

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

**PEMFİGUSLU HASTALARDA KLİNİK VE İMMUNFLORESAN
BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık tezi)

Dr. Banu ÖTKÜR

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

İSTANBUL-2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerinden yararlandığım Sayın Hocalarım, Prof. Dr. Gülsevim AZİZLERLİ, Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN, Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE, Prof. Dr. Esen ÖZKAYA, merhum Prof. Dr. Dilek KOCABALKAN SELÇUKİ ve birlikte çalıştığım Uzm. Dr. Didem YAZGANOĞLU ile asistan arkadaşlarıma, sevgi ve emekleri ile beni güçlü kılan aileme teşekkürü borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında yapıcı öneri ve eleştirileri ile katkıda bulunan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, Sayın Hocam, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rifkiye KÜÇÜKOĞLU'na ve tezimin istatistiksel analizinde bana yardımcı olan ve yol gösteren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Halim İŞSEVER'E sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Banu Ötkür

II

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TABLO LİSTESİ.....	: III, IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	: V
KISALTMA LİSTESİ.....	: VI
ÖZET.....	: VII, VIII
ABSTRACT.....	: IX, X
1. GİRİŞ.....	: 1
2. AMAÇ.....	: 1
3. GENEL BİLGİLER.....	: 2-38
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	: 39-41
5. BULGULAR.....	: 42-68
6. TARTIŞMA.....	: 69-81
7. SONUÇ.....	: 82-83
8. KAYNAKLAR.....	: 84-102
9. ÖZGEÇMİŞ.....	: 103

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması
- Tablo 2.** Pemfigusa sebep olabilen ilaçlar
- Tablo 3.** Pemfigusdaki hedef otoantijenlerin alt gruplara göre dağılımı
- Tablo 4.** Camisa ve Helm tarafından PNP tanısı için önerilen tanı kriterleri
- Tablo 5.** Pemfigus tedavisi
- Tablo 6.** Pemfigus alt gruplarının görülme sıklığı
- Tablo 7.** Pemfigus alt gruplarının tanı yaşı
- Tablo 8.** Cinsiyete göre pemfigus alt gruplarının dağılımları
- Tablo 9.** Pemfigus alt grupları arasında deri tutulumunun sıklığı
- Tablo 10.** Pemfigus alt grupları arasında mukoza tutulumunun sıklığı
- Tablo 11.** Pemfigus alt gruplarına göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı
- Tablo 12.** Pemfiguslu hastalarda sitolojik tetkik sonuçları
- Tablo 13.** Pemfiguslu hastalardaki histopatolojik bulgular
- Tablo 14.** Histopatolojik bulguların pemfigus alt gruplarına göre dağılımı
- Tablo 15.** Pemfiguslu hastalarda DİF inceleme sonuçları
- Tablo 16.** Pemfiguslu hastalarda İİF inceleme sonuçları
- Tablo 17.** Hem sitolojik hem de histopatolojik inceleme yapılan hastaların bulguları
- Tablo 18.** DİF inceleme ile sitolojik tetkikin karşılaştırılması
- Tablo 19.** DİF inceleme ile histopatolojik incelemenin karşılaştırılması
- Tablo 20.** DİF inceleme ile İİF incelemenin karşılaştırılması
- Tablo 21.** Klinik tutulum tiplerine göre histopatolojik bulguların dağılımı
- Tablo 22.** IgG ile bazal membranda bant veya lineer birikime göre pemfigus klinik tutulum tiplerinin dağılımı
- Tablo 23.** C3 ile bazal membranda bant paternine göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı
- Tablo 24.** C3 ile bazal membranda lineer birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı
- Tablo 25.** IgA ile intersellüler birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı
- Tablo 26.** Perivasküler birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı
- Tablo 27.** Perivasküler birikimin etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı
- Tablo 28.** C3 ile bazal membranda bant veya lineer birikimin etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı
- Tablo 29.** Desmoglein çalışılan hastaların pemfigus alt gruplarına göre tetkik sonuçları

Tablo 30. Olgulardaki Dsg pozitifliğinin etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı

Tablo 31. PNP’li hastaların immunolojik bulguları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Desmozomun yapısını ve protein etkileşimini gösteren model

Şekil 2. Desmozomlardaki desmogleinlerin (Dsg1 ve Dsg3) deri ve mukozadaki dağılımı

Şekil 3. Pemfiguslu hastaların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 4. Pemfiguslu hastalarda klinik tutulum oranı

Şekil 5. Pemfiguslu hastalarda deri tutulumunun etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı

Şekil 6. Pemfiguslu hastalarda mukoza tutulumunun etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı

KISALTMA LİSTESİ

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir.

BPAG1: Büllöz pemfigoid antijeni 1

C3: Kompleman 3

DİF: Direkt immunfloresan

Dsg: Desmoglein

ECD: Ekstrasellüler kısım

ELİSA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

FITC: Floresein izotiyosiyanat

FS: Fogo selvagem

HLA: İnsan lökosit antijeni

Ig: İmmunglobülin

İB: İmmunoblot

İİF: İndirekt immunfloresan

İL: İnterlökin

İP: İmmunopresipitasyon

İVİG: İntravenöz immunglobulin

KLL: Kronik lenfositik lösemi

MHC: Majör doku uygunluk kompleksi

PE: Pemfigus eritematozus

PF: Pemfigus foliaceus

PH: Pemfigus herpetiformis

PNP: Paraneoplastik pemfigus

PV: Pemfigus vulgaris

PVeg: Pemfigus vejetans

UV: Ultraviyole

ÖZET

**PEMFİGUSLU HASTALARDA KLİNİK VE İMMUNFLORESAN BULGULARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Büllü hastalıklar polikliniğine 1976-2008 yılları arasında başvuran, sistematik bir şekilde takip edilen veya takipsiz olan otoimmün büllü hastalık tanısı almış 579 hastadan klinik, histopatolojik ve/veya immunopatolojik bulgular ile pemfigus tanısı konulan 386 hasta, pemfigus alt grubunun belirlenmesinde, klinik tutulum tipi ile immunfloresan bulgular arasındaki muhtemel ilişkiyi belirlemek amacıyla retrospektif olarak incelenmiştir. Klinik tutulum tipi “mukozal tip pemfigus ve kutanöz tip pemfigus” olarak iki farklı gruba ayrılmıştır. Ayrıca hastaların genel demografik özellikleri, etkilenen vücut bölgeleri, histopatolojik, immunopatolojik ve serolojik bulguları da değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler *SPSS for Windows XP Release 11,5 version* istatistik programı ile analiz edilerek literatür verileri ışığında tartışılmıştır.

Üç yüz seksen altı hastanın demografik verileri değerlendirildiğinde; pemfigusun orta yaştaki erişkinleri (yaş ortalaması:44.77±15.25) ve erkeklere oranla kadınları (erkek:kadın oranı 1:1.5) daha fazla etkilediği görülmüştür. 386 hastadan 253 hastaya DİF inceleme yapılmış olup, 247 hastada (%96.7) intersellüler immunoreaktan birikimi saptanmıştır. Pemfigus tanısında altın standart test olan DİF incelemeye göre *Tzanck* yaymasının sensitivitesi:%92, histopatolojik incelemenin sensitivitesi:%88, İİF incelemenin sensitivitesi:%93 olarak belirlenmiştir.

Üç yüz seksen altı hastanın 76’sı kutanöz tip pemfigus ile 310’u ise mukozal tip pemfigus ile uyumlu bulunmuştur. Klinik tutulum tipleri ile pemfigus alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. PF ve PE (n=40) tanısı alan hastaların klinik tutulum tipinin kutanöz tip pemfigusla (n=38), PV ve PVeg (n=340) tanısı alan hastaların ise mukozal tip pemfigusla (n=302) daha fazla birlikte olduğu belirlenmiştir.

Histopatolojik inceleme yapılmış 312 hastanın klinik tutulum tipi ile histopatolojik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Subkorneal ayrışma gösteren hastalarda (n=20) kutanöz tip pemfigusun (n=17), suprabazal ayrışma gösteren hastalarda (n=227) ise mukozal tip pemfigusun (n=194) daha fazla görüldüğü belirlenmiştir.

DİF inceleme yapılan hastalarda klinik tutulum tipi ile immunfloresan inceleme bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak ELİSA yöntemi

VIII

ile belirlenen Dsg antikorlarından; sadece anti-Dsg1 pozitifliğinde (n=5) genellikle deri tutulumu (n=3), anti-Dsg3 ve/veya eşlik eden anti-Dsg1 pozitifliğinde (n=14) ise çoğunlukla deri ve mukoza tutulumu (n=11) olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak; 1-Pemfigusa yönelik histopatolojik ve immunopatolojik testler içinde tanı değeri en yüksek olan test DİF incelemesidir. 2- Pemfigus tanısı konulduktan sonra hastalığın alt grubunun belirlenmesinde, klinik tutulum tipinin yüzeysel ve derin pemfigus ayırımı yapmada yol gösterici olduğu, histopatolojik inceleme ile alt grup ayırımı yapmanın çoğunlukla mümkün olduğu ama her zaman güvenilir olmadığı, anti-Dsg antikorları ile etkilenen vücut bölgeleri arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. DİF inceleme bulgularının ise varyant ayırımı yapmaya yardımcı olmadığı görülmüştür.

ABSTRACT**THE COMPARISON OF CLINICAL AND IMMUNOFLUORESCENCE FINDINGS
IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PEMPHIGUS**

Out of the 579 patients who consulted the bullous diseases unit in the department of Dermatology in İstanbul University, İstanbul Medical Faculty between the years 1976 and 2008 and who were diagnosed with systemically followed up or non-followed up autoimmune bullous disease, those 386 patients diagnosed with pemphigus due to clinical and histopathologic and/or immunopathologic evidence were scrutinized retrospectively in order to determine the subtypes of pemphigus and to determine the likely relationship between the clinical subtypes and immunofluorescence findings. Clinical subtypes were divided into two groups named as “mucosal type pemphigus” and “cutaneous type pemphigus”. The general demographic features of the patients, their effected body parts, histopathologic, immunopathologic and serologic findings were also evaluated. The data in hand was analyzed with the statistics program SSPS for Windows XP Release 11,5 version and the results were discussed in light of the literature.

When the demographic data of 386 patients was evaluated, it was observed that pemphigus is more common among the middle aged adults (age average: 44.77 ± 15.25) and women compared to men (man: woman ratio 1:1.5). Out of the 386 patients, 253 patients were examined with DIF; where in 247 patients (%96.7) accumulation of intracellular immunoreactant was confirmed. Compared to DIF analysis which is the golden standard test for the diagnosis of pemphigus, the sensitivity of *Tzanck* smear, the sensitivity of histopathologic examination and the sensitivity of IIF examination was determined to be %92, %88 and %93 respectively.

Seventysix of the 386 patients were found to be consistent with the cutaneous type pemphigus and the remaining 310 patients were consistent with the mucosal type pemphigus. A statistically meaningful relationship was established between the clinical subtypes and pemphigus subtypes. The clinical subtype of the patients diagnosed with PF and PE (n=40) was determined to be mostly cutaneous type pemphigus (n=38) whereas the clinical subtype of those diagnosed with PV ad PVeg (n=340) was determined to be mostly mucosal type pemphigus (n=302).

Another statistically meaningful relationship was determined between the histopathologic findings and the clinical subtype of the 312 patients who were examined histopathologically. It was found that cutaneous type pemphigus (n=17) was more common among the patients demonstrating subcorneal dissociation (n=20) whereas mucosal type pemphigus (n=194) was more common among the patients demonstrating suprabasal dissociation (n=227).

There appears to be no statistically meaningful relationship between the immunofluorescence study findings and the clinical subtype of the patients examined by DIF. However, when only anti-Dsg1 was positive (n=5) among the Dsg antibodies detected by ELISA, generally cutaneous involvement (n=3) was observed; whereas when anti-Dsg3 with or without anti-Dsg1 was positive (n=14), mostly cutaneous and mucosal involvement (n=11) was observed.

In conclusion, 1- Among the histopathologic and immunopathologic tests directed towards pemphigus, DIF examination has the highest diagnostic value. 2- It was found that once the patient is diagnosed with pemphigus, clinical subtype can be instructive for determining the subtype of the disease and for distinguishing between superficial and deep pemphigus and most of the time it was possible to distinguish subtypes by histopathologic examination though it was not always reliable and there appeared to be a relationship between the anti-Dsg antibodies and the effected body parts. The findings of DIF examination however were not helpful for distinguishing the variants.

1. GİRİŞ

Pemfigus nadir görülen, dokuya özgü, otoimmün, deri ve/veya mukozaları tutan bir hastalık grubudur. Hücreler arası bağların immunolojik mekanizmalarla yıkılması sonucunda klinik olarak deri ve/veya mukozalarda büllerle, histopatolojik olarak intraepidermal ayrışma ve immunopatolojik olarak ise epidermal intersellüler immunoreaktan birikimi ile karakterizedir. İntraepidermal ayrışmanın anatomik lokalizasyonuna göre yüzeysel ve derin formlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmakla birlikte sırası ile pemfigus foliaceus (PF) ile pemfigus eritematozus (PE) ve pemfigus vulgaris (PV) ile pemfigus vejetans (PVeg) bu iki grubun en sık varyantlarıdır. Yüzeysel formlarda deri tutulumu ön planda iken derin formlarda mukoza tutulumu belirgindir (1,2). İmmunopatolojik incelemelerde epidermal intersellüler immunoreaktan birikimine ilaveten bazı varyantlarda spesifik boyanma paternleri saptanmaktadır (3). Ancak intersellüler boyanma dışındaki immunopatolojik bulgular ile ilgili veriler sınırlı sayıdadır.

2. AMAÇ

Türkiye’de pemfigusla ilgili yeterli sayıda analiz olmaması nedeniyle bu araştırmayı planladık. Çalışmamızda pemfigus grubu hastalıklarda ortaya çıkan klinik tutulum ve immunfloresan inceleme bulgularını belirlemeyi ve pemfigus tanısının konulmasında ve hastalığın alt grubunun belirlenmesinde bu bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Bu doğrultuda hastalığın demografik, klinik, histopatolojik ve immunopatolojik özelliklerinin analizi ve klinik ile immunopatolojik bulguların karşılaştırılması yapıldı.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Tanım

Pemfigus, Yunanca bül, kabarcık anlamına gelen “*pemphix*” kelimesinden köken almaktadır (2,4-6). Pemfigus ailesi nedeni bilinmeyen, histopatolojik olarak akantoliz gösteren deri ve/veya mukozalarda intraepitelyal bül ve erozyonların varlığı ile karakterize, kronik, hayatı tehdit edici bir grup otoimmün büllöz hastalığı içermektedir (2,5-9).

3.2. Tarihçe

18. yüzyıldan beri hastalık olarak tanımlanan pemfigus ilk kez 1791 yılında Wichman tarafından isimlendirilmiştir (2). Karakteristik histopatolojik bulgu olan akantoliz, Civatte tarafından 1943 yılında gösterilmiştir. Lever 1953 yılında histopatolojik özelliklere, klinik bulgulara ve doğal seyrine dayanarak PV’yi büllöz pemfigoidden farklı bir hastalık olarak tanımlamıştır (10). 1950’lerin başlarında Caccialanza penisilin tedavisi sonrası pemfigusun aktive olduğunu, 1960 yıllarının sonlarında Degos ve arkadaşları ise *Wilson’s* hastalığı için penisilamin kullanımı sonrası pemfigusun ortaya çıktığını tanımlayarak etyolojik ve tetikleyici faktörler arasında bazı ilaçların yer alabileceğini göstermişlerdir (11). 1964 yılında pemfigus vulgarisli hastaların serumunda keratinosit hücre yüzeyi antijenlerine karşı dolaşan otoantikörlerin varlığı ilk defa Beutner tarafından gösterilmiştir (12). Takiben pemfiguslu hastaların epidermal keratinositlerinin yüzeyinde *in vivo* olarak immunglobülin (Ig) G depolanmasının gösterilmesi ile PV’nin deri ve mukozalarda görülen dokuya özgü bir otoimmün hastalık olduğu ortaya konmuştur (13). PV’li hastaların dolaşan otoantikörleri ile doku kültüründe ve neonatal sıçanlarda bül oluşturulması ile otoantikörlerin patogenezdaki rolü 1980’lerin başlarında kanıtlanmıştır (14,15). Nadir görülen formlardan pemfigus herpetiformis (PH) ilk defa 1975 yılında Jablonska ve arkadaşları tarafından ve IgA pemfigusu ise 1982 yılında Wallach ve arkadaşları tarafından isimlendirilmiştir (16). Pemfigusta dokudaki hedef antijenler 1980 yıllarında immunohistokimyasal çalışmalarla (immunopresipitasyon (İP) ve immunoblot (İB) gibi) belirlenmiştir (17). 1991 yılında Amagai ve arkadaşları PV IgG’sinin cDNA’sını izole ederek PV antijeninin keratinosit yüzeyinde desmosomlarda bulunan, hücreler arası adezyon

moleküllerinden Ca^{++} bağımlı kaderin süpergen ailesinden desmoglein (Dsg) 3 olduğunu göstermiştir (18). 1997 yılında Ishii ve arkadaşları *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELİSA) yöntemi ile desmogleinlere karşı oluşan otoantikörleri göstererek, pemfigus grubu hastalıkların tanısında büyük ilerleme sağlamıştır (19).

3.3. Sınıflama

Pemfigus intraepidermal ayrışmanın anatomik lokalizasyonuna göre yüzeysel ve derin formlar şeklinde iki ana gruba ayrılmaktadır. Granüler tabaka ve subkorneal bölgede ayrışma gösteren PF, fogo selvagem (FS) ve PE yüzeysel pemfigus formlarıdır. Suprabazal ayrışma gösteren PV ve PVeg ise derin pemfigus formlarıdır (2). Ayrıca PV’de, mukozal baskın tip ve mukokutanöz tip olmak üzere klinik özellikleri farklı olan iki alt gruba ayrılmaktadır (20). Paraneoplastik pemfigus (PNP), ilaç ile indüklenen pemfigus, IgA pemfigusu ve PH ise nadir görülen pemfigus formlarıdır (16,21,22). Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması

Derin formlar • Pemfigus vulgaris - o Mukozal baskın tip - o Mukokutanöz tip • İlaç ile indüklenen PV • Pemfigus vejetans - o Neumann tipi - o Hallopeau tipi
Yüzeysel formlar • Pemfigus foliaceus • Fogo selvagem (endemik PF) • İlaç ile indüklenen PF • Pemfigus eritematozus (Senear-Usher Hastalığı)
Nadir formlar • Paraneoplastik pemfigus • IgA pemfigusu - o Subkorneal püstüler dermatöz tipi - o İntraepidermal nötrofilik tip • Pemfigus herpetiformis

3.4. Epidemiyoloji

Pemfigus dünyanın her yerinde görülen bir hastalıktır. İnsidansı ile ilgili sınırlı veriler olmakla birlikte, genel olarak yeni vakalar yılda 0.076 ile 3.2/100 000 oranlarında bildirilmiştir (23,24). Tüm etnik gruplarda ve ırklarda görülebilmekle birlikte özellikle Askenazi Yahudileri olmak üzere Yahudilerde insidansı daha yüksektir (20 yaş üzeri Yahudi popülasyonunda insidans:3.2/100 000) (24). Mevcut yayınlara baktığımızda pemfigusun insidansı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Şöyleki; hastalığın insidansı Avrupa ülkelerinden Finlandiya'da 100 000'de 0.076, Almanya'da 100 000'de 0.098, Makedonya'da 100 000'de 0.44 (Makedonlarda 0.51, Makedonya'da yaşayan Romanlarda 2.4 ve Makedonya'da yaşayan Arnavutlarda 0.1), Bulgaristan'da 100 000'de 0.47, Akdeniz kıyılarındaki ülkelerden Fransa'da 100 000'de 0.17, Yunanistanda 100 000'de 0.93, İtalya'da 100 000'de 0.25, Tunus'ta 100 000'de 0.67 iken, Suudi Arabistan'da 100 000'de 0.16, Mali'de 100 00'de 0.29, Hindistan'nın güney kısımlarında 100 000'de 0.44 ve İran'da 100 000'de 1 (Şiraz'da 0.67, Tahran'da 1.6 ve Isfahan'da PV insidansı 100.000'de 5) oranındadır (4,6,7,23,25-33). 20 yaş üzeri popülasyonda pemfigus insidansı Bulgaristan'da 100 000'de 0.51, Connecticut'ta 100 000'de 0.42, Suudi Arabistan'da 100 000'de 0.27 ve İsrail'de 100 000'de 1.61 olarak belirlenmiştir (7,21,24). Ülkemizde ise Uzun ve arkadaşlarının çalışmalarında Akdeniz bölgesinde pemfigus insidansını 100 000'de 0.24 olarak saptamış olup bu oran 20 yaş üzeri popülasyonda 100 000'de 0.40'a kadar çıkmaktadır. Batı ülkelerinin aksine Türkiye'de en sık tanı konulan otoimmün büllöz hastalık pemfigus olarak bildirilmiştir (büllöz pemfigoidden yaklaşık 5 kat daha fazla) (21).

Finlandiya, Mali, Tunus, Güney Afrika ve Brezilya dışında İsrail, İtalya, Yunanistan, Bulgaristan, Almanya, Fransa, Hırvatistan, Kuveyt, Bangladeş, Kore ve Japonya gibi bir çok ülkede en sık görülen klinik tip PV'dir (5,7,21,25,27-29,34-37). Benzer şekilde, Türkiye'de Diyarbakır'da Turgutalp'in yaptığı çalışmada pemfiguslu olguların %88.5'ini, Akdeniz bölgesinde Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise pemfiguslu olguların %83.1'ini PV'li olgular oluşturmaktadır (21,38). Mali, Tunus ve Güney Afrika'da ise PF daha sıktır (27,31,39). Finlandiya'da ise PE en sık belirlenen klinik tiptir (23). Diğer pemfigus tipleri çok daha nadir olup endemik PF, Brezilya PF'si gibi isimlerle de anılan FS ise Güney Amerika'da ve Tunus'ta yerel ekolojik kırsal alanlarda endemiktir (40). Brezilya'da Mato Grosso do Sul'de bulunan Limão Verde bölgesinde FS'in prevelansı %3.4 olarak belirlenmiştir (41). Sao Paulo'nun

kuzeybatısında ise Chiossi'nin yaptığı bir çalışmada otoimmün büllü hastalıkların %72.1'ini FS oluşturmaktadır ve yeni vaka sayısı yılda 9.4 olarak belirlenmiştir (42).

Pemfigus otoimmün bir hastalık olmasına rağmen büyük çoğunlukla kadın ve erkekleri eşit sıklıkta etkilemektedir. Ancak bazı bölgelerde kadın olgular hafifçe daha fazla oranda bildirilmiştir. Ülkemizde erkek:kadın oranı (E : K) Turgutalp'in yaptığı çalışmada 1 : 2, Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1 : 1.35 olarak saptanmıştır (21,38). Benzer sonuçlar İtalya (E : K=1 : 1.6), Hırvatistan (E : K=1 : 2), Finlandiya (E : K=0.9 : 1), Fransa (E : K=1 : 1.2), Kuveyt (E : K=1 : 2), Kore (E : K=1 : 1.3), Japonya (E : K=1 : 2) ve Güney Amerika'da da (E : K=1 : 1.5) bulunmuştur (5,23,27,29,34,36,37). Mali'de (E : K=1 : 4) ve Tunus'ta (E : K=1 : 4.1) ise kadınlar daha fazla etkilenmiş olup 25 ile 34 yaşındaki genç Tunus'lu kadınlarda PF insidansı yılda 100 000'de 1.55 olarak saptanmıştır (27,31).

