadeh

- SA, Barzegari M, et al. Pemphigus and pregnancy: A 23-year experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(4):534.
29. Valikhani M, Kavusi S, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M, Barzegari M, Ghiasi M, et al. Pemphigus and associated environmental factors: a case-control study. *Clin Exp Dermatol*. 2007 May;32(3):256–60.
30. Iraj F, Tajmirriahi N, Momeni I, Jamshidi K, Hashemzahi F, Siadat A, et al. Do serum prolactin levels correlate with antibodies against desmoglein in pemphigus vulgaris? *Adv Biomed Res*. 2016;5(1):206.
31. Lajevardi V, Hallaji Z, Daneshpazhooh M, Ghandi N, Shekari P, Khani S. Evaluation of prolactin levels in patients with newly diagnosed pemphigus vulgaris and its correlation with pemphigus disease area index. *International Journal of Women's Dermatology*. 2016;2(2):53–5.
32. Yousefi M, Mozafari N, Hosseini MS, Gholamin S, Razavi S-M, Namazi MR, et al. Evaluating serum prolactin and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in patients with pemphigus. *Int J Dermatol*. 2016;55(6):e332–7.
33. Fallahzadeh MK, Lashkarizadeh H, Kamali-Sarvestani E, Namazi MR. Elevation of serum prolactin levels in patients with pemphigus vulgaris: A novel finding with practical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(6):1071–2.
34. Ruocco V, Brenner S, Ruocco E. Pemphigus and diet: does a link exist? *Int J Dermatol*. 2001;40(3):161–3.
35. Lai O, Recke A, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Influence of cigarette smoking on pemphigus - a systematic review and pooled analysis of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(8):1256–62.
36. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMS e S. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264–78.
37. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease, Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, et al. Japanese guidelines for the management of pemphigus. *J Dermatol*. 2014;41(6):471–86.
38. Spindler V, Eming R, Schmidt E, Amagai M, Grando S, Jonkman MF, et al. Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(1):32–7.
39. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res*. 2003;295(S1):S2–11.
40. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of

pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(2):167–70.

41. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest*. 1999;103(4):461–8.
42. Pan M, Liu X, Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris: Pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011;36(7):703–7.
43. Mao X, Nagler AR, Farber SA, Choi EJ, Jackson LH, Leiferman KM, et al. Autoimmunity to Desmocollin 3 in Pemphigus Vulgaris. *The American Journal of Pathology*. 2010;177(6):2724–30.
44. Nguyen VT, Ndoye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Grando SA. Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. *J Clin Invest*. 2000;106(12):1467–79.
45. Grando SA, Nguyen VT, Pittelkow MR, Shultz LD, Dmochowski M. Pemphigus: An Unfolding Story. *Journal of Investigative Dermatology*. 2001;117(4):990–5.
46. Wang X, Brégégère F, Frušić-Zlotkin M, Feinmesser M, Michel B, Milner Y. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis*. 2004;9(2):131–43.
47. Schmidt E, Gutberlet J, Siegmund D, Berg D, Wajant H, Waschke J. Apoptosis is not required for acantholysis in pemphigus vulgaris. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2009;296(1):C162–72.
48. Bystryń J-C, Grando SA. A novel explanation for acantholysis in pemphigus vulgaris: The basal cell shrinkage hypothesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(3):513–6.
49. Grando SA, Bystryń J-C, Chernyavsky AI, Frušić-Zlotkin M, Gniadecki R, Lotti R, et al. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Experimental Dermatology*. 2009;18(9):764–70.
50. Küçükoğlu R, Babuna G. The Clinical Diagnosis of Autoimmune Bullous Diseases. *TURKDERM*. 2011;45(S1):16–25.
51. Yazganoğlu KD, Baykal C, Küçükoğlu R. Childhood pemphigus vulgaris: five cases in 16 years: Childhood pemphigus vulgaris. *The Journal of Dermatology*. 2006;33(12):846–9.
52. Küçükoğlu R, Sun GP, Kılıç S. Polycyclic annular presentation of pemphigus vulgaris

with an eosinophil predominance in two pregnant patients. *Dermatol Online J.* 2018 Oct 15;24(10).

53. Song PI, Divito SJ, Kroshinsky D. Pemphigus vulgaris presenting with multiple lesion morphologies. *Dermatol Online J.* 2014;21(3).