Hastalığın başlangıç yaşı 40-60 yaş arasında değişmekle birlikte nadiren çocukluk çağında ve daha ileri yaşlarda da başlayabilmektedir (23,31,43). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise hastaların çoğunun 40-50 yaşları arasında olduğu, hastalığın görülme yaşının ise ortalama 43 olduğu bildirilmiştir (21,38) FS ise sporadik PF'den farklı olarak genç erişkin ve çocuklarda daha fazla görülmektedir (44,45).

3.5. Etyoloji

Otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde poligenik ve multifaktoriyel etyolojiden söz edilmektedir. Asıl olay *self tolerans* (kişinin kendi antijenlerine olan toleransı) mekanizmalarının kaybı sonucu, kişinin kendi antijenlerini tanıyan ve doku hasarı oluşturan kendi reaktif lenfositlerinin ortaya çıkmasıdır. Bu lenfositler başlıca genetik yatkınlık ve enfeksiyonlar gibi çevresel tetikleyici faktörler zemininde gelişmektedir (11,46). Mevcut bilgilerimize göre otoimmün büllü bir hastalık olan pemfigus, bir veya birden fazla eksojen veya endojen faktörle tetiklenen veya alevlenen bir genetik yatkınlık zemininde ortaya çıkmaktadır. Ancak günümüze kadar yapılan çalışmalar hastalığın etyolojisini henüz tam olarak aydınlatamamıştır (47).

3.5.1. Genetik yatkınlık

İnsan lökosit antijeni (HLA) genleri lokusu, majör doku uygunluk kompleksi (MHC) antijenlerini, bu lokusun D bölgesi (DR, DQ ve DP) ise sınıf II MHC antijenleri kodlamaktadır. MHC antijenleri transmembran proteinleri olup immun yanıtta rol alan antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilirler. İmmun yanıtı oluşturan HLA genlerinin otoimmün hastalıklarda, genetik yatkınlığı belirleyen en önemli genler olduğu bilgisi doğrultusunda HLA ve pemfigus ilişkisini belirlemek için çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu epidemiyolojik çalışmalar pemfigus hastalarında HLA-A10, HLA-B35, HLA-DR4, HLA-DR14, HLA-DQ1 ve HLA-DQ3 allellerinin daha sık olduğunu göstermektedir (2,11,46,48-52). Pemfigus ile bu HLA allelleri birlikteliği, HLA genlerinin pataogeneizde yer aldığını düşündürmektedir (49).

Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; Yahudilerde DR β 1*0402, DQ β 1*0302 haplotipi, Avrupalı beyazlarda ve Japonlarda ise HLA-DR14, DR6, DQ β 1*0503 haplotipleri birlikteliği sık görülmektedir (46,50-53). Araştırmacılar DQ β 1*0503 pozitifliği gösteren PV'li hastaların DR14 allelerine de sahip olmalarının; DQ ve DR genleri arasındaki dengesiz bağlantı sonucu DQ alleli ile birliktelik gösteren DR14 yatkınlığını (DR14/DQ5) gösterdiği ve bu DQ (β 1*0503) allelinin PV için temel yatkınlığı oluşturduğu sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde HLA-DR4/DQ8 haplotiplerinin de PV yatkınlığı oluşturduğu gösterilmiştir (50,53,54).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda PV'li hastalarda ortak olarak HLA-B44 ve HLA-DR14 haplotipleri sık bulunmuştur (52,55). Pemfigusa yatkınlık oluşturan HLA-DR4 haplotipi ise, bazı çalışmalarda pemfiguslu hastalarda anlamlı olarak sık saptanırken Azizleri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu haplotip ile anlamlı pozitiflik bulunamamıştır (52,55,56). Kavala ve arkadaşları bu haplotiplere ek olarak daha önceki çalışmalarda bildirilmeyen HLA-A28 ile pozitiflik saptamıştır. Araştırmacılar HLA-A28 ve HLA-B44 pozitifliğinin Türk toplumuna özgü olup hastalığa yatkınlıkta rol aldığını düşünmektedirler (52). Ancak bu bulgulardan farklı olarak, Azizleri ve arkadaşları Türk pemfigus hastalarında sınıf I MHC antijenlerinin, sağlıklı topluma kıyasla herhangi bir özellik göstermediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ek olarak pemfiguslu hastalarda HLA-DR3 haplotipinin anlamlı olarak sık bulunduğu gösterilmiştir (56). Ayrıca Türk pemfigus hastalarında saptanan HLA-DR16, HLA-DR7, HLA-

DRW52, HLA-DQW3, HLA-DR11, HLA-DQ7 ve HLA-DQ2 haplotipleri ile negatif ilişki, koruyucu özellik olarak kabul edilmektedir (52,55,56).

FS'li hastalarda yapılan çalışmalar bazı HLA-DR moleküllerinin (DR β 1*0101, DR β 1*0102, DR β 1*0404, DR β 1*1406) hastalığın patogeneğinde yer alan T lenfositlere bağı Dsg1-spesifik immun reaksiyonda çok önemli bir rol aldığını, uygun HLA varlığında çevresel faktörlerin de etkisi ile hastalığın ortaya çıktığını göstermektedir (57-61). HLA-DQw2 allelinin ise hastalığı önleyici özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir (57,58).

İlaç ile indüklenmiş pemfiguslu olgularda ise HLA sınıf II allellerden DR β 1*0402 ve DR β 1*1401 sık olarak gösterilmiştir (2,62).

Ailesel olgular nadiren bildirilmiştir (63-71). Bu olgularda HLA haplotipleri değerlendirildiğinde; aile fertlerinde hastalığa yatkınlık gösteren allellerin pozitif olduğu görülmüştür (66,69-71). Ancak birinci derece sağlıklı akrabalarda da aynı allellerin pozitif olması hastalığın ortaya çıkması için genetik yatkınlığın tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Benzer şekilde aynı haplotiplere sahip 3 kardeşin sadece ikisinde ve monozygotik ikizlerin sadece bir tanesinde pemfigusun ortaya çıkması bu düşüneyi desteklemektedir (69,71).

Sonuç olarak, pemfigusun Askenazi kökenli Yahudiler gibi bazı etnik gruplarda daha sık ortaya çıkması, bazı HLA haplotipleriyle (HLA-DR14, DR β 1*0402 ve DQ β 1*0503) birlikte olması, ailesel olguların varlığı ve birinci derece sağlıklı akrabalarda pemfigus otoantikorlarının gösterilmesi; hastalığa genetik bir yatkınlığın olduğunu düşündürmektedir.

3.5.2. Endojen ve eksojen faktörler

Pemfigusun etyolojisinin birçok faktörden söz edilmesine rağmen hastalık, sıklıkla idyopatiktir. Uygun genetik yatkınlık varlığında pemfigusun ortaya çıkmasında veya tetiklenmesinde rol aldığı düşünülen endojen ve eksojen faktörler ise aşağıda sıralanmıştır:

1. Pestisidler; organokloridler, organofosfatlar (47,72,73)

2. Maliniteler: non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi (KLL), Castleman hastalığı gibi lenfoproliferatif hastalıklar ile sarkom, karsinom (akciğer ve hepatosellüler), timoma gibi solid organ neoplazileri (74-77)

3. İlaçlar: tiyol ve non-tiyol ilaçlar (pemfigusa sebep olabilecek ilaçlar Tablo 2’de listelenmiştir) (1,11,78)

Tablo 2. Pemfigusa sebep olabilen ilaçlar

TİYOL İLAÇLAR			
Sülfidril veya disülfid bağı içerenler		Maskelenmiş tiyoller	
D-penisilamin Kaptopril Tiyopronin Busilamin Piritinol ¹ Altın 5-tiyopridoksin ¹ Tiamazol Merkaptopropionilglisin		Penisilin ve türevleri Sefalosporinler ¹ Piroksikam	
NON-TİYOL İLAÇLAR			
Pirazalon türevleri	ACE inhibitörleri (kaptopril dışında)	İmmunmodülatörler	Diğerleri
Fenilbutazon Aminopirin Azapropazon Aminofenazon Oksifenilbutazon Optalidon	Enalapril Silazapril Fosinopril Ramipril	İnterlökin-2 Alfa-interferon	Rifampisin ¹ Levadopa ¹ Aspirin ¹ Eroin ¹ Pentaklorofenol ¹ Propranolol Fenobarbital ¹ Lisin asetilsalisilat NSAİİ Nifedipin Glibenklamid Kandesartan

¹Fenol grubu içeren ilaçlar

4. Hormonlar: Hamilelikte hastalığın ortaya çıkması ve alevlenmesi, bazı çalışmalarda pemfiguslu kadınlarda oral kontraseptif kullanımının normal popülasyona oranla daha fazla gözlenmesi hormonal (progesteron) etyolojiyi düşündürmektedir (47,72,79-81).

5. Enfeksiyonlar: HSV(tip1,2), EBV, HHV 6-8, influenza virüsler, S.aureus (82-85)

6. Yiyecekler:

- Tiyol alyum grubu içeren sebzeler: sarmısak, soğan, pırasa ve mantar
- Fenol ve tannik asit içeren gıdalar: karabiber, kırmızıbiber, çay, kırmızı şarap, kiraz ve böğürtlen
- İsotiyosiyanat içeren gıdalar: hardal, kırmızı turp, karnıbahar, brokoli
- Katkı maddesi içeren fenolik bileşikler (85,86)

7. Fiziksel ajanlar: termal yanık, cerrahi girişimler, kozmetik uygulamalar, ultraviyole (UV) ve iyonize radyasyon (73,85,87)

8. Emosyonel stres (85)

9. Kontakt dermatit: metallerin, kimyasal maddelerin teması ve mesleksel temas (78,85)

3.6. Patogenezi

Günümüze kadar yapılan çalışmalar pemfigusun otoimmün bir hastalık olduğunu göstermektedir. Pemfiguslu hastalarda edinsel olan, sıklıkla idyopatik olarak, nadiren endojen ve eksojen faktörlerin tetiklemesi ile ortaya çıkan bu otoimmünite, keratinositler arasında adezyonu sağlayan proteinlere karşı otoantikor oluşması ile karakterizedir. Oluşan otoantikorlar keratinositler arasında adezyon kaybına yol açarak keratinositlerin birbirlerinden ayrılmasına yani “akantolizise” sebep olmaktadır. Serumda ve/veya hedef dokuda (deri ve/veya mukoza) saptanabilen bu otoantikorlar poliklonal olup hastalığın aktif olduğu dönemlerde IgG4, remisyonda olduğu dönemlerde ise IgG1 baskın olacak şekilde sentezlenmektedir (1,88). Ayrıca hastalarda IgG’den başka, başta kompleman 3 (C3) olmak üzere IgA, IgM ve fibrinojen de saptanmıştır (1). Dolaşan otoantikorlar aktif hastalığı olan hastaların en az %80’inde saptanmaktadır (1,10). Bu otoantikorların hastalığın patogeneziindeki rolünü destekleyen bulgular ise şu şekilde sıralanabilir: (1) antikorların titresi ile hastalık aktivitesinin ilişkili olması, (2) aktif pemfiguslu annenin maternal otoantikorlarının bebeğe transplasental geçmesi sonucu yenidoğanda geçici olarak bül oluşması (maternal otoantikorlar katabolize olduğunda hastalığın gerilemesi), (3) PF ve PV’li hastalardaki IgG otoantikorlarının insan deri kültürlerine eklenmesi ile epidermin subkorneal ve suprabazal alanlarında ayrışma gözlenmesi, (4) hasta serumlarından elde edilen IgG’lerin yenidoğan farelere transferi ile pemfigus benzeri lezyonların oluşturulması,

bu antikorların spesifik olarak absorbe edilmesi ile hastalığın önlenmesi, ayrıca remisyon dönemindeki PV'li hastaların dolaşan IgG otoantikorlarının yenidoğan farelere verilmesi ile akantolizis oluşmamasıdır (1,13-15,88-91). Bu bulgular söz konusu otoantikorların patojen olduğunu ve pemfigusun bu otoantikorlar ile oluştuğunu göstermektedir.

Çok katlı yassı epitelde keratinositler arası bağlantıyı sağlayan hücresel yapışma molekülleri; desmozomlar (macula adherens), tutucu bağlantılar (adherens junctions), iletişim sağlayan bağlantılar (gap junctions) ve sıkı bağlantılardır (tight junctions). Desmozomlar keratinositler arası bağlantıda ana unsur olup, tüm intraepidermal otoimmün büllü hastalıklarda oluşan otoantikorların hedefidirler. Diğer keratinositler arası yapışma moleküllerinin ise otoimmün büllü hastalıkların patogeneğinde yeri yoktur. Desmozomlar, epidermin tüm tabakalarında keratinositlerde bulunmaktadır. Keratinizasyon sırasında önemli yapısal ve sayısal değişikliklere uğrarlar. Bazal tabaka üzerinde birkaç adet varken, stratum spinosum ve granülozunda sayıları artmakta, stratum korneumda tekrar sayıları azalmaktadır (92). Desmozomların görevi keratinositleri birbirine, keratin ara filamanları ise hücre membranına bağlayarak hücreler arası yapışmayı ve iletişimi sağlamaktır. Desmozomun yapısı incelendiğinde, iki komşu keratinosit plazma membranının birbirine tutunduğu disk benzeri bir yapıdan (desmoglea) ve keratin ara filamanların bağlandığı yoğun sitoplazmik bir tutunma plağından (desmosomal plak) oluştuğu gözlenmiştir (93,94). Desmosomal proteinler simetrik ve ağırsı bir yapı oluşturacak şekilde dizilerek merkezde desmoglea ve her iki yanında desmosomal plaklar bulunacak şekilde desmozomu inşaa etmektedirler (Şekil 1). Desmozomları oluşturan proteinler 3 grupta incelenmektedir: (1) desmosomal kaderinler (desmoglein, desmokolin), (2) Armadillo ailesi üyeleri (plakoglobin, plakofilin), (3) plakin ailesi üyeleri (plektin, desmoplakin, envoplakin, periplakin) (92,93). Desmoglea desmosomal kaderinler tarafından biçimlendirilmiştir. Desmosomal kaderinler transmembranöz yerleşimli glikoproteinler olup 18. kromozom tarafından kodlanmış kaderin süpergen ailesinin (Ca^{++} bağımlı hücre adezyon molekülleri) üyeleridirler. Dsg'in dört (Dsg1-4) ve desmokolinin ise üç (desmokolin1-3) izoformu tanımlanmıştır. Adezyon bu glikoproteinlerin arasında oluşan homofilik etkileşim sayesinde sağlanmaktadır. Hücre içi yerleşimli glikolize olmamış protein yapısında olan plakin ailesi ve Armadillo ailesi üyesi proteinler ise desmosomal plağı oluşturmaktadır. Desmosomal plağın temel proteinleri desmoplakinlerdir. Plakta en fazla bulunan protein desmoplakin 1'dir ve tüm epitelyal desmozomlarda bulunur. Desmoplakin 2 ise desmoplakin 1 geninin ürünü olup,

dokularda sınırlı miktarda yer almaktadır. Armadillo ailesi üyesi olan plakoglobin ve plakofilin ise keratinosit adezyonu ve proliferasyonunda dinamik bir regülasyon sağlar. Desmoglea transmembranöz yerleşimli Dsg ve desmokolın vasıtası ile desmozomal plakta bulunan desmoplakin, plakoglobin ve plakofiline tutunmaktadır. Desmozomal plak ise plakinlerin karboksi terminal ucu ile keratin flamanlara bağlanır (93,94).

Şekil 1. Desmozomun yapısını ve protein etkileşimini gösteren model. Desmozomu oluşturan proteinler: desmoglein, desmokolın, PF (plakofilin), PG (plakoglobin), ENV (envoplakin), PER (periplakin) ve desmoplakindir.

Moleküler klonlama çalışmaları pemfigusta, otoimmunitenin hedefi olan antijenleri belirlemiştir. Pemfigusdaki hedef otoantijenlerin pemfigus alt gruplarına göre dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir. Dsg1 ve Dsg3’ün ekstrasellüler epitoplari dolaşan otoantikoların bağlandığı pemfigus antijenlerinden en iyi tanımlanmış olanlardır (18,91,95). Dsg’lerin ekstrasellüler kısmı (ECD) beş bölümden (ECD1-5) oluşmaktadır. PV’li hastalardaki patojen otoantikolar Dsg3’ün ECD1-2 kısmı ile reaksiyon göstermektedir (95). Ayrıca Ohata ve arkadaşları az sayıda pemfiguslu hastada Dsg3’ün intrasellüler epitoplari ile reaksiyon oluşturan otoantikolar da saptamıştır (96). Serolojik analizler ve immunelektron mikroskopik çalışmalar pemfigus otoantikolarlarının sadece Dsg1 ve Dsg3 ile etkileşmediğini, başka antijenlerle de etkileştiğini göstermektedir (97). Keratinosit yüzey molekülü olan ve adezyonu kuvvetlendirici etki gösteren

kolinerjik reseptörler (alfa9-asetilkolin reseptörleri ve *pemphaxin*), desmokoliner ve Dsg4 bu antijenler arasında sayılabilir (1,2,97,98). Ancak bu antijenlerin pemfigus patofizyolojisindeki direkt etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu antijenlerden Dsg4'ün kıl follikülündeki major desmozomal kaderin olduğu gösterilmiştir (99). Nagasaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bir grup pemfiguslu hastanın serumunun Dsg4 ile reaksiyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu reaksiyonun Dsg4'e karşı gelişen anti-desmoglein 4 IgG'den ziyade anti-desmoglein 1 IgG ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (100).

Keratinosit kültürlerinden elde edilen örnekler üzerinde yapılan İP ve İB incelemeler, PV antijeninin 130-kDa ağırlığında olan Dsg3 olduğunu, PF antijeninin ise 160-kDa ağırlığında olan desmoglein 1 olduğunu göstermiştir (101). Korman ve arkadaşları 85-kDa ağırlığında olan plakoglobinin de PV ve PF'li hastalardaki hedef antijenik komplekste yer aldığını ancak patojen otantikörlerin bu intrasellüler antijenik yapıya direkt olarak bağlanmadığını göstermiştir (102). Dsg'lerin plakoglobinler ile olan bağlantısı desmozomun stabilitesini sağlamada önemlidir (103). İn vitro koşullarda desmozomda plakoglobin bulunmazsa pemfigus otoantikörleri ile akantolizis oluşamamaktadır (104).

PNP'de ise oluşan antikörlerin hedefi desmogleinler, plakin ailesi üyesi proteinler ile bazal membranda bulunan hemidesmozomlardır. PNP'ye sebep olan antijenik yapılar immunokimyasal ve moleküler klonlama yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. Bunlar; desmoplakin 1 (250-kDa ağırlığında olan glikoprotein), desmoplakin 2 (210-kDa ağırlığında olan glikoprotein), büllöz pemfigoid antijeni 1 (BPAG1) (230-kDa ağırlığında olan protein), envoplakin (210-kDa ağırlığında olan protein), periplakin (190-kDa ağırlığında olan protein) ve 170-kDa ağırlığında henüz tanımlanmamış olan transmembranöz hücre yüzey proteinidir (105,106). Ayrıca plektin (500-kDa molekül ağırlığında protein), Dsg3 ve Dsg1'de hedef antijenler arasında yer almaktadır (107).

IgA pemfigusunun antijenleri ise Dsg1, Dsg3 ve desmokoliner 1 (115-kDa olan protein) olarak belirlenmiştir (16).

Tablo 3. Pemfigusdaki hedef otoantijenlerin alt gruplara göre dağılımı

Pemfigus alt grubu	Hedef otoantijen
PV	Dsg3, Dsg1, alfa9-asetilkolin reseptörleri, <i>pemphaxin</i> , desmokolinler ve Dsg4
PF	Dsg1
IgA pemfigusu	Dsg1, Dsg3 ve desmokolin 1
PNP	Desmoplakin 1, desmoplakin 2, BPAG1, envoplakin, periplakin, plektin, Dsg3 ve Dsg1

Tüm PV'li hastaların anti-Dsg3 otoantikörlerine sahip olduğu, bir kısmında ayrıca anti-Dsg1 otoantikörlerinin de olduğu, PF'li hastalarda ise sadece anti-Dsg1 otoantikörünün olduğu gösterilmiştir. Bu otoantikörlerin tipleri ayrışmanın olduğu anatomik lokalizasyonu belirleyerek klinik formların şekillenmesini etkilemektedir. Sadece anti-Dsg3 IgG içeren serum, mukoza tutulumuna sınırlı cilt lezyonlarının eşlik ettiği mukozal baskın tip PV'ye neden olmaktadır, anti-Dsg3 ve anti-Dsg1'in birlikte bulunduğu serum ise, mukoza tutulumuna yaygın cilt lezyonlarının eşlik ettiği mukokutanöz tip PV'ye neden olmaktadır. Sadece anti-Dsg1 içeren serum mukozal tutulum olmadan deriyi etkileyen PF'ye yol açmaktadır (2,20,108,109). Bu durum Dsg'lerin mukozalarda ve epidermal tabakalarda farklı yoğunlukta sentezlenmesi ile açıklanabilir (Şekil 2). Deride Dsg1 epidermisin yüzeyel tabakalarında (en yoğun granüler tabakada) fazla, derin tabakalarında (bazal tabaka ve üzeri) az miktarda, Dsg3 ise epidermisin alt tabakalarında daha fazla miktarda olacak şekilde keratinositlerden eksprese edilmektedir. (78,92,93,110,111). Mukozalarda ise Dsg1 ve Dsg3 tüm tabakalarda eksprese edilmektedir. Ancak mukozalardaki Dsg3 miktarı Dsg1'den çok fazladır (112). Otoantikörlerin tipleri ile ayrışmanın olduğu anatomik lokalizasyonun ilişkisini açıklayan “*desmoglein kompensasyon teorisi*” ilk defa Shirakata ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre Dsg3 ve Dsg1'in her ikisi de keratinosit adezyonunun sürekliliğini sağlarlar ve her ikisinin de birlikte eksprese edildiği keratinositlerde, bir Dsg izotipi diğerindeki antikör nedenli fonksiyon kaybını kompanse eder. Bu düşünceye göre PV'de ayrışma sadece en derindeki epidermal tabakalarda gelişir. Çünkü bu tabakalarda Dsg3'e karşı oluşan antikör yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg1 bulunmaz. Benzer biçimde epidermisin yüzeyel tabakalarında Dsg1'e karşı oluşacak antikör yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg3 bulunmadığından PF'de ayrışma yüzeyel

tabakalarda meydana gelir (1,112,113). Mukozalarda Dsg1'e oranla Dsg3 daha fazla sentezlendiği için Dsg3'e karşı oluşan antikor yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg1 bulunmaz. Bu sebeple PV'de oral mukoza tutulumu sıklıkla saptanırken PF'de mukoza tutulumu gözlenmez (1,113). Dsg1 ve Dsg3'ün vücuttaki dağılımında farklılık göstermektedir. Her iki antijen de saçlı deri, yüz ve üst gövdede fazla, alt ekstremitelerde düşük konsantrasyonda sentezlenmektedir. Buna bağlı olarak PV ve PF lezyonları saçlı deri, yüz ve üst gövdede daha fazla yerleşme eğilimi göstermektedir (1).