54. Wakumoto-Nakashima K, Yoshida Y, Adachi K, Yamamoto O, Hashimoto T. Rare appearance of toxic epidermal necrolysis-like histopathological features in a case of atypical pemphigus with serological pemphigus vulgaris character. *J Dermatol.* 2013;40(1):63–4.

55. Marinović B, Mokos ZB, Basta-Juzbasić A, Jukić IL, Lončarić D, Hashimoto T, et al. Atypical clinical appearance of pemphigus vulgaris on the face: case report. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2005;13(4):233–6.

56. Baykal C, Azizlerli G, Thoma-Uszynski S, Hertl M. Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(6):875–80.

57. Bolognia JL, editor. Pemphigus. In: *Dermatology*. 4th edition. Edinburgh: Elsevier; 2017. p. 494–509.

58. Yoshida K, Takae Y, Saito H, Oka H, Tanikawa A, Amagai M, et al. Cutaneous type pemphigus vulgaris: A rare clinical phenotype of pemphigus. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2005;52(5):839–45.

59. Panwar H, Joshi D, Goel G, Asati D, Majumdar K, Kapoor N. Diagnostic utility and pitfalls of Tzanck smear cytology in diagnosis of various cutaneous lesions. *J Cytol.* 2017;34(4):179.

60. Hertl M, Jedlickova H, Karpati 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(3):405–14.

61. Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2 suppl 1):20–32.

62. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2018;54(1):1–25.

63. Adaszewska A, Kalinska-Bienias A, Jagielski P, Wozniak K, Kowalewski C. The use of BIOCHIP technique in diagnosis of different types of pemphigus: Vulgaris and foliaceus. *Journal of Immunological Methods.* 2019;468:35–9.

64. Xuan RR, Yang A, Murrell DF. New biochip immunofluorescence test for the

serological diagnosis of pemphigus vulgaris and foliaceus: A review of the literature.

International Journal of Women's Dermatology. 2018;4(2):102–8.

65. Iranzo P, Ishii N, Hashimoto T, Alsina-Gibert M. Nonclassical pemphigus with exclusively IgG anti-desmocollin 3-specific antibodies. *Australas J Dermatol*. 2019;60(3):e217-e219.

66. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;S0190-9622(18)30207-X.

67. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1170–201.

68. Yanovsky RL, McLeod M, Ahmed AR. Treatment of pemphigus vulgaris: part 1 – current therapies. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2019;15(10):1047–60.

69. Barnes PJ. Corticosteroids: The drugs to beat. *European Journal of Pharmacology*. 2006;533(1–3):2–14.

70. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015;13(8):833–44.

71. Richards RN. Side Effects of Short-Term Oral Corticosteroids. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(2):77–81.

72. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(4):457–65.

73. Evans WE. Pharmacogenetics of Thiopurine S-Methyltransferase and Thiopurine Therapy: Therapeutic Drug Monitoring. 2004;26(2):186–91.

74. Orvis AK, Wesson SK, Breza TS, Church AA, Mitchell CL, Watkins SW. Mycophenolate mofetil in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(2):183–99.

75. Bologna JL, editor. Other systemic drugs. In: *Dermatology*. 3rd edition ff. Edinburgh: Elsevier; 2017. p. 2278–95.

76. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(2):264–71.

77. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the

treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet*. 2017;389(10083):2031–40.

78. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R, Daneshpazhooh M. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review.

International Immunopharmacology. 2018;54:131–8.

79. Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M, Hunzelmann N, Meurer M, Schulze-Koops H, et al. Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: experience of the German Registry of Autoimmune Diseases. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*.

2012;10(10):727–31.

80. Zakka LR, Shetty SS, Ahmed AR. Rituximab in the Treatment of Pemphigus Vulgaris. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012;2(1):17.

81. Küçükoglu R, Erdem Y, Beşışık S. Plasmapheresis/immunoadsorption in patients with pemphigus. *TURKDERM*. 2015;49(1):7–12.

82. Risser J, Lewis K, Weinstock MA. Mortality of Bullous Skin Disorders From 1979 Through 2002 in the United States. *Arch Dermatol*. 2009;145(9):1005-8.

83. Ren Z, Narla S, Hsu DY, Silverberg JI. Association of serious infections with pemphigus and pemphigoid: analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1768–76.

84. 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(6):470–6.

85. Baican A, Chiorean R, Leucuta DC, Baican C, Danescu S, Ciuce D, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):48.

86. Kim MR, Kim HC, Kim S-C. Long-Term Prognosis of Pemphigus in Korea: Retrospective Analysis of 199 Patients. *Dermatology*. 2011;223(2):182–8.

87. Khaled A, Taazayet SB, Ben Alaya N, Souissi A, Zeglaoui F, Kaffel N, et al. The course and prognosis of pemphigus in 47 Tunisian patients: Course and prognosis of pemphigus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(1):81–5.

88. Herbst A, Bystryń J-C. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(3):422–7.

89. Ljubojevic S, Lipozencic J, Brenner S, Budimcic D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2002;16(6):599–603.

90. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON,

Antoniades DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: Retrospective study of 129 patients: Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris in northern Greece. *International Journal of Dermatology*. 2007;46(4):356–61.

91. Kavusi S, Daneshpazhooh M, Farahani F, Abedini R, Lajevardi V, Chams-Davatchi C. Outcome of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008;22(5):580–4.
92. Chmurova N, Svecova D. Pemphigus vulgaris: a 11-year review. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(8):500–3.
93. 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(2):104–8.
94. Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *International Journal of Dermatology*. 2001;40(2):115–9.
95. Lee YB, Lee JH, Lee SY, Kim J-W, Yu DS, Han KD, et al. Incidence and death rate of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Korea: A nationwide, population-based study (2006-2015). *J Dermatol*. 2018;45(12):1396–402.
96. Huang Y-Huei, Kuo C-Fu, Chen Y-Hua, Yang Y-Wen. Incidence, Mortality, and Causes of Death of Patients with Pemphigus in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(1):92–7.
97. Kridin K, Sagi S, Bergman R. Mortality and Cause of Death in Patients with Pemphigus. *Acta Derm Venerol*. 2017;97(5):607–11.
98. Razzaque Ahmed A, Moy R. Death in pemphigus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982;7(2):221–8.
99. Küçükoğlu 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. *Dermatologic Therapy*. 2019;32(3).
100. Saha M, Bhogal B, Black MM, Cooper D, Vaughan RW, Groves RW. Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):116–22.
101. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients: Pemphigus – analysis of course and prognosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(8):947–52.
102. Seidenbaum M, David M, Sandbank M. The Course and Prognosis of Pemphigus.: A Review of 115 Patients. *Int J Dermatol*. 1988;27(8):580–4.
103. Cho SI, Kim JW, Lim JS, Chung JH. Mucosal involvement is a risk factor for poor clinical outcomes and relapse in patients with pemphigus treated with rituximab.

Dermatologic Therapy. 2019;32(2):e12814.

104. Herrero-González J, Iranzo P, Benítez D, Lozano F, Herrero C, Mascaro-Galy J. Correlation of Immunological Profile with Phenotype and Disease Outcome in Pemphigus. *Acta Derm Venerol*. 2010;90(4):401–5.

105. Saleh MA. A prospective study comparing patients with early and late relapsing pemphigus treated with rituximab. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(1):97–103.

106. Daneshpazhooh M, Zafarmand Sedigh V, Balighi K, Hosseini SH, Ramezani A, Kalantari M-S, et al. Immunologic prediction of relapse in patients with pemphigus vulgaris (PV) in clinical remission. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(6):1160–5.

107. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(6):1043–6.

108. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 2008;337:a180–a180.

109. 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: Autoimmune blistering dermatoses. *International Journal of Dermatology*. 2011;50(8):939–44.

110. Ramassamy S, Agrawal P, Sathishkumar D, Mathew L, Peter J, Mani T, et al. Clinical, immunological profile and follow up of patients with pemphigus: A study from India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(4):408-413.

111. Serwin AB, Koper M, Flisiak I. Incidence of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in North-East Poland (Podlaskie Province) - a 15-year (2001-2015) bicentric retrospective study. *Int J Dermatol*. 2018;57(8):933–7.

112. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Batat E, Cohen AD. Pemphigus and hematologic malignancies: A population-based study of 11,859 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(6):1084-1089.e1.