Şekil 2. Desmozomlardaki desmogleinlerin (Dsg1 ve Dsg3) deri ve mukozadaki dağılımı

Transplasental yol ile oluşan neonatal pemfigus sıklıkla PV, çok nadiren PF olarak karşımıza çıkar. Bu gözlem de Dsg kompensasyon teorisini desteklemektedir. Şöyleki; yenidoğanlarda kutanöz Dsg dağılımı erişkinlerden farklıdır. Tıpkı mukozalarda olduğu gibi kutanöz keratinositlerde Dsg3 baskın olarak eksprese edilmektedir. Dolayısı ile anti-Dsg3 ile bül oluşurken anti-Dsg1 ile bül oluşmaz veya nadiren oluşur. Bir başka deyişle yenidoğan derisindeki Dsg3 kompensasyonu PF otoantikorlarına karşı bül oluşumunu engellemektedir (114).

Dsg kompensasyon teorisini destekleyen başka bir bulgu ise büllü impetigoda ve stafilokokal haşlanmış deri sendromunda PF ile aynı klinik ve histopatolojik özelliklere sahip büllerin görülmesidir. Bu hastalıklara sebep olan ve S.aureus tarafından salgılanan eksfoliyatif

toksinin Dsg1'i parçalaması sonucu hastalarda PF'de görülen yüzeysel büllerin aynısı oluşmaktadır (115).

Wu ve arkadaşları süperfisiyal epidermiste ektopik olarak Dsg3 eksprese eden transgenik fareler geliştirerek, bu farelere PF otoantikoru transfer etmişlerdir. Transgenik farelerde patojen PF otoantikorlarının bül oluşturmadağı gösterilmiştir. Bu şekilde oluşturulan transgenik fare modeli Dsg kompensasyon teorisini doğrulanmaktadır (114). Ancak Dsg kompensasyon teorisi lezyonların neden oral mukozanın tüm bölümlerinde görülmediğini ve PV'de (anti-Dsg1 ile anti-Dsg3 otoantikorlarının birlikte sentezlendiğı hastalarda) ayrışmanın neden sadece suprabazal tabakada olupda tüm epidermis boyunca olmadığını açıklayamamaktadır (1,113).

Pemfigus otoantikorları ile Dsg3 geninde mutasyon oluşturulmuş (Dsg3-/-) farelerde deri ve mukozalarda büyük büller geliştiğı, Dsg3 geninde mutasyon olmayan (Dsg3+/+) farelerde ise sadece deride küçük büller geliştiğı gösterilmiştir. Bu bulgu kutanöz desmozomlarda adezyonun bozulmasında anti-Dsg1 ve anti-Dsg3 otoantikorlarının birlikte rol aldıklarını desteklemektedir (116).

Bazı araştırmacılar pemfiguslu hastaların birinci derece sağlıklı akrabalarında pemfigus otoantikorlarının varlığını direkt immunfloresan (DİF), indirekt immunfloresan (İİF) ve İB tekniklerini kullanarak göstermiştir. Ancak bu otoantikorların herhangi bir klinik bulguya yol açmaması şaşırtıcıdır. Akrabalarda gösterilen dolaşan otoantikorlar düşük titrasyonlarda bulunmuştur. Dolayısı ile derideki pemfigus antijenlerine bağlanmak ve akantolizi tetiklemek için yeterli olmadıkları düşünülmektedir (117-120).

Dsg3'e karşı gelişmiş IgG1 antikorlarının sıklığı pemfiguslularda veya pemfiguslu olmayanlarda eşittir. Buna karşın IgG4 antikorları hemen her zaman yalnızca aktif PV'li hastalarda saptanmaktadır. Tetikleyici faktör varlığında hangi tip (non-patojenik IgG1 mi patojenik IgG4 mü?) antikor yanıtının oluşacağını genetik yatkınlığın belirlediğı düşünülmektedir (1,2). Benzer şekilde IgG1 ve IgG3 subtiplerinin sıklığı hastalarda ve akrabalarında benzer, IgG4 subtipinin ise hastalarda yüksek, akrabalarında düşük sıklıkta olduğu gösterilmiştir (119). Bu bulgular antikor yanıtının subtipinin, otoantikorların klinik hastalığa yol açıp açmayacağını belirlediğini düşündürmektedir. IgG1 ve IgG4 antikorlarının farklı patojenik aktivite göstermesi hedef antijenin farklı epitoplarına karşı gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir (1,2).

Desmozoma otoantikor bağlanması ile başlayan ve akantolize yol açan süreçte meydana gelen olaylar henüz tam olarak bilinmemektedir. Akantolizle sonlanan adezyon kaybının nedeni

olarak birkaç olasılıktan söz edilmektedir. Örneğin otoantikor bağlanması Dsg'in veya başka bir adezyon molekülünün ya adezyon bölgesini fiziksel olarak bloke ediyor ya da yapısını veya başka bir fonksiyonunu bozuyor olabilir. Bir diğer olasılık ise büllü impetigoda ve stafilokokal haşlanmış deri sendromunda olduğu gibi proteolitik enzimlerin (serin proteaz) salınımı uyarılarak desmogleinler parçalanıyor olabilir (95,104). Bu olasılığı doku kültürüne antikor eklenmesi ile keratinositlerden plazminojen aktivatörü (proteaz) salımının uyarılması ve akantolizin meydana gelmesi desteklemektedir. Ancak antikor ile plazminojen aktivatörü baskılanmış farelerde, kontrol fareleri ile aynı derecede bül oluşması, plazminojen aktivatörünün antikora bağlı bül oluşumunda kesinlikle gerekli olmadığını göstermektedir (121). Akantolizi açıklamaya yönelik son ve en popüler hipoteze göre, keratinosite otoantikor bağlanması ile meydana gelen intrasellüler sinyal değişikliği akantolize yol açmaktadır (122). Keratinosit kültürüne PV IgG antikorlarının eklenmesi ile antikorlar Dsg3'e bağlanmaktadır. Bu olayın hücrede sinyal değişikliği oluşturarak fosfolipaz C'yi aktive ettiği, intrasellüler kalsiyum ve inositol-trifosfat düzeyinde geçici olarak artış meydana getirdiği gözlenmiştir (123). Böylece Dsg3 fosforillenir ve plakoglobinden ayrılır, desmozomun fonksiyonu bozulur (104,124). Kısaca bu şekilde meydana gelen intrasellüler sinyal değişikliği keratinositin hücre iskeletinde yeniden yapılanmaya neden olmaktadır. Bunun sonucunda etkilenen hücrelerde büzüşme-çekilme meydana gelmektedir. Bu çekilme, hücreyi bitişik olduğu keratinositlerden ayırarak epidermal ayrışmaya sebep olmaktadır. Bu mekanizmayla meydana gelen akantoliz Bystry'n ve arkadaşları tarafından "*bazal hücre çekilme hipotezi*" olarak isimlendirilmiştir. Bu hipoteze göre bazal hücrelerin iskeleti daha katı, sert ve büzüşmeye-çekilmeye daha meyilli olduğu için PV'de ayrışma sadece suprabazal tabakada meydana gelmektedir (122).

Bazı ilaçlar pemfigus patogeneğinde ana faktör veya sadece hastalığı tetikleyici, aktive edici etmen olarak öne çıkarak ilaç ile indüklenen pemfigusa sebep olabilmektedir. Pemfigusa sebep olan ilaçlar kimyasal özelliklerine göre başlıca tiyol ve non-tiyol ilaçlar olarak ikiye ayrılmaktadırlar (125). Tiyol ilaçlar yapılarında ya sülfidril (-SH, tiyol) grubu ya da sülfidril gruplarını kolayca serbest bırakan disülfid bağları içerirler. Penisilamin, tiyopronin, kaptopril ve busilamin sülfidril grubu, pritinol ve altın ise disülfid bağları içeren tiyol ilaçlara örnek olarak verilebilir (11,126,127). Non-tiyol ilaçlar ise yapılarında sülfidril grubu içermemektedir. Ancak non-tiyol ilaçların birçoğu yapısında sülfür molekülü içerir. Bu sülfür molekülü metabolik olarak değişikliğe uğrayarak aktif tiyol (sülfidril) gruplarına dönüşür. Bu sebeple bu grup ilaçlar

maskelenmiş tiyoller olarak isimlendirilmektedir. Penisilinler, sefalosporinler ve piroksikam gibi yaygın olarak reçete edilen ilaçlar maskelenmiş tiyol ilaçlara örnek olarak verilebilir (11,128). Tiyol veya maskelenmiş tiyol ilaçlardaki sülfidril grupları keratinosit membranındaki desmogleinlerin sülfidril grupları ile etkileşir. Bu etkileşim sonucunda biyokimyasal ve immunolojik olarak akantoliz meydana gelir. Enalapril ve pirazolon türevleri gibi diğer non-tiyol ilaçların kimyasal yapılarında sülfür molekülü bulunmamaktadır (129). Ancak içerdikleri aktif amid grubu sayesinde akantolize yol açarlar. Ayrıca maskelenmiş tiyol ilaçlardan penisilinler ve sefalosporinler sülfür molekülüne ek olarak yapılarında aktif amid grubu içermektedirler. Böylece hem sülfür molekülü hem de amid grubu akantolize yol açarak penisilin veya sefalosporin kullanan hastalarda pemfigus oluşumuna katkıda bulunmaktadır (11).

Ek olarak kimyasal yapısında fenol grubu bulunan ilaçlar (rifampisin, levadopa, aspirin, eroin, pentaklorofenol, fenobarbital, sefalosporinler, piritinol ve 5-tiyopridoksin) pemfigusu tetikleyebilmekte veya ortaya çıkarabilmektedir (85).

Dsg3^{-/-} farelerden elde edilen lenfositler, Dsg3^{+/+} farelere transfer edildiğinde anti-Dsg3 IgG sentezlenmesi ve pemfigus oluşması, hücrel immunitenin hastalığın patogeneze katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ancak pemfigusta inflamasyonun az olması, akantoliz için komplemanın gerekli olmaması, hücrel immunitenin patogeneze etkisinin, indirekt yolla olduğunu düşündürmektedir. PV'li hastalarda Dsg3 spesifik Th1 ve Th2 lenfositlerinin tanımlanması ve Th2 lenfositlerin uzaklaştırılması ile Dsg3 othereaktif B lenfositlerinin aktivasyonun engellenmesi, hücrel immunitenin otoantikor sentezini regüle ettiğini göstermektedir. Antikor üretimi T lenfosit yardımını gerektirmektedir. Antijen sunan hücreler sadece sınıf II MHC DRβ1*0402 ve DQβ1*0503 antijenleri ile Dsg3'ü T lenfositlerine sunabilmektedir. Bu antijenleri sunan immun yanıt genleri haplotiplerinin pemfiguslularda daha sık görüldüğü daha önceden belirtilmişti. Dsg3 epitoplarını, Dsg3 spesifik T lenfositlerin tanınmasının, B lenfositleri tarafından Dsg3 spesifik otoantikorların üretimini başlatma ve sürdürmede kritik bir role sahip olduğunu düşündüren bulgular artmaktadır. Dsg3 spesifik Th2'ler interleukin (IL) 4, IL-10, IL-13 gibi sitokinleri üretmektedir. Bu sitokinler B lenfositlerinden IgG4 ve IgE sekresyonunu regüle etmektedir. Th1 hücrelerinden salınan gamma interferonun ise IgG1 yanıtını regüle ettiği gösterilmiştir. Othereaktif Th1 ve Th2 hücrelerinin her ikisi de direkt B hücrelerinden patojenik otoantikor üretiminin düzenini sağlıyor görünmektedir. Sınıf II MHC DRβ1*0402 ve DQβ1*0503 haplotiplerine sahip sağlıklı bireylerin, PV hastalarına

göre daha yüksek sayıda Dsg3 spesifik T regülatör hücrelerine sahip oldukları gösterilmiştir. Dsg3 spesifik T regülatör hücrelerin sağlıklı bireylerde daha fazla sayıda olması, bu hücrelerin *self toleransın* devamı için gerekli olabileceğini desteklemektedir. Otoimmün büllü hastalıkların regülatör T hücre disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (2,99,130-132).

PNP'de tümoral hücreler tarafından anormal biçimde üretilen tümoral antijenlere karşı gelişen otoantikörlerin epitelyal antijenlerle çapraz reaksiyon vermesi ve sitotoksik T hücrelerinin keratinosit apoptozunu indüklemesi sonucu hastalığın oluştuğu sanılmaktadır. Ek olarak tümoral hücrelerden anormal sitokin sentezinin de patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. PNP'li hastaların serumunda, B lenfositlerinin farklılaşmasını ve immunglobülin sentezini destekleyen bir sitokin olan IL-6 seviyesi belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde diğer otoimmün hastalıklarda da hasta serumlarında IL-6 düzeyi yüksek bulunmuştur (16,133).

3.7. Klinik bulgular

Tüm pemfigus formlarında saptanabilen temel patoloji olan akantolize sekonder intraepidermal ayrışmanın kliniğe yansıması, mukozalarda ve/veya deride gevşek büllerin ve veziküllerin oluşmasıdır. Tavanı ince olduğu için deride yerleşen gevşek büller ve veziküller basıya oldukça dayanıksızdırlar. Büller ve veziküller travmalara bağlı olarak kolaylıkla yırtılmakta, erozyon ve yer yer erozyonların üzerini örtmüş kurutlanmalara dönüşmektedirler. Bu nedenle hastalar büllü bir erüpsiyondan ziyade, hekime sıklıkla erozyon ve kurutlanmalarla başvurmaktadırlar. Lezyonlar sıklıkla kaşıntısızdır, ancak ağrılı olabilmektedirler. Benzer şekilde oral mukozada da sağlam bül görmek çoğu zaman olası değildir. Çünkü konuşma, çiğneme hareketleri ve ıslak ortam, büllerin ağrılı erozyonlara veya ülserlere dönüşmesine yol açmaktadır. Bazen erozyonların veya ülserlerin kenarlarında bül artıkları gözlenebilir ki, bu bir büllü hastalığı işaret etmesi bakımından önemli bir ipucu olabilmektedir.

Antijen dağılımı ile ilişkili olarak pemfigus lezyonları saçlı deri, yüz ve üst gövdede daha sık, alt ekstremitelerde daha nadir yerleşim göstermektedir (1,2).

Histopatolojik olarak bütünlüğü bozulmuş epidermal yapının ve aktif akantolizin göstergesi olan *Nikolsky* belirtisi hekimlerin, intraepidermal büllü hastalıklar ile subepidermal büllü hastalıkları klinik olarak birbirinden ayırmasına yardımcı olmaktadır. *Nikolsky* belirtisi başta pemfigus olmak üzere toksik epidermal nekroliz ve stafilokokal haşlanmış deri sendromu gibi

intraepidermal büllü hastalıklarda pozitif iken büllöz pemfigoid gibi subepidermal büllü hastalıklarda negatiftir. *Nikolsky* belirtisi iki şekilde ortaya konabilmektedir. Bülün çatısından veya erozyonun kenarındaki bül artığından tutulup çekildiğinde bül artığının normal görünümlü deri boyunca sıyrılabilmesi veya bül veya erozyonun kenarındaki normal görünümlü deriye parmakla çok kuvvetli olmayan burğu biçiminde bir bası uygulandığında uygulama alanında erozyon gelişmesi marjinal *Nikolsky* belirtisidir. Bül veya erozyondan uzaktaki normal görünümlü deriye burğu biçiminde bir bası yapılması sonrası erozyon oluşması ise direkt *Nikolsky* belirtisi olarak bilinmektedir. Marjinal *Nikolsky* belirtisi yüksek bir sensitiviteye sahipken direkt *Nikolsky* belirtisi ise düşük bir sensitiviteye ve son derece yüksek bir spesifiteye sahiptir. Yani hastaların yaklaşık yarısında saptanabilmesine rağmen direkt *Nikolsky* belirtisinin pozitif olması, pemfigus tanısını neredeyse kesin olarak koydurmaktadır. *Nikolsky* belirtisinin ek olarak prognostik değeri de vardır. Tedavi sürecinde negatifleşmesi remisyonun işareti sayılırken tedavi sonrası negatifken zaman içerisinde pozitifleşmesi ise klinik olarak bir nüksün habercisi olabilmektedir (1,134). Tanısal değeri ve akantolizin göstergesi olan diğer bir klinik bulgu ise *Asboe-Hansen* belirtisidir. Nazik bir parmak basısı ile bülün komşu deriye doğru hareket ettirilmesi ile sağlam deride ayrışma oluşturulması olarak tanımlanmaktadır (135).

3.7.1. Pemfigus vulgaris

PV'de lezyonların ilk ortaya çıktığı bölgeler sıklıkla mukozalardır. Çok sayıda çalışmada PV'de hastalığın %45 ile %75 arasında değişen oranlarda ilk kez oral mukoza lezyonları ile başladığı bildirilmiştir (5,9,29,32,35,37,136,137). Hastalığın %23 ile %47 arasında değişen oranlarda oral mukozayı tutmadan doğrudan deri lezyonları ve %13 ile %24 arasında değişen oranlarda hem oral mukoza hem de deri lezyonları ile başladığı bildirilmiştir (9,29,136). Başlangıç bulgusu olmasa bile oral erozyon ve ülserler PV'li hastaların neredeyse tamamına yakınında gözlenmektedir. Söz konusu erozyon ve ülserler genellikle birden fazla sayıda, farklı boyutlarda, yüzeysel ve düzensiz kenarlı olup normal mukoza üzerinde görülürler. Oral mukozanın herhangi bir yeri tutulabilir ancak en sık yanak ve dudak mukozası, damak ve dil tutulmaktadır. Ağrı nedeniyle genellikle hastaların oral bakımı ve beslenmesi bozulmuştur. PV'de ülserler birkaç gün veya hafta içerisinde iyileşen aftöz ülserden veya viral gingivostomatitten farklı olarak kendiliğinden iyileşmez, hatta genişleyerek devam etme

eğilimindedir. Benzer şekilde kronik ancak tek sayıda olan malin ülserlerden farklı olarak genellikle birden fazla ülserler şeklindedir. Erozyon ve ülserlerin nazal, faringeal ve laringeal mukozaya yayılmasına bağlı olarak nazal konjesyon, epistaksis, sabahları mukoz burun akıntısı, odinofaji, disfaji ve ses kısıklığı meydana gelebilmektedir. Bu erozyon ve ülserler kronik ve inatçı olup semptomatik tedavilere (antibiyotik, antifungal ve antiviral tedaviler) yanıt vermemektedir.

PV, göreceli olarak nadir bir hastalık olması ve bu hastalık konusunda deneyimi sınırlı olan dermatolog dışı hekimlerin de ilgi alanı olan bir lokalizasyondan, yani ağızdan başlaması nedeniyle genellikle geç tanınmaktadır (1,2). Micali ve arkadaşları hastalığın klinik şiddetinin hafif olmasına bağlı olarak bazı olgularda sınırlı mukoza ve deri tutulumunun gözlenebilmesi ve topikal steroid tedavisi ile lezyonların gerileyebilmesi nedeniyle hastalığın başlangıç bulguları ile kesin tanı konulması arasındaki gecikme periyodunun nadiren 4 ila 7 yıla kadar uzayabileceğini bildirilmişlerdir (29). Bu sebeple bir aydan daha uzun süre kalan çok sayıda, iyileşmeyen oral ülserlerde PV'in ayırıcı tanıları arasına alınması ve histopatolojik değerlendirme yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır (1,2).

PV'li hastalar genellikle mukozalarda iyileşmeyen erozyon ve ülserlere ek olarak aylar içerisinde ortaya çıkan deri lezyonları ile hekime başvurmaktadır (21,32,39). Bu klasik seyirden farklı olarak hastalığın %7 ile %24 arasında değişen oranlarda oral mukozaya sınırlı kalarak deride asla lezyon oluşturmadan eroziv deskuamatif gingivostomatit tablosu şeklinde devam ettiği bildirilmiştir (21,26,29,37,136). Hastaların % 6,4'ü ile % 47,7'si arasında değişen oranlarda ise hastalığın mukoza tutulumu yapmadan sadece deri lezyonları ile seyrettiği gösterilmiştir (7,23,32,34,36,136,138). Hem mukoza hem de deri lezyonları olan PV'li hastalardaki deri tutulumunun şiddeti farklılık göstermektedir. Mukozal baskın tip PV minimal deri lezyonları ile seyrederken mukokutanöz tip PV'de ise yaygın deri tutulumu görülmektedir (20,108,109). Oral mukoza dışında tutulabilen mukozalar; larinks, farinks, nazal mukoza, özofagus, oküler, vulval, servikal ve rektal mukozadır (2,139,140). Hastalık nadir de olsa doğrudan bu alanların birinden başlayabilmekte, hatta sadece buraya sınırlı kalabilmektedir. Aslında bu çeşit mukoza tutulumları sanıldığından daha yüksek sıklıktadır. Hale ve arkadaşları nazal ve laringeal semptomların PV'li hastaların neredeyse yarısına yakınında saptanabildiğini belirtmişlerdir (140). Laringeal mukozada kandida enfeksiyonu ile PV benzer semptomlara yol açabileceğinden, bu tip hastalarda iki hastalığın birbirinden ayırt edilebilmesi için kulak-burun-boğaz muayenesi

yapılması gerekmektedir (1,140). Endoskopik olarak hastaların yarısında, hatta bir araştırmada ise yaklaşık %90'ında özofagus tutulumu saptanmıştır (141,142). Dolayısıyla hastalardaki gizli mukoza tutulumlarını ortaya koymak açısından endoskopik muayeneler önem taşıyabilmektedir. Ancak özofagus mukozasında endoskopik işlemin olası travmatik etkisine bağlı süperfisyel disekan özofajit oluşabileceğinden endoskopik işlem ehil eller tarafından ve dikkatli olarak yapılmalıdır (143).

Oküler pemfigus ise az sayıda hastada ve daha çok diğer deri ve mukoza lezyonlarına eşlik eder biçimde görülmektedir. Lezyonlar konjonktiva ve göz kapaklarına sınırlı olup non-sikatrissiyel konjonktivit ve erozyonlara neden olmaktadır (144,145).

Klasik seyrinde hastalığın oral mukozadan deriye geçiş süresi 4 ila 8 ay arasında değişmektedir (21). Söz konusu deri lezyonları genellikle normal görünümlü, bazen de eritemli deride yerleşen içi berrak bir sıvı ile dolu gevşek büller şeklinde başlamaktadır. Birkaç günde kolayca patlayıp açılan büller kenarlarında yaka şeklinde bül artıklarının olduğu keskin sınırlı, ıslak et görünümünde yüzeysel erozyonlara yol açarlar. Nadiren sağlam büllerin içeriği sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak pürülan görünümlü olabilmektedir (1,2). Tek bül, yer çekimine bağlı sıvı içeriğin distalde birikmesi ile "armut" benzeri bir görünüm kazanabilmektedir (1).