113. España A, Iranzo P, Herrero-González J, Mascaro JM, Suárez R. Ocular involvement in pemphigus vulgaris - a retrospective study of a large Spanish cohort: Ocular involvement in pemphigus vulgaris. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2017;15(4):396–403.

114. Kavala M, Topaloğlu Demir F, Zindanci I, Can B, Turkoğlu Z, Zemheri E, et al. Genital involvement in pemphigus vulgaris (PV): Correlation with clinical and cervicovaginal Pap smear findings. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(4):655–9.
115. Kwon E, Yamagami J, Nishikawa T, Amagai M. Anti-desmoglein IgG autoantibodies in patients with pemphigus in remission. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(9):1070–5.
116. Daneshpazhooh M, Kamyab K, Kalantari M-S, Balighi K, Naraghi ZS, Shamohammadi S, et al. Comparison of desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay and direct immunofluorescence for evaluation of immunological remission in pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(1):41–7.
117. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Khamesipour A, Mansoori P, Taheri A, Firooz A, et al. Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity, and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2007;21(10):1319–24.
118. Anand V, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Utility of desmoglein ELISA in the clinical correlation and disease monitoring of pemphigus vulgaris: Diagnostic/prognostic use of desmoglein ELISA in pemphigus vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(11):1377–83.
119. Naseer SY, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Detailed profiling of anti-desmoglein autoantibodies identifies anti-Dsg1 reactivity as a key driver of disease activity and clinical expression in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity*. 2015;48(4):231–41.
120. David M, Weissman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A, Hazaz B, Ingber A, Sandbank M. The usefulness of immunofluorescent tests in pemphigus patients in clinical remission. *Br J Dermatol*. 1989;120(3):391–5.
121. Bozdag K, Bilgin İ. Epidemiology of pemphigus in the western region of Turkey: retrospective analysis of 87 patients. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2012;31(4):280–5.
122. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Langan SM, Silverberg JI. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2016;174(6):1290–8.
123. Zaraa I, Mokni M, Hsairi M, Boubaker S, Sellami M, Zitouni M, et al. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: similar prognosis? *Int J Dermatol*. 2007;46(9):923–6.
124. Mehta JN. A Case of Pemphigus Vulgaris Improved by Cigarette Smoking. *Arch Dermatol*. 2000;136(1):15.
125. Fawzy MM, Hegazy RA, Abdel Fattah AF. Ear, nose, and throat involvement in Egyptian patients with pemphigus vulgaris: a step towards a better management. *Int J*

Dermatol. 2013;52(10):1268-73.

126. 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(3):e10-13.

127. Kridin K, Zamir H, Cohen AD. Cigarette smoking associates inversely with a cluster of two autoimmune diseases: ulcerative colitis and pemphigus. *Immunol Res*. 2018;66(4):555–6.

128. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou C-K, Challoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki IA, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10(1):9.

129. Ünlü B, Türsen Ü. Autoimmune skin diseases and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018;36(1):67–71.

130. Ambiel MV, Roselino AM. Prevalence of Metabolic Syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):752–6.

131. Wohl Y, Dreier J, Cohen AD. Pemphigus and dyslipidaemia: a case-control study: Correspondence. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(6):1418–20.

132. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus Therapy with Oral Prednisolone Regimens A 5-Year Study. *Int J Dermatol*. 1990;29(5):363–7.

POSTER BİLDİRİLERİ VE SÖZEL BİLDİRİLER

1. Baykal C, Kurul S, Büyükbabani N, Sun GP. "Development of Melanoma on Congenital Dermal Melanocytosis of the Trunk: The First Case", 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Viyana, Avusturya, 28 Eylül- 2 Ekim 2016 (poster)
2. Küçüköğlu R, Sun GP, Yılmaz Z. "Plazmaferez Sonrası Herpes Viremisi Gelişen Gebe Pemfigus Vulgaris Olgusu" 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 19-23 Ekim 2016 (poster)
3. Küçüköğlu R, Sun GP, Kılıç S, Dişçi R. "Pemphigoid Associated Neurological Comorbidities: 30 Year Experience of 173 Cases in a Tertiary Referral Center", 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Cenevre, İsviçre, 13-17 Eylül 2017 (sözel bildiri)

4. Baykal C, Sun GP, Büyükbabani N. "Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Showing Bilateral Eyelid Involvement", 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Cenevre, İsviçre, 13-17 Eylül 2017 (poster)
5. Özkaya E, Kılıç S, Özkök Akbulut T, Mahmudov A, Sun GP. "A case series of patients with Merkelson-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 (poster)
6. Polat Ekinci A, Sun GP, Babuna Kobaner G. "A rare pediatric case of lymphangioma circumscriptum showing a linear distribution.", 17th ESPD Annual Meeting, Palma de Mallorca, İspanya, 19-21 Ekim 2017 (poster)
7. Babuna Kobaner G, Polat Ekinci A, Yılmaz Z, Sun GP. "A Challenging Pediatric Case of Generalized Pustular Psoriasis: Successful Treatment with Sequential Use of Infliximab and Etanercept" 17th ESPD Annual Meeting, Palma de Mallorca, İspanya, 19-21 Ekim 2017 (poster)
8. Küçüköğlu R, Kılıç S, Sun GP. "İki Gebe Hastada Lineer IgA Hastalığını Düşündüren Sıradışı Pemfigus Vulgaris Lezyonları", 23. Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 22-26 Kasım 2017 (poster)
9. Babuna Kobaner G, Sun GP, Özkaya E. "İnatçı Bir Olgu: Hirschsprung Hastalığı Zemininde Jacquet Eroziv Diaper Dermatiti", 23. Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 22-26 Kasım 2017 (poster)
10. 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 (poster)
11. Küçüköğlu 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, France, 12-16 September 2018 (poster)
12. Sun GP, Özkaya E. "Glioblastoma multiforme tanılı hastada gelişen, fenitoin ve kranyal radyoterapi ile ilişkili eritema multiforme (EMPACT sendromu) " 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 16-20 Ekim 2018 (poster)
13. Polat Ekinci A, Babuna Kobaner G, Sun GP, Yılmaz Z. "Successful Treatment of Recalcitrant Pediatric Generalized Pustular Psoriasis Patients with anti-TNF- α therapy: A Case Series from a Tertiary Center in Turkey", 24th World Congress of Dermatology, Milano, İtalya, 10-15 Haziran 2019 (sözel bildiri)

14. Sun GP, Özkaya E. “Erythema Multiforme Associated with Phenytoin and Cranial Radiation Therapy (EMPACT Syndrome) in a Patient with Glioblastoma Multiforme”, 24th World Congress of Dermatology, Milano, İtalya, 10-15 Haziran 2019 (poster)
15. Kucukoglu R, Sun GP. “Pemfigusta tipler arası geçiş olası mı? Pemfigus vulgaristen foliaceusa geçen olgu serisi”, 24. Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, Turkey, 20-24 Kasım 2019 (sözel bildiri)

YAYINLAR

1. Baykal C, Sun GP, Yazganoğlu KD. Superficial cutaneous hemorrhagic lesions in three mycosis fungoides patients using acitretin. *Dermatol Ther.* 2017;30(4):10.1111/dth.12482.
2. Babuna Kobaner G, Sun GP, Baykal C, Büyükbabani N. Darier disease-like hyperkeratotic papules and invasive squamous cell carcinoma in a patient with melanoma treated with dabrafenib. *Australas J Dermatol.* 2018;59:e231-e233.
3. Babuna Kobaner G, Sun GP, Ozkaya E. A recalcitrant case of Jacquet erosive diaper dermatitis after surgery for Hirschsprung disease in a boy with Waardenburg-Shah syndrome. *Dermatol Online J.* 2018;24(6):13030/qt8fk4t4rm.
4. Küçüköğlu R, Sun GP, Kılıç S. Polycyclic annular presentation of pemphigus vulgaris with an eosinophil predominance in two pregnant patients. *Dermatol Online J.* 2018;24(10):13030/qt89x9z770.
5. 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. *Dermatol Ther.* 2019:e12860.
6. Baykal C, Yılmaz Z, Sun GP, Büyükbabani N. The spectrum of benign dermal dendritic melanocytic proliferations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1029–1041.
7. Özkaya E, Sun GP, Babuna Kobaner G. Allergic contact dermatitis from diethylthiourea and carbamates in neoprene prayer socks: severe flare-up during patch testing [published online ahead of print, 2020 Jan 8]. *Contact Dermatitis.* 2020;10.1111/cod.13464.