Çoğunlukla ilk tutulan deri alanları saçlı deri, yüz ve üst gövdedir. Lezyonlar gövdede yan kısımlardan çok, iç ve merkezi alanları tutma eğilimindedir. Antijen dağılımı ile uyumlu olarak bazı anatomik lokalizasyonlar daha sık tutulmakla beraber çok katlı yassı epitelin olduğu tüm alanlar tutulabilmektedir (1,2) Belirli deri bölgelerini, örneğin burun ve yanak derisini özellikle etkileyip sadece bu alanlara sınırlı kalabilmektedirler (146). Bazı lezyonlar ise ilk bakışta gözden kaçabilmektedir. Örneğin hastalık bazen kendisini göbek içerisine gizleyerek buradan pürülan bir akıntıya yol açabilmektedir. Yine periungual alanların tutulumu sonucu paronişi ve tırnak değişiklikleri gelişebilmektedir. Paronişi pemfigusun ilk bulgusu veya hastalığın alevlenme belirtisi bile olabilmektedir (147).

Hastalığın şiddet bakımından geniş bir klinik spektrumu olduğu bilinmektedir. Bazı hafif formlar spontan iyileşme gösterebilmekle birlikte hastalık tedavi edilmezse genellikle ilerleyerek şiddetli formlara dönüşmektedir. Tedavisiz bırakılan olgularda bül ve erozyonların çevreye doğru yayılması, tıpkı ikinci derece yanıklarda olduğu gibi ölümle sonuçlanan şiddetli enfeksiyonlara veya metabolik bozukluklara sebep olabilmektedir. Tedavide sistemik kortikosteroidlerin kullanılmadığı dönemlerde PV'li hastaların yaklaşık %75'i bir yıl içerisinde kaybedilmekteydi.

Ancak artık çok şiddetli formlarda bile, uygun tedavi yaklaşımları ile kötüye gidişi durdurmak ve klinik seyri tersine çevirmek mümkün olabilmektedir.

PV lezyonları genellikle tedavi edilen hastalarda sikatris bırakmadan iyileşme eğilimindedir ancak lezyon bölgesinde reepitelizasyondan sonra geçici postinflamatuvar hiperpigmentasyon kalabilmektedir (2).

3.7.2. Pemfigus vejetans

Pemfigus vulgarisin klinik varyantı olan pemfigus vejetans, verrüköz ve papillomatöz vejetasyonlara dönüşme eğiliminde olan bül ve püstüller ile karakterizedir. Lezyonlar tipik olarak aksilla, inguinal bölge ve meme altı gibi majör kıvrım yerlerinde, saçlı deride, yüzde ve mukozalarda yerleşmektedir. Neumann tipi ve Hallopeau tipi olmak üzere iki klinik formu vardır. Neumann tipinde yaygın bir dağılım gösteren vejetasyonlar erode lezyonlar üzerinde gelişmektedir. Hallopeau tipinde ise lokalize kalma eğiliminde olan lezyonlar püstüller şeklinde başlayıp hızla vejetasyonlara dönüşmektedir. Her iki klinik formda da pemfigus vulgaristekine benzer oral lezyonlar ve dilde serebriform morfolojik değişiklikler gözlenebilmekle beraber Hallopeau tipinde oral mukoza tutulumu nadirdir. Vejetasyonlar sıklıkla sekonder olarak enfekte olurlar ve tedaviye direnç gösterirler. Ancak Neumann tipine göre daha selim seyirli olan Hallopeau tipinde spontan remisyon gözlenebilmektedir (1,2,148-150).

3.7.3. Pemfigus foliaceus

Pemfigusun yüzeyel formudur. Akantolizin çok yüzeyel olması, üstteki epiderminin sıvıyı altta hapsederek bül oluşturmaya olanak vermemektedir. Bu yüzden klinik olarak çok nadiren sağlam bül görülmekle beraber lezyonlar genellikle kurutlanma, skuamlanma ve erozyon şeklindedir. Genellikle para büyüklüğünde, çok sayıda, kaşıntılı ve kurutlu yamalar şeklinde başlayan lezyonlar gövdenin üst kısmı, yüz ve saçlı deri gibi seboreik bölgelere yerleşme eğilimi göstermektedirler. Erken dönem lezyonları seboreik dermatiti andırmaktadır. Normal görünümlü deri üzerinde ortaya çıkan kurut ve skuamlar “mısır gevreğine” benzetilmektedir. Kolayca kaldırılabilen bu lezyonların altından yüzeyel erozyonlar ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen lezyonlar kendiliğinden gerilememekte, haftalarla aylar içerisindeki bir süreçte sayıca

fazlalaşmaktadır. Şiddetli olgularda lezyonlar birleşip tüm deri yüzeyini kaplayarak eksfoliyatif eritrodermiye dönüşebilmektedir. PV'in aksine oral mukoza ve diğer mukozaların tutulumu neredeyse hiç gözlenmemektedir (1,2,21). Lezyonların yüzeyel olmasına bağlı olarak enfeksiyon, metabolik bozukluk gelişme riski ve sıvı kaybı daha az olmaktadır. Bu sebeple tedavi edilmeyen PV'li olgulara kıyasla PF'lu olgularda prognoz daha iyidir.

PE ve FS olmak üzere PF'un iki farklı klinik varyantı mevcuttur (1).

3.7.4. Fogo selvagem (endemik pemfigus, Brezilya pemfigus foliaceus)

FS başta Güney Amerika olmak üzere dünyanın belli kırsal bölgelerinde endemik olarak seyredabilen, genç erişkinlerin ve çocukların daha fazla etkilendiği bir formdur. Klinik, histopatolojik ve immunolojik özellikleri bakımından tamamen PF ile aynıdır (1,2,42).

3.7.5. Pemfigus eritematozus (Senear-Usher Sendromu)

İlk defa Senear ve Usher tarafından pemfigus ve lupus eritematozusun özelliklerinin birlikte görüldüğü bir dermatoz olarak tanımlanmıştır (2). PF'un lokalize bir varyantı olup ANA pozitifliği, bazal membranda bant paterninde immunoreaktan depolanması (lupus bant testi pozitifliği) veya klinik olarak lupus eritematozus benzeri deri lezyonları (dağılım ve morfolojik olarak) ile birliktelik gösterebilmektedir (3). PE'li hastaların %30'unda düşük titrasyonda ANA pozitifliği gözlenirken %80'inde lupus bant testi pozitifliği saptanmaktadır (151,152).

Güneş gören alanlarda, özellikle yüz ve gövdenin üst kısmında eritemli, skuamlı hiperkeratotik lezyonlarla karakterizedir. Tıpkı lupus eritematozusta olduğu gibi yüzdeki döküntü sıklıkla kelebek tarzı bir dağılım göstermektedir. DİF incelemede tipik pemfigus bulgusu olan intersellüler depolanmaya ilaveten dermoepidermal bileşkede granüler immunoreaktan depolanmasının gözlenmesi hastalığın pemfigus ile lupus arasında bir geçiş sendromu olabileceğini düşündürmektedir. Ancak özellikle güneş görmüş yüz bölgesinde granüler birikim yaygın olup az sayıda hastada PE ve lupus birlikteliği bildirilmiştir (1,2).

3.7.6. IgA pemfigusu

Klinik olarak normal görünümlü deride veya eritemli zeminde yerleşen vezikülopüstüller erüpsiyonla karakterize bir pemfigus çeşidi olup adını intersellüler alanda depolanmış immunglobülinin tipinden almaktadır (16). Türk literatüründeki ilk vaka Azizlerli ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (153). Hastalık orta yaş grubunda veya yaşlılarda ortaya çıkmaktadır. Lezyonlar kıvrım bölgeleri, gövde, karnın alt kısımlarında ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşme eğiliminde olup klinik olarak herpetiform bir görünüme bürünebilmektedir. Gruplaşan vezikülopüstüller anüler ve sirsine dizilim eğiliminde olup lezyonların ortası kurutuludur. Mukoza tutulumu ise nadirdir. Hastaların günlük aktivitelerini etkileyecek düzeyde pruritus olabilmektedir. Pemfigusu (intraepidermal nötrofilik tip) ve subkorneal püstüler dermatozu (subkorneal püstüler dermatoz tipi) yakından taklit eden iki alt formu vardır. Püstüllerin “ayçiçeği” konfigürasyonu göstermesi intraepidermal nötrofilik tip IgA pemfigusu için tipiktir (16). Selim ve malin monoklonal IgA gamopatiler, romatoid artrit, hipertiroidizm ve gastrointestinal hastalıklar eşlik edebilmektedir (154).

3.7.7. Pemfigus herpetiformis

Klinik özellikleri sıklıkla dermatitis herpetiformisi (eritemli vezikül ve papüller) anımsatan ancak pemfigusun histopatolojik ve immunolojik özelliklerine sahip, nadir görülen bir pemfigus varyantıdır. Şiddetli pruritus hastalardaki en yaygın ve en tipik semptomdur. Hastalığın klinik lezyonları atipik olup dermatitis herpetiformis, büllöz pemfigoid, lineer IgA dermatozu ve pemfigus foliaceus olmak üzere diğer büllü hastalıkların özelliklerini göstermektedir (16).

3.7.8. Paraneoplastik pemfigus

Pemfigus ile malinite arasındaki ilişki yıllardır bilinmekte olup bu birlikteliği ilk kez farklı bir antite olarak 1990 yılında, Anhalt ve arkadaşları PNP ismiyle tanımlanmıştır (105). Deri dışında da organ tutulumu yapan hastalık bazı klinisyenler tarafından “paraneoplastik multiorgan sendromu” olarak da adlandırılmaktadır (155). Bir neoplazi ile birlikte, öncesinde veya takiben başlayabilen PNP, şiddetli mukozal tutulumu ve buna eşlik edebilen polimorfik bir deri

döküntüsünün olduğu, tedaviye direnç gösteren ve eşilik eden neoplaziden daha fatal olan bir pemfigus formudur (16,155).

İleri yaşlarda ortaya çıkan PNP’de mukoza tutulumu en temel bulgu olup PV’den daha şiddetlidir. Dil kenarından başlayıp karakteristik olarak vermilyona kadar genişleyen hemorajik kurutlu erozyon ve ülserasyon gösteren ağrılı, inatçı oral lezyonlar söz konusudur. Farinks, larinks, özofagus, oküler (psödo membranöz konjonktivit), nazal ve genital bölge mukozalarının tutulumu da nadir değildir. Deride ise büller, erozyonlar ve hedef tahtası benzeri lezyonlarla karakterize polimorfik bir döküntü gözlenmektedir. Bu kutanöz döküntü büllöz pemfigoid veya eritema multiforme olduğu gibi gergin büller veya hedef tahtası benzeri lezyonlar şeklinde olabileceği gibi liken planus veya liken planus pemfigoides benzeri likenoid erüpsiyon şeklinde de olabilmektedir. Göğsün V bölgesinde birleşmiş görünümde eritem sıklıkla mevcuttur. Kronik likenoid erüpsiyonu olan hastalarda ise sıklıkla ağrılı, ülseratif paronişial lezyonlar görülebilmektedir. Bül ve likenoid lezyonların palmoplantar bölgede yerleşmesi hastalığı, bu bölgeyi nadiren tutan pemfigus vulgaristen ayırmada kullanılabilmektedir (16).

Başta non-Hodgkin lenfoma olmak üzere KLL, Castleman hastalığı ve Waldenström makroglobulinemisi gibi lenfoproliferatif hastalıklara eşlik eden PNP, çok nadir de olsa sarkom, karsinom (akciğer ve hepatoselüler), timoma gibi solid, lenfoid olmayan organ neoplazileri ile beraber görülebilmektedir (2,74-77). Hastaların üçte ikisinde neoplazi ortaya çıktıktan sonra deri lezyonları gelişirken kalan üçte bir hastada ise mukokutanöz lezyonlar ortaya çıktıktan sonra neoplazi saptanmaktadır. Bu sebeple PNP şüphesi olan olgularda toraks, abdomen ve pelvisin bilgisayarlı tomografi incelemesi yapılmalıdır (16).

PNP’de neoplazi tam remisyona girdikten sonra bile mukokutanöz lezyonlar devam edebileceğinden “neoplazi nedenli pemfigus” adını kullanmayı tercih eden Camisa ve Helm 1993 yılında bu pemfigus varyantı için tanı kriterleri geliştirmiştir. Buna göre tanı için 3 majör veya 2 majör ve 2 minör kriter gerekmektedir (Tablo 4) (156).

Tablo 4. Camisa ve Helm tarafından PNP tanısı için önerilen tanı kriterleri

Majör kriterler - o Polimorfik kutanöz döküntü - o Eşlik eden internal neoplazi - o Serumda spesifik immunopresipitasyon biçimi
Minör kriterler - o Histolojik olarak akantolizin gösterilmesi - o DİF incelemede IgG ve C3 ile intersellüler ve bazal membranda depolanma - o Substrat olarak sıçan mesanesinin kullanıldığı İİF incelemede intersellüler depolanma (desmoplakin antikörleri)

PNP’de mortalite oranı %90 civarında olup sepsis ve solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenlerindendir (16).

3.7.9. İlaç ile indüklenen pemfigus

İlaç ile indüklenen pemfigusa en sık sebep olan ilaçlar penisilamin ve ACE inhibitörlerinden kaptoprildir (125,157). En sık PF formunda gözlenmekle birlikte, PV ve sınırlı sayıda olguda PVeg ile IgA pemfigusunda da bildirilmiştir (11,87,158,159). En erken bulgusu spesifik olmayan anüler eritem, morbiliform veya ürtikeryal bir erüpsiyon olup tiyol ilaçlar ile aylar içinde, non-tiyol ilaçlarla ise haftalar içinde ortaya çıkmaktadır (11,87). Tiyol ilaçlar nedeniyle gelişen pemfigus klinik olarak PF’ye benzer ve oral mukoza tutulumu gözlenmez. Non-tiyol ilaçlar ise oral mukoza tutulumu yaparak PV tipine benzer tablolar oluşturmaktadır. Şüpheli ilacın kesilmesi ile tiyol ilaçlara bağlı pemfigusta %40 ile %50 oranında, non-tiyol ilaçlara bağlı pemfigusta ise %15 oranında spontan iyileşme gözlenmektedir (11).

İlaç ile indüklenen pemfigusun klinik ve laboratuvar bulgular açısından idyopatik pemfigustan herhangi bir farkı yoktur (11,160,161). Şüpheli ilaç kesildikten sonra hastalığın remisyona girmesi ile tanıyı koymak mümkün olabilir (162). Ayrıca tanı testi olarak yama testi, makrofaj migrasyon inhibisyonu testi, lenfosit transformasyon ve mast hücre degranülasyonu testi kullanılabilmektedir (163).

3.8. Tanı

Pemfigus tanısı klinik özellikler, histopatolojik bulgular ve immunolojik testler olmak üzere üç majör kritere dayandırılmalıdır. Bu üç kriterden hiçbirisi tamamen spesifik olmadığı için sadece birine veya ikisine dayandırılan pemfigus tanısı hatalı olabilmektedir. Bu sebeple klinik olarak pemfigustan şüphelenilen tüm hastalarda histopatolojik inceleme ve immunolojik testlerden en az bir tanesi yapılmalıdır.

Pemfigusun tüm formlarında bülün tavanı ve tabanının kazınması ile elde edilen sitolojik yaymada (*Tzanck* yayması) akantolitik hücrelerin gösterilmesi tanıyı destekleyici bir bulgudur (2). *Tzanck* yayması pemfigusu, subepidermal büllü hastalıklardan ve çok çekirdekli dev keratinositlerin gözlendiği herpes enfeksiyonlarından ayırmada basit ve hızlı bir yöntem olabilmektedir (164).

3.9. Histopatoloji

Pemfigusun tüm tiplerinde ana histopatolojik bulgu, epidermal keratinositler arası intersellüler bağlantıların kaybı sonucu keratinositlerin birbirinden ayrılması ile oluşan akantolize bağlı gelişen intraepidermal ayrışma ve büldür. İntersellüler bağlantılarını yitiren keratinosit, poligonal görünümünü kaybederek yuvarlak bir şekil alır, nükleus sitoplazma oranı hiperkromatik nükleus lehine bozulur (büyük ve koyu boyanan nükleus) ve nükleus açık boyanan bir halo ile çevrilir. Bu morfolojik özelliklere sahip keratinositler “akantolitik hücre” olarak tanımlanmaktadır. Bül kavitesinde bu akantolitik hücreler serbest olarak görülebilmektedir. İntraepidermal ayrışmaya genellikle inflamasyon eşlik etmemektedir. Nadiren az sayıda inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu hafif şiddetli bir infiltrasyon görülebilmektedir (2,10,165).

Biyopsi almak için tercihen yeni oluşmuş, küçük bir bül seçilmelidir. Ancak yeni oluşmuş bülün mevcut olmadığı durumlarda, el parmağıyla uygulanan nazikçe bir bası ile eski bülün komşu deriye doğru hareket ettirilmesi (*Asboe-Hansen* belirtisi) ile oluşturulan ayrışmadan biyopsi alınmalıdır. Bu şekilde pemfigusun erken ve spesifik histopatolojik bulgularını göstermek mümkün olabilecektir. Biyopsi yaparken dikkat edilmesi gereken bir husus da bülün sağlam olarak çıkarılması gerektiğidir. Çünkü *punch* biyopsi yaparken uygulanan döndürme kuvveti bül tavanının bül tabanından ayrılmasına sebep olabilmektedir (10,135).

İntraepidermal ayrışma; PV, PVeg ve PNP'ta hemen bazal keratinositlerin üzerinde yani suprabazaldır. Bazal keratinositler komşu keratinositlerden ayrılmış ancak bazal membran zonuna tutunmuş olarak kaldıklarından “mezar taşı sırası” diye tanımlanan bir dizilim gösterirler. Lezyonlarda erken dönemde akantoliz olmaksızın eozinofillerin eşlik ettiği (eozinofilik spongiyoz) veya eşlik etmediği intersellüler bir ödem gözlenebilmektedir. Ancak büllöz hastalıklar içerisinde eozinofilik spongiyoz varlığı pemfigustan daha çok akut kontakt dermatit, büllöz pemfigoid, herpes gestasyones, ilaç erüpsiyonları, spongiyotik böcek ısırığı reaksiyonu ve geçici akantolitik dermatozların erken dönem bulgusudur (10).

Erken dönemde PV ile benzer olan PVeg'in her iki tipinde de eozinofilik spongiyoz ve eozinofilik püstüllere (eozinofilik mikroapseler) bağlı olarak epidermis ve dermiste çok sayıda eozinofil bulunmaktadır. Hallopeau tipinde Neumann tipine göre bu eozinofilik mikroapseler daha fazladır. Her iki tipte de klinik tablo yerleştiğinde suprabazal ayrışmaya ilaveten verrüköz epidermal hiperplazi (psödoepitelyomatöz hiperplazi) gözlenmektedir. PVeg benzer şekilde psödoepitelyomatöz hiperplazi ve mikroapseler ile karakterize halojenoderma, kromoblastomikoz, granüloma inguinale, blastomikoz benzeri piyoderma, kondiloma lata ve amibik granülomdan immunofloresan incelemelerle ayırt edilmelidir.

PF ve PE'ta ise ayrışma stratum granülozum içerisinde veya stratum korneumun hemen altında yani subkornealdır. Stratum granülozum altındaki epidermis ise sağlamdır. Ayrışmanın genişlemesi stratum korneumun alttaki epidermisten ayrılmasına yol açarak stratum korneumun ve bülün tamamen kaybolmasına sebep olabilmektedir. PE'lu az sayıda hastada saptanan “*interface dermatiti*” (bazal membran zonunda kalınlaşma, vakuoler dejenerasyon ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu) PE'un lupus eritematozusan histopatolojik olarak ayrımını güçleştirmektedir. Eozinofilik spongiyoz ve diskeratotik granüler keratinositler ile az sayıda akantolitik hücrenin eşlik ettiği subkorneal ayrışma ise PF'ta gözlenebilecek diğer histopatolojik bulgular arasında yer almaktadır.

PH'in ise histopatolojik özellikleri çoğunlukla PF ile benzerlik göstermektedir. Histopatolojik bulgular lezyonun yaşına göre oldukça değişkendir. Bazı lezyonlarda eozinofilik spongiyoza eşlik eden akantoliz görülürken, bazılarında epidermise değişken sayıda nötrofil göçüne bağlı nötrofilik spongiyoz veya eozinofil ve nötrofil içeren subkorneal püstüller görülebilmektedir.

PNP'ta lezyonların çok polimorfik olmasına bağlı histopatolojik bulgular farklıdır ve PV, büllöz pemfigoid, eritema multiforme ve liken planus kombinasyonu şeklindedir. Suprabazal akantoliz, bazal hücrelerde apoptoz ile birliktelik göstren vakuoler “*interface dermatit*” ve likenoid infiltrasyon en belirgin histopatolojik bulgulardır. Ek olarak subepidermal bül görülebilmektedir.

IgA pemfigusunda ise intraepidermal vezikül veya püstül görünümü karakteristik histopatolojik bulgudur. Püstül içeriğinde baskın hücreler nötrofillerdir. Akantoliz görülebilir. IgA pemfigusunu intraepidermal püstülün seviyesine göre iki subtipte ayırmak mümkündür. Subkorneal püstüler dermatoz tipinde püstüller subkorneal yerleşimli iken, intraepidermal nötrofilik tipte suprabazal veya epidermin tümünde yerleşebilmektedir.

İlaç ile indüklenen pemfigusun erken dönemindeki lezyonlarda, histopatolojik bulgular non-spesifik olup parakeratoz, spongiyoz ve değişken hücrelerden oluşan dermal infiltrasyon gözlenebilmektedir. Lezyonlar eskidikçe PV veya PF'a benzer özellikler ortaya çıkmaktadır. Eozinofilik spongiyoz tabloya eşlik edebilmektedir. İdiopatik ve ilaca bağlı pemfigusu histopatolojik olarak ayırmak mümkün değildir (1,2,10).

Işık mikroskopik olarak intraepidermal ayrışma ve akantolitik hücrelerin varlığı pemfigus tanısını kesin olarak koydurmaz. Çünkü benzer bulgular Hailey-Hailey hastalığı, Darier hastalığı geçici akantolitik dermatoz (Grover hastalığı) ve impetigoda da gözlenmektedir. Bu aşamada immunopatolojik bulgular tanıyı doğrulama açısından büyük değere sahiptir (1).

3.10. İmmunfloresan incelemeler

İmmunfloresan inceleme *flourescein* ile işaretli antikorların dokudaki hedef antijene bağlanıp floresan mikroskopik olarak görünebilir hale gelmesine dayanan bir testtir. Pemfigus otoantikorları başka hastalıklarda saptanmadığı, yani pemfigusa özgü antikorlar oldukları için pemfigus tanısında altın standart, keratinosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorların gösterilmesidir. İmmunfloresan incelemeler pemfigus otoantikorlarının gösterilmesinde en pratik, ekonomik ve sensitif testler olduklarından günümüzde otoantikor testleri içerisinde en sık kullanılanlardır. Tek başına tanı koydurabileceği gibi klinik ve histopatolojik olarak konulmuş tanıyı değiştirebilmektedir. Başlıca serumdaki dolaşan otoantikorları göstermeye yönelik İİF test

ve dokuya fikse otoantikörleri göstermeye yönelik olarak DİF test şeklinde 2 yöntem uygulanmaktadır (1,3,12).

Deri veya mukoza biyopsileri kullanılarak yapılan DİF inceleme, otoimmün büllü hastalık düşünülen tüm hastalara uygulanmalıdır. Pemfigus tanısında DİF inceleme, İİF incelemeye göre daha güvenilir ve sensitif bir yöntemdir (1,2). DİF incelemenin pozitif prediktif değeri yani incelemenin pozitif olduğu kişilerin pemfigus olma olasılığı yaklaşık % 100 iken negatif prediktif değeri yani incelemenin negatif olduğu kişilerin pemfigus olmama olasılığı % 85-90'dır. Negatif prediktif değerinin daha düşük olmasının nedeni ise yoğun inflamasyonun veya bazal membranda hasarın olduğu alanlardan alınan biyopsilerde immunoreaktanların tüketilmesine bağlı yalancı negatifliktir (3). Perilezyonel alandan değil de lezyonlu bölgeden veya lezyonun uzak bir bölgesinden alınan biyopsilerde yalancı negatiflik daha fazla gözlenmektedir. Bu sebeple DİF inceleme için bülün veya eritemli lezyonun kenarındaki non-inflame ve sağlam görünümlü alandan biyopsi yapılmalıdır (10).

Son yıllarda bazı araştırmacılar biyopsi alınamayan hastalarda DİF inceleme yapılabilmesi için non-invazif yöntemler geliştirme arayışı içine girmişlerdir. Bu amaçla lezyona yakın alanlardan kıl çekilerek yapılan ve kılın dış kök kılıfındaki immunoreaktan birikimini değerlendiren DİF inceleme, sensitivitesi yüksek olan bir yöntemdir (166,167). *Tzanck* yayması kullanılarak yapılan DİF incelemenin ise pemfigus tanısı konulan hastalarda hastalığın başlangıç döneminde daha fazla oranda pozitif olduğu gösterilmiştir (168). Ancak bu yeni non-invazif DİF inceleme yöntemlerinin rutin tanı testleri arasına girebilmesi için daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

DİF inceleme, özellikle sadece oral mukozada lezyonu olan hastalarda histopatolojik incelemeden daha hassastır, İİF incelemeden daha önce pozitifleşir ve tanısal değeri İİF incelemeye göre daha yüksektir (10,169).

DİF inceleme yapılacak doku parçası *punch* biyopsi ile çıkarıldıktan sonra nemli ve taze olarak hızla dondurulmalıdır (170). Biyopsi materyali, içerisinde serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez bulunan petri kutusunda 24 saat bekletilebilir (171). Ancak daha uzun süre bekletilecek materyaller *Michel* solüsyonunda (tampon içerisinde amonyum sülfat) saklanmalıdır. *Michel* solüsyonu oda ısısında stabildir. Karbondioksidi absorbe etmemesi ve asitleşmemesi için solüsyonun içinde bulunduğu kabın kapağı sıkıca kapatılmalıdır. Materyaller *Michel* solüsyonu ile buzdolabında aylarca, oda ısısında ise en fazla 2 hafta süre ile saklanabilmektedir. *Michel*

solüsyonu içerisinde bekletilen dokular, kesit alınmadan önce amonyum sülfat ile yıkanmalıdır. Kesit işleminden önce dokular dondurulmalıdır. Daha sonra dondurulan dokular 4-6 µm kalınlığında kesilmelidir. Kesitler floresein izotiyosiyanat (FITC) ile işaretlenmiş anti-human antikorlar (IgG, IgM, IgA, fibrinojen ve C3) ile inkübe edilmelidir. Dokuya fikse antikorlar kesitte mevcut ise işaretlenmiş anti-human antikorlara bağlanırlar. Floresan mikroskobu ile inceleme yapıldığında hasta otoantikorlarının bağlandığı FITC ile işaretlenmiş anti-human antikorlar elma yeşili floresan verirler. DİF incelemede; depolanmanın nerede olduğu, depolanmış immunoreaktanın tipi, miktarı ve boyanma paterni değerlendirilmektedir (170). Tüm epidermis boyunca (*full thickness*) intersellüler aralıkta kesintisiz “dantela benzeri” veya “tavuk kümesi teli” görünümündeki immunoreaktan depolanması pemfigus açısından patognomonik bulgudur. Bu spesifik boyanma paterni tüm pemfiguslu hastalarda aynıdır (1,170). Depolanmanın yoğunluğu, PV’de biraz daha suprabazal alanlarda, PF’da ise daha çok subkorneal alanlarda olma eğilimi gösterse de DİF bulguları ile varyant ayırımı yapmak güvenilir değildir. Pemfiguslu hastaların tamamına yakınında depolanmış immunoreaktan IgG’dir. IgG depolanmasına sıklıkla C3 depolanması eşlik etmekle birlikte az sayıda olguda IgM ve/veya IgA’da depolanabilmektedir (3). IgG ile depolanma neredeyse aktif hastalığı olan pemfigusluların % 100’ünde görülmektedir (3,12). IgG birikimi hem etkilenmiş, hem sağlam görümlü alanlarda olurken, C3 birikimi sadece akantolitik alanlarda gözlenir. Bu sebeple C3 birikiminin aktivasyon göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

IgA pemfigusunda intersellüler aralıkta depolanmış antikor IgA olup hastaların hepsinde DİF pozitifdir. PNP’da ise intersellüler aralık depolanması zayıf olabilmekte veya non-spesifik diffüz boyanma paterni gözlemlenebilmektedir. PE ve PNP’da intersellüler aralıktaki spesifik depolanmaya bazal membran zonunda immunoreaktan depolanması eşlik edebilmektedir. IgG ve/veya C3 şeklinde olabilen bu immunoreaktan depolanması PE’da devamlılık (bant paterni), PNP’da ise lineer boyanma paterni gösterebilmektedir. PE’da görülebilen bu bazal membrandaki immunoreaktan birikimi, lupus eritematozuslu hastaların lezyonlu ve/veya lezyonsuz derisindeki lupus bant testi pozitifliğine benzerdir (3).

PH’te immunoreaktan depolanması hastaların çoğunluğunda PF’a benzer şekilde subkorneal yerleşirken geri kalanında ise suprabazal yerleşmektedir. Hedef antijenler bu immunopatolojik bulgulara paralel olarak hastaların çoğunda Dsg1, az bir kısmında ise Dsg3 olarak belirlenmiştir (16).

İİF inceleme ise hasta serumları kullanılarak yapılmaktadır. İdeal olanı serum örneklerinin birkaç saat içerisinde kullanılmasıdır. Hasta kanı antikoagülan içermeyen bir tüpe alınmalı ve santrifuj edilerek serumu ayrılmalıdır. Bu serumdan 1/10'dan başlayarak seri dilüsyonlar hazırlanmaktadır. Substrat olarak kullanılacak dondurulmuş dokudan yapılan 4-6 µm kalınlığındaki kesitler oda ısısında, daha önceden hazırlanan seri dilüsyonlar ile 30 dakika inkübe edilmektedir. Daha sonraki aşamada FITC ile işaretlenmiş anti-human immunglobülinler (IgG ve/veya IgA) ile yıkanan kesitler floresan mikroskopta incelenmektedir. DİF incelemeye benzer şekilde değerlendirme; dolaşan antikorların sınıfına, bağlanma yerine, boyanma paternine göre yapılmaktadır (3,170).

İİF tetkiki şüpheli tanıları doğrulamak amacıyla kullanılabileceği gibi, pemfigus grubu hastalıkları diğer büllü hastalıklardan ayırmak amacıyla da kullanılmaktadır. Ayrıca serumdaki otoantikorların titrasyonunu semikantitatif olarak belirleyebildiği için ve bu titrasyonun hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebilmesi nedeniyle hastalığın monitörizasyonunda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Ancak hastalığın şiddetini yansıtmaması bakımından güvenilir değildir. Kullanılan substrata bağlı değişkenlik göstermekle beraber İİF incelemede, hastaların yaklaşık %80'inde pozitiflik saptanmaktadır. Bu oran IgA pemfiguslu hastalarda yaklaşık %50 civarındadır. Substrat olarak maymun özofagusu, kobay (sıçan) özofagusu, sıçan mesanesi ve insan derisi kullanılmaktadır. PF'da kobay özofagusu, PV'de maymun özofagusu, PNP'de ise sıçan mesanesi kullanılarak testin sensitivitesi artırılabilir. Eğer maymun ve kobay özofagusu ya da insan derisi ve maymun özofagusu birlikte kullanılırsa sensitivite %100'ü bulmaktadır. İİF incelemede; ABO kan grubu antijenleri ile, yanıklarda, alerjik ilaç erüpsiyonlarında, fungal enfeksiyonlarda, deri grefti söz konusu olduğunda, büllöz ve sikatrisyel pemfigoidde, toksik epidermal nekrolizde, sistemik lupus eritematozusta ve myastenia graviste düşük titrasyonlarda yalancı pozitiflik görülebilmektedir (1,2,16,170).

Yapılan araştırmalarda klinik remisyonundaki hastalarda DİF inceleme, İİF incelemeye göre daha fazla pozitif saptanmıştır. Bu sebeple pemfigusun immunolojik aktivitesini belirlemede DİF incelemenin, İİF incelemeye göre daha değerli olduğu düşünülmektedir. PV'li hastalarda klinik remisyon sağlandıktan 6-12 ay sonra yapılan DİF incelemede negatiflik saptanmasının immunolojik remisyonun göstergesi olduğu belirtilmektedir (172).

3.11. Western immunoblot ve immunopresipitasyon incelemeleri

Otoimmün büllü hastalıklarda, hedef antijenlerin molekül ağırlığının saptanmasına yönelik testlerdir. Her iki yöntemde de antijen depoları poliakrilamid jel elektroforezi yardımı ile molekül ağırlıklarına göre ayrılarak hedef antijenler belirlenmektedir. İki yöntem arasındaki temel fark ise İP incelemede elektroforez işleminden önce hasta serumunun antijen depoları ile inkübe edilmesidir. Bu sayede İB incelemede blotlama esnasında proteinlerdeki epitopların tahrip olup ortadan kalktığı durumlarda saptanamayan antijen ve antikörler, İP inceleme ile gösterilebilmektedir (173).

Pemfigus otoantikörlerinin epitopları şekilsel olarak hassas oldukları için İB işlemleri sırasında tahrip olabilmektedir. Bu sebeple İB incelemenin tanı değeri pemfigus için düşüktür (174). İİF incelemenin, İB incelemeye göre özellikle PF tanısı için daha sensitif bir yöntem olduğu bildirilmiştir (175,176). İP inceleme pemfigus antikörlerinden özellikle PNP'daki antikörlerin (plakinler) saptanmasında tercih edilen bir yöntemdir (3).

3.12. *Enzyme-linked immunosorbent assay*

Antijen antikör kompleksine enzim ile işaretli anti-immunglobülin bağlanması ve enzimin etkilediği kromojen substratın eklenmesi ile renk oluşumuna ve böylece spesifik antikörlerin gösterilmesine dayanan bir testtir (105). Pemfiguslu hastaların serumlarındaki Dsg1 ve Dsg3'e karşı oluşan spesifik otoantikörler, ELİSA yöntemi ile semi-kantitatif olarak saptanabilmektedir. İİF incelemede ise spesifik olarak bu ayırım yapılamamaktadır. Amagai ve arkadaşları tarafından Dsg1 ELİSA'nın spesifitesi %96.1, sensitivitesi %86.3, Dsg3 ELİSA'nın spesifitesi %100, sensitivitesi %70.6 bulunmuştur. Hastalarda Dsg1 ve Dsg3 birlikte değerlendirildiğinde testin spesifitesi %96.1, sensitivitesi %100 bulunmuştur. Aynı çalışmada İİF testinde spesifite %85.5, sensitivite ise %96.1 olarak bulunmuştur. ELİSA yöntemi klasik serolojik test olan İİF incelemeden daha sensitif ve spesifik bir testtir. (2,18,19).

3.13. Ayırıcı Tanı

Pemfigus grubu hastalıkların, hem kendi alt grupları ile, hem de diğer immunobüllü hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Pemfigus ailesinin en sık görülen tipi olan PV, öncelikle diğer pemfigus tiplerinden ve büllöz pemfigoidden, ayrıca lineer İgA dermatozu, Hailey-Hailey Hastalığı ve oral mukozada ülserlerle seyreden erozif liken planus, sikatrisyel pemfigoid, lupus eritematozus, eritema multiforme, sistemik vaskülit, el-ayak-ağız hastalığı, Behçet hastalığı, nekrotizan gingivostomatit, rekürren aftöz stomatit, akut herpetik stomatit gibi pek çok dermatozdan ayrılmalıdır. PF'un deri lezyonları ise diskoid lupus eritematozus ve seboreik dermatitle karışabilmektedir. PNP'un başlıca ayırıcı tanısı eritema multiforme ile yapılmalıdır. PE, klinik olarak sistemik lupus eritematozusla karışabilmektedir. PVeg'in lezyonları ise iyododerma ve anogenital bölge yerleşimli olgularda kondiloma lata, kondiloma aküminata, granüloma inguinale ile ayırıcı tanıya girmektedir. IgA pemfigusu, subkorneal püstüler dermatoz, dermatitis herpetiformis ve lineer IgA büllü dermatozundan, PH ise dermatitis herpetiformis, lineer IgA dermatozu ve büllöz pemfigoidden ayırt edilmelidir. Klinikleri örtüşebilen bu hastalıkların ayırıcı tanısında ana belirleyici histopatolojik inceleme ve immunfloresan tetkiklerdir (1,16).

3.14. Tedavi

Pemfiguslu hastalarda serumda dolaşan ve dokuya fıkse otoantikorların azaltılması veya elimine edilmesi ile klinik düzelme ortaya çıkmaktadır. Yani otoantikor üretiminin ve inflamatuvar yanıtın azaltılması hastalığın remisyona girmesini sağlamaktadır. Tedavide amaç otoimmunitiyi baskılayan ve en az yan etkiyi ortaya çıkaran minimum ilaç dozu ile remisyonu sağlamak, remisyonu sürdürmek ve tedavinin sonunda kür elde etmektir.

Pemfigusun tedavisi diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kortikosteroid merkezlidir. Kortikosteroidler artmış kapiler permeabiliteyi düzelterek, polimorfonükleer lökositleri süprese ederek inflamasyonu azaltır; lizozomal membranları stabilize eder, lenfositleri ve antikor yapımını baskılar. Kortikosteroid tedavisinin başarısı yeterli dozda başlanmasına ve uygun dozlarda yeterli sürede verilmesine dayanmaktadır. Topikal ve sistemik yollarla uygulanabilmekle birlikte sıklıkla oral yolla kullanılan prednison tercih edilmektedir. Tedavi

dozunun ayarlanmasında hastalığın klinik şiddeti birinci derecede göz önünde bulundurulmakla beraber hastanın yaşı, pemfigus alt grubu ve hastalığın progresyon hızı da yardımcı olmaktadır. Geçmişte bazen günlük 200 mg'a kadar varan yüksek dozlarda kortikosteroid tedavisi uygulanırdı. Ancak bu uygulamaların kortikosteroidlere bağlı ciddi komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Günümüzde ise çoğunlukla günlük 1.0-2.0 mg/kg kortikosteroid dozu hastalığı kontrol altına almak için yeterli olmaktadır. Klinik şiddetin hafif olduğu olgularda ise daha düşük dozlarda oral kortikosteroid tedavisi hatta topikal veya intralezyonel kortikosteroid tedavisi bile yeterli olabilmektedir.

Pemfiguslu hastalarda ölüm, kortikosteroid tedavisinden önce hastalığın kendisine bağlı iken kortikosteroid tedavisinden sonra kortikosteroidlerin yan etkilerine bağlı olarak meydana gelmektedir. Bu sebeple hastaların kortikosteroid ihtiyaçlarını, dolayısı ile yan etki riskini azaltmak amacı ile kortikosteroidlere ek olarak adjuvan tedaviler de verilmektedir. Ancak hastalığın nadir görülmesi, şiddetinin ve tedaviye yanıtının değişken olması, randomize, kontrollü çalışma sayısının sınırlı olması nedeniyle bu adjuvan tedavilerin etkinliklerini değerlendirmek güçtür. Adjuvan tedaviler immünsüpresif ve anti-inflamatuar ilaçlar ile alternatif tedavi yöntemlerini içermektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Pemfigus tedavisi

Kortikosteroidler	- o Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler - o Oral kortikosteroidler - o Pulse intravenöz kortikosteroid
Adjuvan tedaviler	1. İmmünsüpresif ilaçlar - o Azatiopirin - o Siklofosfamid - o Siklosporin - o Mikofenolat mofetil - o Klorambusil - o Metotreksat
	2. Anti-inflamatuvar ilaçlar - o Altın - o Dapson - o Nikotinamid - o Tetrasiklin
	3. İmmünomodülatörler - o Plazmaferezi - o İmmunadsorpsiyon - o Ekstrakorporal fotoferez - o İntravenöz immunglobulin (İVİG)
	4. Biyolojik ajanlar o Rituksimab

Pemfigusta standart bir tedavi protokolü olmamakla birlikte tedavi rejimi sıklıkla kortikosteroid ve adjuvan tedavinin kombinasyonundan oluşmaktadır. Hastalığı kontrol altına alabiliyorsa tek başına kortikosteroid kullanımı yeterli olmaktadır. Ancak kortikosteroid kullanımında kontrendikasyon varsa, kortikosteroidlere bağlı ciddi komplikasyonlar ortaya çıkarsa ya da steroid dozunun kademeli olarak azaltılamadığı durumlarda adjuvan tedavilerin kullanılması önerilmektedir. Genellikle adjuvan ilaçların etkilerinin ortaya çıkma süresi kortikosteroidlere göre oldukça geçtir, bu yüzden çok nadiren PV tedavisinde adjuvan tedaviler tek başlarına kullanılmaktadır (1,2,12).

Adjuvan tedavi olarak sıklıkla immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. Bir purin antagonisti olan azatiopirin ve alkilleyici ajan olan siklofosfamid en sık tercih edilenlerdir. Pemfigus için en etkili immünsüpresif ilaç siklofosfamid olmasına rağmen, kemik iliği süpresyonu, hemorajik sistit, infertilite ve malinite gelişimi gibi yan etkilere sebep olabileceğinden azatiopirin, siklofosfamide göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Azatiopirinin ise toksik etkileri daha az ve monitörizasyonu daha kolaydır. Ancak tiopurinmetil transferaz enzimi ile metabolize olduğundan enzim eksikliği olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (1,2,177). Purin sentezi inhibisyonu yapan mikofenolat mofetil daha az yan etkiye sahip olması, dolayısıyla daha güvenilir bir immunsüpresif ilaç olması sebebi ile pemfigus tedavisinde son yıllarda öne çıkmaktadır. Ciddi hepatotoksik ve nefrotoksik etkisi olmadığından azatiopirini yan etkileri nedeniyle kullanamayan hastalarda mikofenolat mofetil kullanımı önerilmektedir. Etkinliğinin geç ortaya çıkması (2-3 ay) ve maliyetinin yüksek olması ise bu ilacın dezavantajlarıdır (178).

Yüksek doz kortikosteroid ve klasik adjuvan tedavilere dirençli olgularda hızlı hastalık kontrolü ve nükslerin önlenmesinde etkili ve güvenli tedavi seçenekleri olarak plazmaferez ve İVİG gibi alternatif tedaviler öne çıkmaktadır. Plazmaferez, İVİG ve immunadsorpsiyon ile dolaşan otoantikörler serumdan uzaklaştırılmakta, ekstrakorporal fotoferezle ise periferik lökositler inaktive edilmektedir (1,2). Humanize monoklonal antikör olan rituksimab, B-lenfosit yüzeyindeki CD20 antijenini bağlayarak dolaşımdaki B-lenfosit miktarını azaltmakta ve B-hücrelerinin antikör üreten plazma hücrelerine dönüşümünü engellemektedir (179).

Mümkün olan en az toksik etki ile hastalığın başarılı bir şekilde kontrol altına alınabilmesi için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte ise antijene spesifik immunoterapi ile hastalığın şifası mümkün olabilecektir (2).

3.15. Prognoz

Kortikosteroid tedavisinden önce pemfigus lezyonları ortaya çıktıktan sonraki bir yıl içerisinde hastaların büyük çoğunluğu kaybedilmekteydi. Kortikosteroidlerin sistemik uygulanması ile beraber adjuvan tedavi olarak immunsüpresif ilaçların kullanılması pemfiguslu hastaların prognozunu dramatik olarak düzeltmiştir. Günümüzde mortalite oranı %10 ile %5'lere kadar düşmüştür (21). Eskiden enfeksiyon, protein kaybı ve elektrolitlerdeki dengesizlik nedeniyle ölüm görülürken; günümüzde tedaviye bağlı başta enfeksiyon olmak üzere, diabet, osteoporoz, katarakt, hipertansiyon en önemli mortalite ve morbidite nedenleridir.

PV'in seyri lezyonların vücuttaki yaygınlığına, tanı konuluncaya kadar geçen süreye, uygun tedavi uygulanıp uygulanmamasına ve hasta yaşına göre değişmektedir. İleri yaş, yaygın lezyonlar ve yüksek doz kortikosteroide ihtiyaç duyulması kötü prognostik kriterlerdir. Neuman

tipi PVeg'in seyri PV'se benzemektedir. Hallopeau tipi ise iyi prognoza sahiptir. PF'da ise prognoz diğer alt gruplara göre daha iyidir. Olguların çoğu düşük veya orta doz sistemik kortikosteroid tedavisine hatta topikal kortikosteroidlere yanıt vermektedir (1,2). PNP'un prognozu ise altta yatan neoplazi tipine ve tedaviye yanıtı göre değişmektedir. Ancak PNP'da tedavilerin prognozu nasıl etkelediğini belirlemek, % 90'a varan mortalite oranı nedeniyle mümkün değildir. Hastalar, genellikle hastalık tanısı konulduktan birkaç ay içinde sekonder enfeksiyon veya solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmektedir (180,181).

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1976-2008 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Büllü hastalıklar polikliniğine başvurmuş, sistematik bir şekilde takip edilen veya takipsiz olan otoimmün büllü hastalık tanısı almış 579 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi.

Büllü hastalıklar polikliniği takip dosyalarında: anamnez, genel fizik muayene, dermatolojik muayene, *Tzanck* yayması, histopatolojik, DİF ve İİF inceleme bulguları, hastaların tedavi ve takip bilgileri ile gerekli durumlarda yapılan serolojik testlerin ve ek incelemelerin sonuçları yer almaktaydı. Hastalara ait veriler bu dosyalar taranarak elde edildi. Otoimmün büllü hastalık tanısı almış 579 hastadan pemfigus tanısı konulmuş toplam 397 hasta çalışmaya dahil edildi. Ancak bunlardan 11'inin dosya bilgileri eksik veya yetersiz olduğu için toplam 386 pemfigus hastası ana çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışma amacına yönelik, bu hastaların tümünün dosya verileri retrospektif olarak detaylı şekilde değerlendirilerek analiz edildi. Analiz edilen veriler; “dosya numarası, hastanın adı ve soyadı, cinsiyeti, tanı yaşı, tanının hangi pemfigus alt grubu ile uyumlu olduğu, mukoza tutulumunun olup olmadığı, deri tutulumunun olup olmadığı, lezyonların yerleşim yeri, klinik tutulumun tipi, yapılmışsa *Tzanck* yaymasının, histopatolojik incelemenin, DİF incelemenin ve İİF incelemenin, sıçan mesane epitelinde İİF incelemenin sonucu, Dsg1'in, Dsg3'ün saptanıp saptanmadığı ve malinitenin eşlik edip etmediği” ana başlıklarını kapsıyordu.

Pemfigus tanısı, hastaların 381'inde klinik, histopatolojik ve/veya immunopatolojik bulgular ile; çeşitli sebeplerden dolayı histopatolojik ve immunopatolojik inceleme yapılamayan 1 hastada ise klinik ve serolojik (Dsg 1 pozitif) bulgular ile konulmuştu. Eski yıllara ait 4 hastada ise klinik tanı için yeterli görülmüştü.

Analiz edilen verilerden, etkilenen vücut bölgeleri ilk olarak mukoza tutulumunun ve deri tutulumunun olup olmaması açısından değerlendirildi. Daha sonra deri tutulumu olan hastalarda deri lezyonlarının yerleşimi; saçlı deri, yüz, boyun, gövde ve ekstremiteler olmak üzere toplam beş farklı anatomik bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerin tutulup tutulmadığı tek tek kaydedildi. Mukoza tutulumu olan hastalarda ise mukoza lezyonlarının yerleşimi; oral, oküler, genital ve anorektal mukoza olmak üzere dört farklı anatomik bölgeye ayrılarak hastalarda tutulum olup olmadığı kaydedildi.

Klinik tutulum tipi “mukozal tip pemfigus ve kutanöz tip pemfigus” olarak 2 grupta değerlendirildi. Bunlar;

1-“Mukozal tip pemfigus” grubu: sadece oral mukoza veya oral mukoza ve deri lezyonları olan hastalar

2-“Kutanöz tip pemfigus” grubu: sadece deri lezyonları olan hastalardan oluşmaktaydı.

Deri biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik inceleme bulguları ise; “subkorneal ayrışma, suprabazal ayrışma, intraepidermal ayrışma, suprabazal ayrışma ile *interface dermatit* birlikteliği ve non-spesifik bulgular” şeklinde 5 grupta değerlendirildi.

DİF inceleme yapılan hastaların bulguları, tüm immunoreaktanlar için DİF boyanma paternleri açısından değerlendirilerek gruplandırıldı. Bunlar;

1-IgG için DİF boyanma paternleri:

- İntersellüler birikim
- İntersellüler birikim ve bazal membranda bant veya lineer birikim
- Birikim saptanmadı

2-C3 için DİF boyanma paternleri:

- İntersellüler birikim
- Epidermiste veya bazal membranda granüler birikim
- Bazal membranda lineer birikim
- Bazal membranda bant
- İntersellüler ve epidermiste veya bazal membranda granüler birikim
- İntersellüler ve perivasküler birikim
- İntersellüler ve bazal membranda lineer birikim
- İntersellüler ve bazal membranda bant
- Birikim saptanmadı

3-IgM için DİF boyanma paternleri:

- İntersellüler birikim
- Perivasküler birikim
- Bazal membranda lineer birikim
- Bazal membranda veya dermoepidermal bölgede fibriler bant veya granüler birikim
- Sitoid cisim

- Papiller dermiste granüler birikim
- İntersellüler ve bazal membranda lineer birikim
- Birikim saptanmadı

4-IgA için DİF boyanma paternleri:

- İntersellüler birikim
- Bazal membranda bant
- Birikim saptanmadı

5-Fibrinojen için DİF boyanma paternleri:

- Perivasküler birikim
- Bazal membranda bant veya lineer birikim
- Birikim saptanmadı

Perivasküler birikim, C3 ile bazal membranda bant veya lineer birikim, IgG ile bazal membranda bant veya lineer birikim, IgA ile intersellüler birikim; spesifik DİF bulguları olarak belirlendi.

Bulgular, genel demografik özellikler, pemfigus lezyonlarının deri ve mukozalardaki dağılımının değerlendirilmesi, pemfigus alt grupları arasında deri ve mukoza tutulum sıklığının değerlendirilmesi, olgulardaki klinik tutulum tiplerinin sıklığı, klinik tutulum tipleri ile pemfigus alt grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, olguların sitolojik, histopatolojik ve immunopatolojik bulgular açısından değerlendirilmesi, pemfigus tanısında kullanılan sitolojik, histopatolojik ve immunopatolojik tetkiklerin karşılaştırılması, klinik tutulum tipleri ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, klinik tutulum tipleri ile DİF inceleme bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, olgulardaki spesifik DİF bulguları ile etkilenen vücut bölgeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, olguların serolojik bulgular açısından değerlendirilmesi ve olgularda pemfigus ile malinite ilişkisinin değerlendirilmesi ana başlıkları altında sınıflandırıldı.

Dosya taraması ile toplanan tüm veriler *Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) for Windows XP Release 11,5 version* istatistik programından yararlanılarak değerlendirildi. Karşılaştırmalarda kappa uyum katsayısı, Ki-kare (χ^2) testi veya Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanılırken altın standart teste göre 2x2 tablolarda ise sensitivite hesaplandı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Elde edilen veriler literatür verileri ışığında tartışıldı.

5. BULGULAR

Genel Demografik Özellikler

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Büllü hastalıklar polikliniğine 1976-2008 yılları arasında başvurmuş, sistematik bir şekilde takip edilen veya takipsiz olan otoimmün büllü hastalık tanısı konulan toplam 579 hastanın 397'si pemfigus tanısı almıştı. Tüm otoimmün büllü hastalıklar içinde pemfigus oranı %68.6 olarak belirlendi. Ancak pemfigus tanısı konulan 397 hastadan 11'inin dosya bilgileri eksik veya yetersiz olduğu için bu aşamadan sonra yapılan istatistiksel değerlendirmeler 386 hasta üzerinden yapıldı.

Pemfiguslu toplam 386 hastadan 329'una (%85.2) PV, 11'ine (%2.8) PVeg, 18'ine (%4.7) PF, 22'sine (%5.7) PE, 2'sine (%0.5) IgA pemfigusu, 3'üne (%0.8) PNP ve 1'ine (%0.3) ilaç ile indüklenen pemfigus tanısı konulmuştu. Pemfigus alt gruplarının görülme sıklığı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Pemfigus alt gruplarının görülme sıklığı

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Pemfigus vulgaris	329	85.2
Pemfigus vejetans	11	2.8
Pemfigus foliaceus	18	4.7
Pemfigus eritematozus	22	5.7
IgA pemfigusu	2	0.5
PNP	3	0.8
İlaç ile indüklenen pemfigus	1	0.3
Total	386	100.0

Pemfiguslu hastaların tanı yaşı 8 ile 85 arasında değişiyordu, ortalama tanı yaşı ise $44,77 \pm 15,225$ olarak belirlendi.

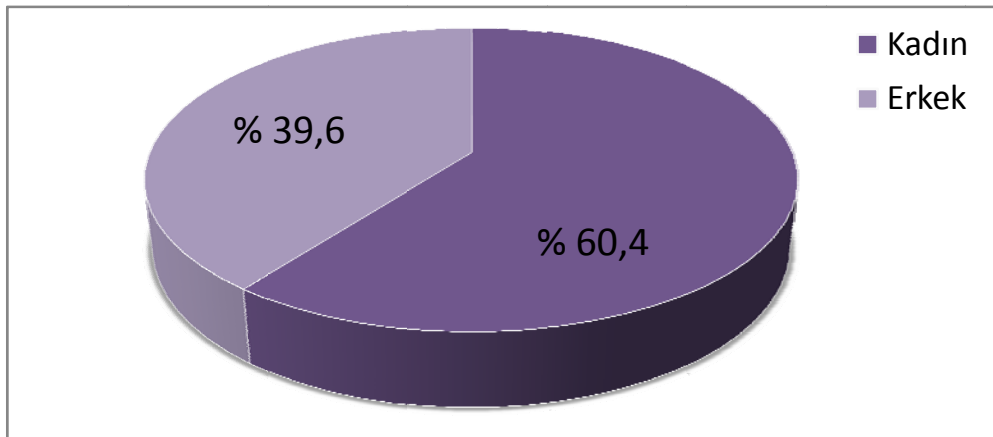
Pemfigus alt gruplarının tanı yaşı hesaplanırken ilaç ile indüklenen pemfigus tanısı alan sadece 1 hasta olduğu için, bu verilerle doğru yorum yapılmasının mümkün olmayacağı görüşü ile bu alt grup istatistiksel değerlendirmeye katılmadı. Pemfigus alt gruplarının tanı yaşı Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Pemfigus alt gruplarının tanı yaşı

	Hasta sayısı	Maximum tanı yaşı	Minimum tanı yaşı	Ortalama tanı yaşı	Standart deviasyon
PV	329	85	8	44.96	15.307
PVeg	11	50	23	38.82	8.965
PF	18	75	20	47.78	16.900
PE	22	78	17	43.86	15.734
IgA Pemfigusu	2	59	50	54.50	6.364
PNP	3	38	32	34.67	3.055

Pemfiguslu 386 hastanın, 153’ü (%39.6) erkek, 233’ü (%60.4) kadın olup erkek:kadın oranı 1:1.5 bulunmuştur (Şekil 3). Pemfiguslu hastaların cinsiyete göre dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($\chi^2=16.58$ $p=0.0001$). Buna göre pemfigus erkeklere oranla kadınları daha fazla etkilemekteydi.

Şekil 3. Pemfiguslu hastaların cinsiyete göre dağılımı



Cinsiyete göre pemfigus alt gruplarının dağılımları (Tablo 8) değerlendirilirken IgA pemfiguslu (n=2), PNP'li (n=3) ve ilaç ile indüklenen pemfiguslu (n=1) hasta sayısı az olduğu için, doğru yorum yapılmasının mümkün olmayacağı görüşü ile bu alt gruplar istatistiksel değerlendirmeye katılmadı. Cinsiyete göre pemfigus alt gruplarının dağılımları değerlendirildiğinde PVeg için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken (p=0.007) diğer alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Buna göre PVeg kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha sık görülmekteydi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PV kadınları, PF ve PE ise erkekleri biraz daha fazla etkilemekteydi.

Tablo 8. Cinsiyete göre pemfigus alt gruplarının dağılımları

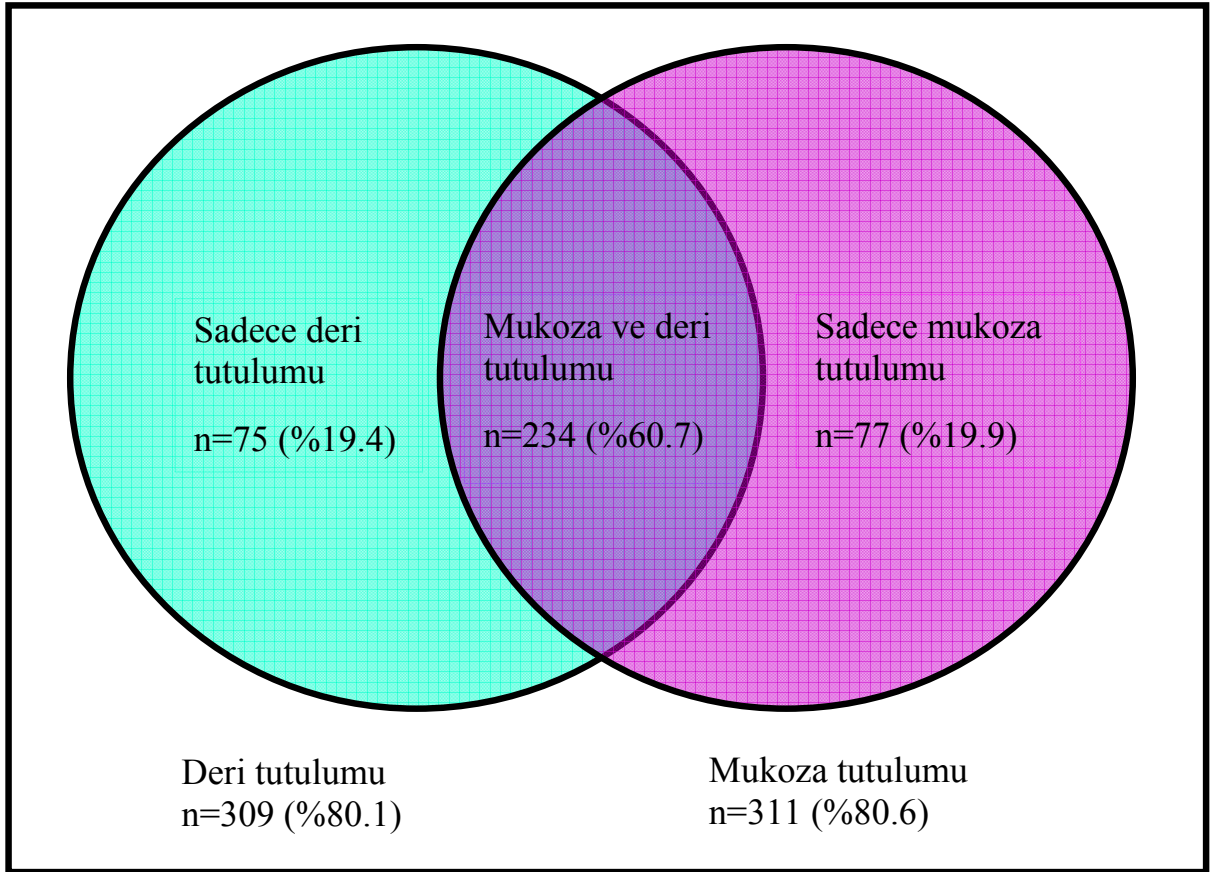
		Cinsiyet		Total	χ^2	p
		Kadın	Erkek			
PV	Hasta sayısı	202	127	329	0.78	0.377
	Yüzde (%)	87.83	84.67	86.58		
PVeg	Hasta sayısı	11	0	11	7.38	0.007
	Yüzde (%)	4.78	0.00	2.89	0.004*	
PF	Hasta sayısı	7	11	18	3.70	0.054
	Yüzde (%)	3.04	7.33	4.74		
PE	Hasta sayısı	10	12	22	2.22	0.136
	Yüzde (%)	4.35	8.00	5.79		
Total	Hasta sayısı	230	150	380		
	Yüzde (%)	100	100	100		

* Fisher kesin Ki-kare testi ile hesaplandı

Pemfigus Lezyonlarının Deri ve Mukozalardaki Dağılımının Değerlendirilmesi

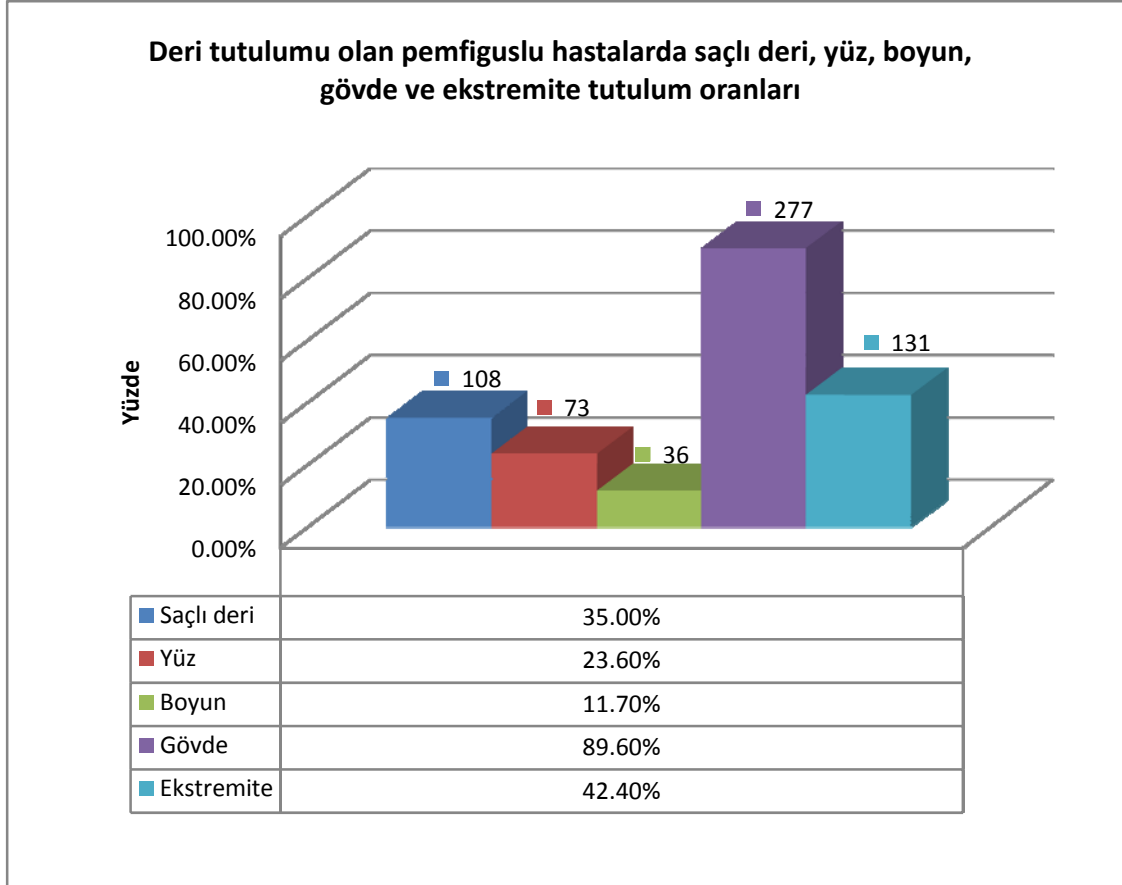
Pemfigus lezyonları, hastaların (n=386) 311'inde (%80.6) mukozalarda, 309'unda (%80.1) deride yerleşim gösteriyordu. 77 hastada (%19.9) sadece mukoza tutulumu, 75 hastada (%19.4) sadece deri tutulumu ve 234 hastada (%60.7) hem mukoza hem de deri tutulumu saptandı (Şekil 4).

Şekil 4. Pemfiguslu hastalarda klinik tutulum oranı



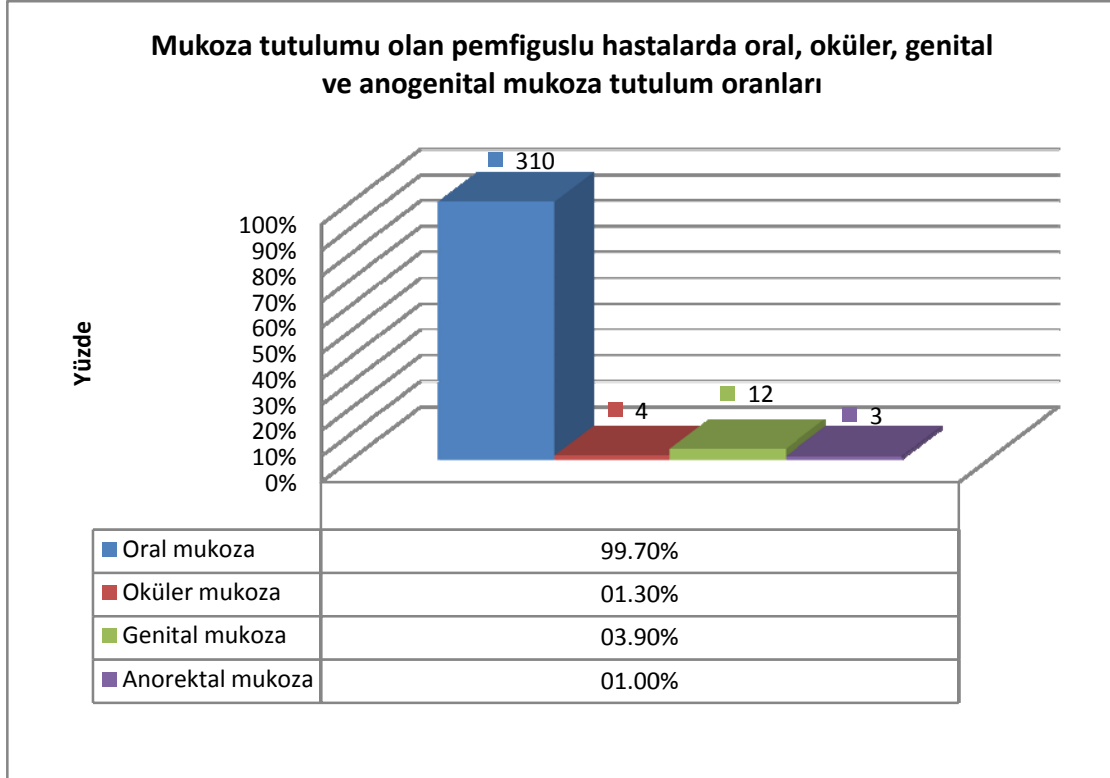
Pemfigus lezyonlarının deride yerleştiği 309 hastanın 108'inde (%35) saçlı deri, 73'ünde (%23.6) yüz, 36'sında (%11.7) boyun, 277'sinde (%89.6) gövde ve 131'inde (% 42.4) ekstremitelerde tutulumu saptanmıştı (Şekil 5).

Şekil 5. Pemfiguslu hastalarda deri tutulumunun etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı



Pemfigus lezyonlarının mukozalarda yerleştiği toplam 311 hastanın 310'unda (%99.7) oral mukoza, 4'ünde (%1.3) oküler mukoza, 12'sinde (%3.9) genital mukoza, 3'ünde (%1) anorektal mukoza tutulumu saptanmıştı (Şekil 6).

Şekil 6. Pemfiguslu hastalarda mukoza tutulumunun etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı



Pemfigus Alt Grupları Arasında Deri ve Mukoza Tutulum Sıklığının Değerlendirilmesi

PV'li hastaların 292'sinde (%88.8) mukoza tutulumu (oral, oküler, genital, anorektal mukoza) 254'ünde (%77.4) deri tutulumu, PVeg'lı hastaların 10'unda (%90.9) mukoza tutulumu (oral, genital ve anorektal mukoza), 11'inde (%100) deri tutulumu, PF'lu hastaların 1'inde (%5.6) mukoza tutulumu (oküler mukoza), 18'inde (%100) deri tutulumu, PE'lu hastaların 2'sinde (%9.1) mukoza tutulumu (oral mukoza), 22'sinde (%100) deri tutulumu, IgA pemfiguslu hastaların 2'sinde (%100) mukoza tutulumu (oral mukoza), 1'inde (%50) deri tutulumu, PNP'li

hastaların 3'ünde (%100) mukoza tutulumu (oral, oküler ve genital mukoza), 2'sinde (%66.7) deri tutulumu ve ilaç ile indüklenen pemfiguslu 1 hastada mukoza (oral mukoza) ve deri tutulumu saptandı.

Pemfigus alt grupları arasında deri ve mukoza tutulumunun sıklığı değerlendirilirken PNP'li (n=3), IgA pemfiguslu (n=2) ve ilaç ile indüklenen pemfiguslu (n=1) hasta sayısı az olduğu için, doğru yorum yapılmasının mümkün olmayacağı görüşü ile bu alt gruplar istatistiksel değerlendirmeye katılmadı. Pemfigus alt gruplarında deri tutulumunun sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Buna göre PF ve PE'de deri tutulumu PV ve PVeg'e göre beklendiği üzere daha fazla görülmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Pemfigus alt grupları arasında deri tutulumunun sıklığı

		Deri tutulumu		Total	χ^2	p
		Var	Yok			
PV	Hasta sayısı	254	75	329	14.48	<0.001
	Yüzde (%)	83.28	100.00	86.58	<0.001*	
PVeg	Hasta sayısı	11	0	11	2.78	0.095
	Yüzde (%)	3.61	0.00	2.89	0.131*	
PF	Hasta sayısı	18	0	18	4.64	0.031
	Yüzde (%)	5.90	0.00	4.74	0.030*	
PE	Hasta sayısı	22	0	22	5.74	0.017
	Yüzde (%)	7.21	0.00	5.79	0.011*	
Total	Hasta sayısı	305	75	380		
	Yüzde (%)	100	100	100		

*Fisher kesin Ki-kare testi ile hesaplandı

Pemfigus alt gruplarında mukoza tutulumunun sıklığı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Mukoza tutulumu diğer alt gruplara oranla beklendiği üzere PV’de daha fazla görülmekteydi ($p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Pemfigus alt grupları arasında mukoza tutulumunun sıklığı

		Mukoza tutulumu		Total	χ^2	p
		Var	Yok			
PV	Hasta sayısı	292	37	329	111.55	<0.001
	Yüzde (%)	95.74	49.33	86.58		
PVeg	Hasta sayısı	10	1	11	0.81	0.368
	Yüzde (%)	3.28	1.33	2.89	0.700*	
PF	Hasta sayısı	1	17	18	66.57	<0.001
	Yüzde (%)	0.33	22.67	4.74	<0.001*	
PE	Hasta sayısı	2	20	22	74.67	<0.001
	Yüzde (%)	0.66	26.67	5.79	<0.001*	
Total	Hasta sayısı	305	75	380		
	Yüzde (%)	100	100	100		

*Fisher kesin Ki-kare testi ile hesaplandı

PV’li hastalarda (n=329) lezyonlar, hastaların 75’inde (%22.8) sadece mukozalarda, 37’sinde (%11.2) sadece deride, 217’sinde (%66) ise hem mukozalarda hem de deride yerleşmişti. PV’li hastalarda oral mukoza tutulumu %88.8 olarak saptandı.

Olgulardaki Klinik Tutulum Tiplerinin Sıklığı

Klinik tutulum tipi pemfiguslu hastaların 76’sında (%19.7) kutanöz tip pemfigus ile 310’unda (%80.3) ise mukozal tip pemfigus ile uyumlu idi.

Klinik Tutulum Tipleri ile Pemfigus Alt Grupları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Klinik bulguları kutanöz tip pemfigus ile uyumlu olan 76 (%19.7) hastanın, 37'si PV, 1'i PVeg, 18'i PF ve 20'si ise PE tanısı almıştı. Klinik tutulum tipinin mukozal tip pemfigus ile uyumlu olduğu 310 hastanın ise 292'si PV, 10'u PVeg, 2'si PE, 2'si IgA pemfigusu, 3'ü PNP ve 1'i ilaç ile indüklenen pemfigus tanısı almıştı. Klinik tutulum tipinin pemfigus alt gruplarına göre dağılımı (Tablo 11) değerlendirilirken IgA pemfiguslu, ilaç ile indüklenen pemfiguslu ve PNP'lu hasta sayısı az olduğu için, doğru yorum yapılmasının mümkün olmayacağı görüşü ile bu alt gruplar istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Diğer pemfigus alt grupları ile klinik tutulum tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. ($\chi^2=157.71$ p<0.001). Buna göre PF ve PE tanısı alan hastaların klinik tutulum tipinin kutanöz tip pemfigusla, PV ve PVeg tanısı alan hastaların ise mukozal tip pemfigusla daha fazla birlikte olduğu saptandı.

Tablo 11. Pemfigus alt gruplarına göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı

Klinik tutulum tipi	PV	PVeg	PF	PE	Total
Kutanöz tip pemfigus	37 (%11.2)	1 (%9)	18 (%100)	20 (%91)	76 (%20)
Mukozal tip pemfigus	292 (%88.8)	10 (%91)	0 (%0)	2 (%9)	304 (%80)
Total	329 (%100)	11 (%100)	18 (%100)	22 (%100)	380 (100)

$$\chi^2=157.71 \text{ p}<0.001$$

Olguların Sitolojik, Histopatolojik ve İmmunopatolojik Bulgular Açısından Değerlendirilmesi

Toplam 386 pemfiguslu hastanın 187'sine *Tzanck* testi yapılmıştı. Bu hastaların sitolojik tetkik sonuçlarına göre değerlendirilmesi Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Pemfiguslu hastalarda sitolojik tetkik sonuçları

Sitoloji	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Pozitif	173	92.5
Negatif	14	7.5
Total	187	100.0

Üç yüz seksen altı pemfiguslu hastanın 312'sine histopatolojik inceleme yapılmıştı. Bu hastaların 20'sinde (%6.4) subkorneal ayrışma, 224'ünde (%71.8) suprabazal ayrışma, 35'inde (%11.2) intraepidermal ayrışma, 3'ünde (%1) suprabazal ayrışma ve *interface dermatit* ve 30'unda (%9.6) non-spesifik patolojik bulgular mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Pemfiguslu hastalardaki histopatolojik bulgular

Histopatolojik bulgular	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Subkorneal ayrışma	20	6.4
Suprabazal ayrışma	224	71.8
İntraepidermal ayrışma	35	11.2
Suprabazal ayrışma ve <i>interface dermatit</i>	3	1.0
Non-spesifik bulgular	30	9.6
Total	312	100.0

Beklenilenin aksine, PV tanısı konulan 4 hastadan ikisinde histopatolojik olarak suprabazal ayrışma ve *interface dermatit*, ikisinde ise histopatolojik olarak sadece subkorneal ayrışma, PF tanısı konulan 3 hastada histopatolojik olarak suprabazal ayrışma, PE tanısı konulan 7 hastada ise histopatolojik olarak suprabazal ayrışma mevcuttu. Buna göre, PV tanısı konulan hastaların %1.5'inde, PF tanısı konulan hastaların %21.4'ünde ve PE tanısı konulan hastaların ise %36.8'inde histopatolojik bulgular ile tanı uyumsuzdu (Tablo 14).

Tablo 14. Histopatolojik bulguların pemfigus alt gruplarına göre dağılımı

Histopatolojik bulgular	PV	PVeg	PF	PE	IgA pemfigusu	PNP	İlaç ile indüklenen pemfigus	Total
Subkorneal ayrışma	2	0	7	11	0	0	0	20
Suprabazal ayrışma	205	7	2	6	2	2	0	224
İntraepidermal ayrışma	31	1	1	1	0	0	1	35
Non-spesifik bulgular	24	1	4	1	0	0	0	30
Suprabazal ayrışma ve <i>interface dermatit</i>	2	0	0	0	0	1	0	3
Total	264	9	14	19	2	3	1	312

Üç yüz seksen altı pemfiguslu hastanın 253'üne DİF inceleme yapılmıştı. Bu hastaların DİF inceleme sonuçlarına göre değerlendirilmesi Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Pemfiguslu hastalarda DİF inceleme sonuçları

DİF inceleme	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Pozitif	247	97.6
Negatif	6	2.4
Total	253	100.0

DİF incelemede IgG ile hastaların 240'ında (%94.9) sadece intersellüler birikim, 3'ünde (%1.2) intersellüler ve bazal membranda bant veya lineer birikim paterninde floresan boyanma saptanıp 10'unda (%4) ise birikim saptanmamıştı. IgG ile intersellüler birikim hastaların 243'ünde (%96) mevcuttu. IgG ile bazal membranda bant veya lineer birikim saptanan 3 hastanın 2'si PV ve 1'i (IgG ile bazal membranda lineer birikim) PE tanısı almıştı. IgG ile bazal membranda bant veya lineer birikim PV'li hastaların %1'inde, PE'li hastaların %5.5'inde mevcuttu.

IgG ile intersellüler birikim saptanan 243 hastadan 180'inde (%74) C3 ile de intersellüler birikim saptanmıştı.

IgG ile intersellüler birikim saptanan 243 hastadan 4'ünde (%1.6) IgM ile de intersellüler birikim saptanmıştı.

IgG ile intersellüler birikim saptanan 243 hastadan 6'sında (%2.5) IgA ile de intersellüler birikim saptanmıştı.

DİF inceleme pozitif olup da IgG ile intersellüler birikim saptanmayan hastaların 3'ünde C3 ile intersellüler birikim ve İİF pozitifliği, 1'inde IgM ve IgA ile intersellüler birikim ve İİF negatifliği mevcuttu.

DİF negatif olan (IgG, C3, IgM veya IgA dan hiçbirisiyle intersellüler birikim saptanmayan) 6 hastadan 5'inde tanı İİF ve histopatolojik bulgular ile konulurken 1'i ise dış bir merkezde tanı almıştı.

DİF incelemede C3 ile hastaların 163'ünde (%64.4) sadece intersellüler birikim, 3'ünde (%1.2) epidermiste veya bazal membranda granüler birikim, 3'ünde (%1.2) sadece bazal membranda lineer birikim, 3'ünde (%1.2) sadece bazal membranda bant, 1'inde (%0.4) intersellüler ve epidermiste veya bazal membranda granüler birikim, 2'sinde (%0.8) intersellüler ve perivasküler birikim, 9'unda (%3.6) intersellüler ve bazal membranda lineer birikim, 8'inde (%3.2) intersellüler ve bazal membranda bant paterninde floresan boyanma saptanıp 61'inde (%24.1) birikim saptanmamıştı. C3 ile intersellüler birikim hastaların 183'ünde (%72.33) mevcuttu.

C3 ile bazal membranda bant paterninde floresan boyanma, pemfiguslu hastaların %4.4'ünde (n=11) mevcuttu. Bu hastalardan 10'u PV, 1'i ise PVeg tanısı almıştı. C3 ile bazal membranda bant paterninde floresan boyanma PV'li hastaların %4.8'inde, PVeg'li hastaların %11.1'inde mevcuttu. C3 ile bazal membranda bant paterninde floresan boyanmanın pemfigus alt

gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($\chi^2=0.003$ p=0.95).

C3 ile bazal membranda lineer birikim paterninde floresan boyanma pemfiguslu hastaların %4.7'sinde (n=12) mevcuttu. Bu hastalardan 7'si PV, 1'i PE, 2'si PVeg, 2'si ise PNP tanısı almıştı. C3 ile bazal membranda lineer birikim paterninde floresan boyanma PV'li hastaların %3.4'ünde, PE'li hastaların %5.5'inde, PVeg'li hastaların %22.2'sinde ve PNP'lu hastaların %66.7'sinde mevcuttu. C3 ile bazal membranda lineer birikim paterninde floresan boyanmanın pemfigus alt gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($\chi^2=30.27$ p=<0.001). Buna göre C3 ile bazal membranda lineer birikim paterninde floresan boyanmanın diğer alt gruplara oranla PVeg'li ve PNP'lu hastalarda daha fazla olduğu saptandı.

DİF incelemede IgM ile hastaların 4'ünde (%1.6) intersellüler birikim, 5'inde (%2.0) perivasküler birikim, 3'ünde (%1.2) bazal membranda lineer birikim, 5'inde (%2.0) bazal membranda veya dermoepidermal bölgede fibriler bant veya granüler birikim, 11'inde (%4.3) sitoid cisim, 1'inde (%0.4) papiller dermiste granüler birikim, 1'inde (%0.4) intersellüler ve bazal membranda lineer birikim paterninde floresan boyanma saptanıp 223'ünde (%88.1) birikim saptanmamıştı. IgM ile intersellüler birikim hastaların 5'inde (%2.0) mevcuttu. Bu hastaların hepsi PV tanısı almıştı. PV'li hastaların %2.4'ünde IgM ile intersellüler birikim mevcuttu.

DİF incelemede IgA ile hastaların 7'sinde (%2.8) intersellüler birikim, 1'inde bazal membranda bant şeklinde floresan boyanma saptanıp 245'inde (%96.8) birikim saptanmamıştı. IgA ile intersellüler birikim saptanan hastalardan 5'inde PV, 2'sinde IgA pemfigusu tanısı mevcuttu. IgA pemfiguslu hastaların tamamında ve PV'li hastaların %2.4'ünde IgA ile intersellüler birikim saptanmıştı. IgA pemfiguslu hastaların hepsinde DİF incelemede IgA'nın yanında IgG ve C3 ile de intersellüler birikim mevcuttu.

DİF incelemede fibrinojenle hastaların 2'sinde (%0.8) perivasküler birikim, 12'sinde (%4.7) bazal membranda bant veya lineer birikim paterninde floresan boyanma saptanıp 239'unda (%94.5) birikim saptanmamıştı.

Perivasküler birikim paterninde floresan boyanma immunreaktanlardan IgM (n=5), C3 (n=2) ve fibrinojen (n=2) ile mevcuttu ve birlikte değil ayrı ayrı boyanma gösteriyorlardı. Pemfiguslu hastaların 9'unda (%3.5) perivasküler birikim saptanmış olup bu hastalardan 7'si PV, 1'i PF ve 1'i ise PVeg tanısı almıştı. Perivasküler birikim PV'li hastaların %3.4'ünde, PF'li

hastaların %6.6'sında ve PVeg'li hastaların %11.1'inde mevcuttu. Perivasküler birikim paterninde floresan boyanmanın pemfigus alt gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($\chi^2=1.68$ p=0.34).

Üç yüz seksen altı pemfiguslu hastanın 284'üne İİF inceleme yapılmıştı. Bu hastaların İİF inceleme sonuçlarına göre değerlendirilmesi Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Pemfiguslu hastalarda İİF inceleme sonuçları

İİF inceleme	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Pozitif	269	94.7
Negatif	15	5.3
Total	284	100.0

Substrat olarak sıçan mesane epiteli kullanılan İİF inceleme, 3 hastada dış merkezlerde yapılmıştı. Bu hastalardan ilkinin ön tanısı PNP ile uyumlu olup Dsg1 ve Dsg 3 pozitif bulunmuştu. Ancak substrat olarak sıçan mesane epiteli kullanılan İİF inceleme negatif saptanmıştı, maliniteye yönelik tetkiklerde patoloji saptanmamıştı. Bu bulgular doğrultusunda hastaya PV tanısı konulmuştu. İkinci hastanın DİF incelemesinde C3 ile bazal membranda lineer birikim, Dsg 3 pozitifliği ve substrat olarak sıçan mesane epiteli kullanılan İİF incelemede IgG ile intersellüler birikim saptanmıştı. Maliniteye yönelik tetkiklerde patoloji saptanmamasına rağmen immunopatolojik bulgular doğrultusunda hastaya PNP tanısı konulmuştu. Sonuncu hastanın ise DİF incelemesinde fibrinojenle bazal membranda lineer birikim ve substrat olarak sıçan mesane epiteli kullanılan İİF incelemede IgG ile noktasal intersellüler birikim saptanmıştı. KLL anamnezi mevcut olan hastaya PV tanısı konulmuştu.

Pemfigus Tanısında Kullanılan Sitolojik, Histopatolojik ve İmmunopatolojik Tetkiklerin Karşılaştırılması

Yüz elli beş hastaya hem sitolojik hem de histopatolojik inceleme yapılmıştı. Sitolojik tetkikte akantolitik hücre saptanmayan 9 hastanın 7'sinde histopatolojik olarak ayrışma mevcuttu. Histopatolojik incelemede ayrışma saptanmayan 10 hastanın 8'inde sitolojik tetkikte akantolitik hücre mevcuttu (Tablo 17). Pemfigus tanısında histopatolojik ve sitolojik incelemelerin karşılaştırılması istatistiksel olarak değerlendirildiğinde iki testin düşük uyum gösterdiği belirlendi (kappa =0.16).

Tablo 17. Hem sitolojik hem de histopatolojik inceleme yapılan hastaların bulguları

		Tzanck yayması		Total
		Akantolitik hücre var	Akantolitik hücre yok	
Histopatolojik inceleme	Ayrışma var	138	7	145
	Ayrışma yok	8	2	10
Total		146	9	155

Kappa =0.16

Yüz on altı hastaya hem sitolojik tetkik hem de DİF inceleme yapılmıştı. Sitolojik tetkikte akantoliz saptanmayan 9 hastada DİF incelemede pozitiflik, sitolojik tetkikte akantoliz saptanan 2 hastada ise DİF incelemede negatiflik mevcuttu. Pemfigus tanısında DİF inceleme ile sitolojik incelemenin karşılaştırılması (Tablo 18) istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sitolojik incelemenin sensitivitesi %92 olarak belirlendi (altın standart test olan DİF incelemeye göre sitolojik tetkikin sensitivitesi hesaplandı).

Tablo 18. DİF inceleme ile sitolojik tetkikin karşılaştırılması

		DİF		Total
		Pozitif	Negatif	
Tzanck yayması	Akantoliz var	103	2	105
	Akantoliz yok	9	2	11
Total		112	4	116

Sensitivite:0.92 GA:0.85-0.99

İki yüz sekiz hastaya hem histopatolojik hem de DİF inceleme yapılmıştı. Histopatolojik incelemede intraepidermal ayrışma saptanmayan 26 hastada DİF incelemede pozitiflik, histopatolojik incelemede intraepidermal ayrışma saptanan 6 hastada ise DİF incelemede negatiflik mevcuttu. Pemfigus tanısında DİF inceleme ile histopatolojik incelemenin karşılaştırılması (Tablo 19) istatistiksel olarak değerlendirildiğinde histopatolojik incelemenin sensitivitesi %88 olarak belirlendi (altın standart test olan DİF incelemeye göre histopatolojik incelemenin sensitivitesi hesaplandı).

Tablo 19. DİF inceleme ile histopatolojik incelemenin karşılaştırılması

		DİF		Total
		Pozitif	Negatif	
Histopatolojik inceleme	İntraepidermal ayrışma var	176	6	182
	İntraepidermal ayrışma yok	26	0	26
Total		202	6	208

Sensitivite:0.88 GA:0.82-0.91

İki yüz on sekiz hastaya hem DİF hem de İİF inceleme yapılmıştı. DİF incelemede negatiflik saptanan 5 hastada İİF inceleme pozitifliği. İİF incelemede negatiflik saptanan 13 hastada ise DİF inceleme pozitifliği (Tablo 20). Pemfigus tanısında DİF inceleme ile İİF incelemenin karşılaştırılması istatistiksel olarak değerlendirildiğinde İİF incelemenin sensitivitesi %93 olarak belirlendi (altın standart test olan DİF incelemeye göre İİF incelemenin sensitivitesi hesaplandı).

Tablo 20. DİF inceleme ile İİF incelemenin karşılaştırılması

		DİF		Total
		Pozitif	Negatif	
İİF	Pozitif	200	5	205
	Negatif	13	0	13
Total		213	5	218

Sensitivite:0.93 GA:0.89-0.96

Klinik Tutulum Tipleri ile Histopatolojik Bulgular Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Klinik tutulum tiplerine göre histopatolojik bulguların dağılımı değerlendirildiğinde (Tablo 21) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($\chi^2=57.85$ $p<0.001$). Buna göre; histopatolojik olarak subkorneal ayrışma gösteren hastalarda klinik tutulum tipinin sıklıkla kutanöz tip pemfigusla, suprabazal ayrışma gösteren hastalarda ise çoğunlukla mukozal tip pemfigusla uyumlu olduğu belirlendi.

Tablo 21. Klinik tutulum tiplerine göre histopatolojik bulguların dağılımı

Klinik tutulum tipi	Histopatolojik bulgular					Total
	Subkorneal ayrışma	Suprabazal ayrışma	İntraepidermal ayrışma	Non-spesifik	Suprabazal ayrışma ve interface dermatit	
Kutanöz tip pemfigus	17 (%85)	32 (%14)	6 (%17)	9 (%30)	1 (%33)	65 (%21)
Mukozal tip pemfigus	3 (%15)	192 (%86)	29 (%73)	21 (70)	2 (%67)	247 (%79)
Total	20 (%100)	224 (%100)	35 (%100)	30 (%100)	3 (%100)	312 (%100)

$$\chi^2=57.85 \text{ } p<0.001$$

Klinik Tutulum Tipleri ile DİF İnceleme Bulguları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

IgG ile bazal membranda bant veya lineer birikim saptanan 3 hastanın klinik bulguları 1 (%33.3) hastada kutanöz tip pemfigus, 2 (%67.7) hastada mukozal tip pemfigus alt grubu ile uyumlu idi. IgG ile bazal membranda bant veya lineer birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı değerlendirildiğinde (Tablo 22) istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($\chi^2=0.22$ p=0.63).

Tablo 22. IgG ile bazal membranda bant veya lineer birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı

Klinik tutulum tipi	IgG ile bazal membranda bant veya lineer birikim		Total
	Var	Yok	
Kutanöz tip pemfigus	1	59	60
Mukozal tip pemfigus	2	191	193
Total	3	250	253

$\chi^2=0.22$ p=0.63

C3 ile bazal membranda bant saptanan 11 hastanın hepsinin klinik bulguları mukozal tip pemfigus alt grubu ile uyumlu idi. İstatistiksel olarak anlamlılık olmamakla birlikte klinik tutulum tipi kutanöz tip pemfigus ile uyumlu olan 60 hastanın hiç birinde C3 ile bazal membranda bant paterninde boyanma saptanmamıştı (Tablo 23) ($\chi^2=3.58$ p=0.06).

Tablo 23. C3 ile bazal membranda bant paternine göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı

Klinik tutulum tipi	C3 ile bazal membranda bant		Total
	Var	Yok	
Kutanöz tip pemfigus	0	60	60
Mukozal tip Pemfigus	11	182	193
Total	11	242	253

$$\chi^2=3,58 \text{ p}=0,06$$

C3 ile bazal membranda lineer birikim saptanan 12 hastanın klinik bulguları 2 (%16.7) hastada kutanöz tip pemfigus, 10 (%83.3) hastada mukozal tip pemfigus alt grubu ile uyumlu idi. C3 ile bazal membranda lineer birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı değerlendirildiğinde (Tablo 24) istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($\chi^2=0.34$ p=0.55).

Tablo 24. C3 ile bazal membranda lineer birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı

Klinik tutulum tipi	C3 ile bazal membranda lineer birikim		Total
	Var	Yok	
Kutanöz tip pemfigus	2	58	60
Mukozal tip Pemfigus	10	183	193
Total	12	241	253

$$\chi^2=0.34 \text{ p}=0.55$$

IgA ile intersellüler birikim saptanan 7 hastanın klinik bulguları 2 (%28.6) hastada kutanöz tip pemfigus, 5 (%71.4) hastada mukozal tip pemfigus alt grubu ile uyumluydu. IgA ile intersellüler birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı değerlendirildiğinde (Tablo 25) istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($\chi^2=0.09$ p=0.75).

Tablo 25. IgA ile intersellüler birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı

Klinik tutulum tipi	IgA ile intersellüler birikim		Total
	Var	Yok	
Kutanöz tip pemfigus	2	58	60
Mukozal tip pemfigus	5	188	193
Total	7	246	253

$$\chi^2=0.09 \text{ p}=0.75$$

Perivasküler birikim saptanan 9 hastanın klinik bulguları 1 (%11.1) hastada kutanöz tip pemfigus, 8 (%88.9) hastada mukozal tip pemfigus alt grubu ile uyumluydu. Perivasküler birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı değerlendirildiğinde (Tablo 26) istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($\chi^2=0.81$ p=0.36).

Tablo 26. Perivasküler birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımı

Klinik tutulum tipi	Perivasküler birikim		Total
	Var	Yok	
Kutanöz tip pemfigus	1	59	60
Mukozal tip pemfigus	8	185	193
Total	9	244	253

$$\chi^2=0.81 \text{ p}=0.36$$

Olgulardaki Spesifik DİF Bulguları ile Etkilenen Vücut Bölgeleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

1. Perivasküler birikimi olan 9 hastanın 7'sinde (%77.8) deri ve mukoza (=oral mukoza) tutulumu, 1'inde (%11.1) sadece deri tutulumu, 1'inde (%11.1) sadece mukoza tutulumu mevcuttu (Tablo 27). Perivasküler birikim paterninde floresan boyanma ile etkilenen vücut bölgeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=1.44$ p=0.48).

Tablo 27. Perivasküler birikimin etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı

	Perivasküler birikim		Total
	Var	Yok	
Sadece deri tutulumu	1	58	59
Sadece mukoza tutulumu	1	45	45
Deri ve mukoza tutulumu	7	141	148
Total	9	244	253

$\chi^2=1.44$ p=0.48

2. IgG ile bazal membranda bant veya lineer birikimi olan 3 hastanın 2'sinde (%66.7) deri ve mukoza (oral mukoza) tutulumu, 1'inde (%33.3) sadece deri tutulumu saptanmıştı. Bu grupta oral mukoza dışında mukoza tutulumu saptanmamıştı.

3. C3 ile bazal membranda bant veya lineer birikim saptanan 23 hastanın 18'inde (%78.26) deri ve mukoza tutulumu, 2'sinde (%8.7) sadece deri tutulumu, 3'ünde (%13.04) sadece mukoza tutulumu saptanmıştı (Tablo 28). C3 ile bazal membranda bant veya lineer birikim ile etkilenen vücut bölgeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=4.37$ p=0.11). Bu grupta mukoza tutulumu olan hastaların 18'inde oral mukoza tutulumu, birinde oküler mukoza tutulumu, birinde genital mukoza tutulumu saptanmıştı.

Tablo 28. C3 ile bazal membranda bant veya lineer birikimin etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı

	C3 ile bazal membranda bant veya lineer birikim		Total
	Var	Yok	
Sadece deri tutulumu	2	57	59
Sadece mukoza tutulumu	3	43	46
Deri ve mukoza tutulumu	18	130	148
Total	23	230	253

$\chi^2=4.37$ p=0.11

4. IgA ile intersellüler birikimi olan 7 hastanın 4'ünde (%57.14) deri ve mukoza (oral mukoza) tutulumu, 2'sinde (%28.57) sadece deri tutulumu, 1'inde (%14.29) sadece mukoza tutulumu mevcuttu. Bu grupta oral mukoza dışında mukoza tutulumu saptanmamıştı.

Olguların Serolojik Bulgular Açısından Değerlendirilmesi

ELİSA yöntemi ile anti-Dsg1 antikoru 26 hasta serumunda, anti-Dsg3 antikoru ise 28 hasta serumunda çalışılmıştı. Dsg1 çalışılan 18 PV'li hastadan 9'unda (%50) pozitiflik, 9'unda (%50) negatiflik, 1 PVeg'li hastada negatiflik, 3 PF'lu hastanın hepsinde pozitiflik, 2 PE'li hastanın hepsinde pozitiflik, 2 PNP'li hastadan 1'inde pozitiflik, 1'inde negatiflik mevcuttu. Dsg3 çalışılan 20 PV'li hastadan 17'sinde (%85) pozitiflik, 3'ünde (%15) negatiflik, 2 PVeg'li hastada pozitiflik, 3 PF'lu hastanın hepsinde negatiflik, 3 PNP'li hastadan 2'sinde pozitiflik, 1'inde negatiflik saptanmıştı (Tablo 29).

Tablo 29. Desmoglein çalışılan hastaların pemfigus alt gruplarına göre tetkik sonuçları

	Dsg1		Dsg3	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
PV	9 (n=18)	9 (n=18)	17 (n=20)	3(n=20)
PVeg	0 (n=1)	1 (n=1)	2 (n=2)	0 (n=2)
PF	3 (n=3)	0 (n=3)	0 (n=3)	3 (n=3)
PE	2 (n=2)	0 (n=2)	-	-
PNP	1 (n=2)	1 (n=2)	2 (n=3)	1 (n=3)
Total	26		28	

Hem Dsg1 hem de Dsg 3 çalışılan 20 hastanın; 5'inde sadece Dsg1, 9'unda sadece Dsg3, 5'inde Dsg1 ve Dsg3 birlikte pozitif saptanırken 1 hastada hem Dsg1 hem de Dsg3 negatif saptanmıştı. Dsg pozitifliğinin etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı değerlendirildiğinde; sadece Dsg 1 pozitifliği olan 5 hastanın 3'ünde sadece deri tutulumu, 2'sinde hem deri hem de mukoza tutulumu, sadece Dsg3 pozitifliği olan 9 hastanın 1'inde sadece mukoza tutulumu, 8'inde hem deri hem de mukoza tutulumu, hem Dsg1 hem de Dsg3 pozitifliği olan 5 hastanın 2'sinde

sadece deri tutulumu, 3'ünde hem deri hem de mukoza tutulumu mevcuttu (Tablo 30). Beklenilenin aksine, 2 hastada Dsg 3 pozitifliği olup mukoza tutulumu yoktu. Bu hastalardan 1'inde hastalık 2 aydır mevcut olup diğer hastada hastalık süresi bilinmiyordu. İki hastada ise Dsg 3 negatifliği olup mukoza tutulumu mevcuttu. Bu hastalarda tedavi altındayken ELİSA çalışılmıştı.

Tablo 30. Olgulardaki Dsg pozitifliğinin etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı

	Sadece Dsg 1 pozitifliği	Sadece Dsg 3 pozitifliği	Hem Dsg1 hem de Dsg3 pozitifliği	Total
Sadece deri tutulumu	3	0	2	5
Sadece mukoza tutulumu	0	1	0	1
Deri ve mukoza tutulumu	2	8	3	13
Total	5	9	5	19

Olgularda, Pemfigus ile Malinite İlişkisinin Değerlendirilmesi

On iki hastada pemfigus ile malinite birlikteliği vardı. Bu hastalardan sadece 2 tanesi PNP tanısı almıştı, 9'u PV, 1'i PF tanılıydı. 8 hastada malinite tanısı konulduktan sonra pemfigus lezyonları, 4 hastada ise pemfigus tanısı konulduktan sonra takiplerde malinite ortaya çıkmıştı. PNP tanısı alan 3 hastanın 2'sinde eşlik eden malinite (akciğer kanseri ve retroperitoneal sarkom) mevcuttu. Pemfigusa eşlik eden maliniteler, 2 hastada akciğer kanseri, 1 hastada retroperitoneal sarkom, 1 hastada larenks karsinomu, 3 hastada meme karsinomu, 1 hastada renal karsinom, 1 hastada KLL, 3 hastada Kaposi sarkomu olarak belirlenmişti. Kaposi sarkomu üç hastada da takiplerde ortaya çıkmış olup iatrojenik olarak değerlendirildi.

Histopatolojik olarak 3 hastada PNP ile uyumlu bulgular, immunopatolojik olarak 12 hastada C3 ile bazal mambranda lineer birikim saptanmıştı. C3 ile bazal membranda lineer

birikim saptanan hastaların sadece %16.7'si (n=2), histopatolojik olarak PNP ile uyumlu bulgular saptanan hastaların ise sadece %33.3'ü (n=1) PNP tanısı almıştı. Histopatolojik ve/veya immunopatolojik olarak PNP ile uyumlu bulgular saptanan 13 hastanın sadece 3'ünde (%23.1) PNP tanısı mevcuttu. PNP'li hastalardaki immunolojik bulgular Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31. PNP’li hastaların immunolojik bulguları

BPAG1: Büllöz pemfigoid antijeni 1, DİF: direkt immunfloresan, Dsg: Desmoglein, İİF: indirekt immunfloresan

	DİF					Seroloji			İİF
	IgG	C3	IgM	IgA	Fibrinojen	Dsg1	Dsg3	BPAG1	Sıçan mesane epiteline
1.ŞA	İntersellüler birikim	Bazal membranda lineer birikim	Bazal membranda lineer birikim	Birikim yok	Bazal membranda lineer birikim	Negatif	Pozitif	Negatif	Çalışılmamış
2.HK	İntersellüler birikim	İntersellüler ve bazal membranda lineer birikim	Birikim yok	Birikim yok	Birikim yok	Çalışılmamış	Pozitif	Çalışılmamış	Pozitif
3.EED	İntersellüler birikim	Birikim yok	Birikim yok	Birikim yok	Birikim yok	Pozitif	Negatif	Çalışılmamış	Çalışılmamış

6. TARTIŞMA

Uluslararası kaynaklarda en sık görülen otoimmün büllü hastalık olarak, büllöz pemfigoid kabul edilmektedir (182,183). Türkiye’de ise otoimmün büllü hastalıkların dağılımını, genel olarak belirleyen bir çalışma yapılmamıştır. Ancak Uzun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Akdeniz bölgesindeki hastalar değerlendirilmiş ve en sık görülen otoimmün büllü hastalık pemfigus olarak belirlenmiştir (21). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, pemfigus (%68.6) en sık görülen otoimmün büllü hastalık olarak tespit edildi. Kliniğimizin otoimmün büllü hastalıklar için referans bir merkez olması sebebi ile büllü hastalıklar polikliniğimize başvuran hastaların Türkiye genelini yansıttığını düşünebiliriz. Ancak bunu söyleyebilmek için tüm Türkiye’de yapılacak geniş kapsamlı bir tarama çalışmasına ihtiyaç vardır. Ülkemizin göreceli olarak genç bir nüfusa sahip olması ve ortalama yaşam süresinin daha kısa olması, daha çok yaşlılıkta ortaya çıktığı kabul edilen büllöz pemfigoidin pemfigusa göre ülkemizde daha seyrek görülmesinin bir nedeni olabilir.

Pemfigus alt gruplarının dağılımı bazı coğrafi bölgelerde farklı olsa da birçok ülkede birinci sırada PV, ikinci sırada ise PF olacak şekilde bir dağılım göstermektedir (4-7,9,21,32,35,37,138). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde olguların %85.2’si PV tanısı almıştı. Bu sonuç Turgutalp’in Diyarbakır’da, Uzun ve arkadaşlarının ise Akdeniz bölgesinde yaptığı çalışmalar ile uyumlu olarak Türk toplumunda en sık görülen intraepidermal otoimmün büllü hastalığın PV olduğunu desteklemektedir (21,38). Ancak bizim çalışmamızda farklı olarak ikinci sırada %5.7’lik oranla PE yer alıyordu. İtalya’da Micali ve arkadaşlarının, Makedonya’da V'lcikova-Laskoska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda benzer şekilde intraepidermal otoimmün büllü hastalıklar içerisinde ikinci sıklıkta PE’nin görüldüğü bildirilmiştir (26,29). Hem lupus eritematozusun hem de pemfigusun etyolojisinde yer alan UV’nin ülkemizde yoğun olması, lupus eritematozus benzeri özellikler gösteren PE’nin PF’den daha fazla görülmesinin bir sebebi olabilir.

Hastalık sıklıkla orta yaştaki erişkinleri etkilemekle birlikte nadiren çocukluk çağında ve daha ileri yaşlarda da görülebilmektedir (6,9,21,23,31,138,184). İran’da ortalama tanı yaşı 42 ile 46, Güney Afrika’da hastalığın ortalama başlangıç yaşı 46, Suudi Arabistan’da 43.1 ve Mali’de 46.7 olarak bildirilmiştir (30,31,39,185). Ancak Tunus’ta 36.7, Kuveyt’te 35.8 gibi daha düşük ve Makedonya’da 52, İsrail’de 53, Finlandiya’da ise 57 gibi daha yüksek ortalamalarda tespit

edilmiştir (5,23,26,27,34). Hastalığın başlangıç yaşının bazı coğrafi bölgelerde farklı olması, çevresel faktörlerin patogeneze muhtemel etkisinden dolayı olabilir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki hastaların ortalama tanı yaşı 44.77 olup, tanı yaşı 8 ile 85 arasında değişiyordu. Benzer sonuçlar ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da (ortalama yaş 43 ile 47.86 olarak) bildirilmiştir (21,38). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı, PV'ye (44.96) ve PE'ye (43.86) göre PF'de (47.78) daha ileri yaşta, PVeg'de ise (38.82) daha genç yaşta tespit edildi. Benzer şekilde Micali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PVeg'in (22.5) PV'ye (56) ve PE'ye (54) göre daha genç yaşta görüldüğü bildirilmiştir (29). Ancak Ishii ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise farklı olarak PV'ye (52.8) göre PVeg'in (60.5) ve PF'nin (60.1) daha ileri yaşta, PE'nin (37) ise daha genç yaşta görüldüğü bildirilmiştir (37). Pemfigus alt gruplarının ortalama tanı yaşı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte, hasta sayılarının az olması nedeniyle bu konu ile ilgili daha kesin verilere sahip olmak için; çok merkezli, daha çok sayıda hasta grubu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çoğunlukla pemfigusta cins tutulumunun eşit olduğu kabul görmekle birlikte bazı farklı sonuçlar içeren yayınlar da bulunmaktadır. (7,23,24,27). Bazı araştırmacılar pemfigusun kadınlarda biraz daha sık görüldüğünü, Tallab ve arkadaşları ise erkeklerde daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (5,21,29-31,34,36-38). Araştırmacılar özellikle tropikal iklimlerde hastalığın, her iki cinsi eşit sıklıkta etkilemesinin; yüksek ısının erkeklerdeki latent hastalığı ortaya çıkması ile ilgili olabileceğini düşünmektedirler (23,29,39). Çalışmamızda ise erkek olguların oranı %39.6 iken, kadın olgularda bu oran %60.4 olarak bulundu. Erkek:kadın oranı 1:1.5 idi. Bu sonuçlar otoimmün bir hastalık olan pemfigusun kadınlarda daha fazla görüldüğüne ilişkin literatürlere uymaktadır.

Çalışmamızda, cinsiyete göre pemfigus alt gruplarının dağılımı değerlendirildiğinde, PVeg kadınlarda daha fazla görülmekteydi. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PV kadınlarda biraz daha fazla, PF ve PE ise erkeklerde biraz daha fazla görülmekteydi. Benzer sonuçlar, Ljubojević ve arkadaşları (PVeg'in kadınlarda, PF ve PE'nin ise erkeklerde daha fazla görüldüğü) ile Salmanpour ve arkadaşlarının (PVeg'in kadınlarda PF'nin erkeklerde daha fazla görüldüğü) yaptığı çalışmalarda da bildirilmiştir (5,6). Ancak Ishii ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, farklı olarak PV ve PF'nin kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (37). Literatürde cinsiyete göre pemfigus alt gruplarının dağılımında çalışmalar arasında farklılıklar

olması, bu pemfigus alt gruplarının nadir görülmesi, dolayısı ile genelleme yapmaya olanak sağlayacak düzeyde yeterli olgu sayısının olmaması ile ilgili olabilir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar pemfiguslu hastalardaki lezyonların %46 ile %88.5 arasında değişen oranlarda mukozalarda, %77 ile %100 arasında değişen oranlarda ise deride yerleştiğini göstermektedir (7,9,29,35,39,138). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak pemfigus lezyonları, hastaların %80.6'sında mukozalarda, %80.1'inde deride yerleşim gösteriyordu.

Çalışmamızdaki hastaların %19.9'unda sadece mukoza tutulumu, %19.4'ünde sadece deri tutulumu ve %60.7'sinde ise hem mukoza hem de deri tutulumu saptandı. Mimouni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer sonuçlar (sadece mukoza tutulumu: %21, sadece deri tutulumu: %24, hem deri hem de mukoza tutulumu:%55) bildirilmiştir (9). Ancak mukoza tutulumunu daha düşük oranlarda (%10-11), hem mukoza hem de deri tutulumunu daha yüksek (%72) oranlarda belirleyen çalışmalar da mevcuttur (7,29,35). Pemfigus lezyonlarının yerleşiminde çalışmalar arasında farklılıklar olması, PV'nin ve PF'nin bazı toplumlarda farklı sıklıkta görülmesine bağlı olabilir.

Antijen dağılımı ile ilişkili olarak pemfigus lezyonları saçlı deri, yüz ve üst gövdede daha fazla yerleşim göstermektedir (1,2,32). Çalışmamızda ise pemfigus lezyonları en fazla gövde (%89.6), ekstremiteler (%42.4) ve saçlı deride (%35) yerleşim gösteriyordu. Chams-Davatchi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pemfiguslu hastalarda deri lezyonlarının, en fazla toraksta (%70) yerleştiğini bildirmişlerdir (32). Bizim çalışmamızda da benzer biçimde en fazla tutulan vücut bölgesi gövde olup bildirilenlerden farklı olarak yüz tutulumu daha nadir görülmektedir.

Pemfigusta en sık tutulan mukoza oral mukozadır. Diğer mukozaların ise nadiren tutulduğu bildirilmektedir (21,29,32). Çalışmamızda mukoza tutulumu olan hastaların %99.7'sinde oral mukoza, %1.3'ünde oküler mukoza, %3.9'unda genital mukoza, %1'inde anorektal mukoza tutulumu görülmekteydi. Literatürle uyumlu olarak en sık tutulan mukoza oral mukoza olarak belirlendi. Ancak diğer mukoza tutulumlarından nazal, laringeal ve özofageal mukoza tutulumunun olmaması dikkat çekiciydi. Çalışmamız retrospektif olduğu, sadece şikayeti olan hastalara kulak-burun-boğaz muayenesi yapılabildiği, tüm hastalara rutin olarak kulak-burun-boğaz muayenesi yapılamadığı için bu mukozaların tutulumu belirlenememiş olabilir. Bu sebeple pemfigustaki mukoza tutulumunun sıklığını belirlemek için yapılacak çalışmalar, ayrıntılı mukoza muayenesi içerecek biçimde prospektif olarak planlanmalıdır.

PV ve PVeg'de sıklıkla mukoza ve/veya deri tutulumu olmaktadır (21,26,32,35,37-39,136). Bazı araştırmacılar PV'de mukoza tutulumunun %100'lere kadar çıktığını bildirmişlerdir (26,35,37,39). Bizim çalışmamızda da PV'li hastaların %88.8'inde mukoza tutulumu, %77.4'ünde deri tutulumu, PVeg'li hastaların %90.9'unda mukoza tutulumu, %100'ünde deri tutulumu mevcuttu. Bu bulgular PV ve PVeg'in sıklıkla mukoza ve/veya deri tutulumu yaptığını desteklemektedir. PF ve PE'de ise genellikle sadece deri tutulumu olmakla birlikte nadiren mukoza tutulumu da görülmektedir (29,32,35,37-39,138). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda PF ve PE'li hastalarda mukoza tutulumu nadir olarak saptandı. PF'li hastaların sadece %5.6'sında, PE'li hastaların ise %9.1'inde deri lezyonlarına mukoza lezyonları eşlik ediyordu. Pemfigus alt gruplarına göre deri ve mukoza tutulumunun sıklığı değerlendirildiğinde; deri tutulumunun PF ve PE'de daha fazla, mukoza tutulumunun ise PV'de daha fazla görüldüğü belirlendi. Bu sonuç *desmoglein kompensasyon teorisini* desteklemesinin yanı sıra PV'nin mukoza tutulumu, PF'nin ise deri tutulumu yapmaya eğilimli olduğunu göstermektedir. (1,112,113).

Çalışmamızda PV'li hastaların %66'sında lezyonlar hem mukozalarda hem de deride yerleşmişti. Benzer sonuçlar İran (%67.9), İtalya (%65) ve Bulgaristan'da (%64.8) yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (7,29,186). PV'li hastalarda klinik olarak hem mukoza hem de deri tutulumunun oranı ülkemizde yapılan bir çalışmada (%82.5), Kuveit (%79) ve Makedonya'da (%76) daha yüksek saptanırken Hindistan (%53.52) ve İspanya'da (%29) daha düşük saptanmıştır (26,34,38,136,137). PV'li hastaların %22.8'inde lezyonların sadece mukozalarda yerleştiği saptandı. Benzer sonuçlar Makedonya (%24), İran (%25.7) ve Hindistan'da (%23.94) yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (26,136,186). PV'li hastalarda klinik olarak sadece mukoza tutulumunun oranı İtalya (%13), Kuveit (%13), Bulgaristan (%10.8), Suudi Arabistan (%5.3) ve ülkemizden yapılan bir çalışmada (%10.8) daha düşük saptanırken İspanya'da (%71) ise daha yüksek saptanmıştır (7,29,30,34,38,137). PV'li hastaların %11.2'sinde lezyonların sadece deride yerleştiği saptandı. Bu oran Bulgaristan (%24.3), Hindistan (%22.53), İtalya (%22), Suudi Arabistan (%15.8) ve Kore'de (%15.6) daha yüksek saptanırken Kuveit (%8), İran (%6.4) ve ülkemizde yapılan bir çalışmada (%6.5) daha düşük saptanmıştır (7,29,30,34,36,136,38,186).

Bazı araştırmacılar deri tutulumunun yaygınlığına göre PV'yi mukozal baskın tip ve mukokutanöz tip olarak farklı iki klinik alt gruba ayırmışlardır (20,108,109). Biz de pemfigus grubu hastalıkların klinik tutulum tipini belirlemek için benzer bir sınıflama yapmaya karar

verdik. Pemfigus grubu hastalıklar intraepidermal ayrışmanın anatomik lokalizasyonuna göre yüzeysel ve derin formlar şeklinde iki ana gruba ayrılmaktadır. Klinik olarak genellikle oral mukoza ve/veya deri tutulumu ile seyreden PV ve sadece deri tutulumu ile seyreden PF bu grupların en belirgin üyeleridir (2). Çalışmamızda bu iki ana klinik tutulumu esas alarak pemfigusun klinik tutulum tipini, mukozal tip pemfigus (sadece oral mukoza veya oral mukoza ve deri lezyonları olan hastalar) ve kutanöz tip pemfigus (sadece deri lezyonları olan hastalar) olacak şekilde 2 gruba ayırdık. Klinik tutulum tipi hastaların; %19.7'sinde kutanöz tip pemfigus ile %80.3'ünde ise mukozal tip pemfigus ile uyumlu idi. Klinik tutulum tipine göre pemfigus alt gruplarının dağılımı değerlendirildiğinde PF ve PE tanısı alan hastaların klinik tutulum tipinin kutanöz tip pemfigusla, PV ve PVeg tanısı alan hastaların ise mukozal tip pemfigusla daha fazla birlikte olduğu saptandı. Bu sonuç şaşırtıcı olmamakla birlikte klinik olarak genellikle PV ve PVeg'de oral mukoza ve deri tutulumu, PF ve PE'de ise sıklıkla sadece deri tutulumu olduğunu desteklemektedir. (1,2).

Sitolojik tetkik pemfigus tanısını destekleyici, hızlı, güvenilir ve basit bir yöntemdir (2). Pemfigus tanısı konulan hastalarda *Tzanck* yaymada akantolitik hücre pozitifliği %72 ile %100 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (5,164,187). Durdu ve arkadaşları da pemfigus tanısında sitolojik tetkikin sensitivitesini %100, spesifitesini ise %43.4 olarak belirlemişlerdir (164). Çalışmamızda ise sitolojik tetkik yapılan hastaların %92.5'inde pozitiflik saptanırken altın standart test olan DİF incelemeye göre sitolojik tetkikin sensitivitesi %92 olarak belirlendi. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatürle uyumlu olarak sitolojinin pemfigus tanısında duyarlı bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Pemfigusun tüm tiplerinde ana histopatolojik bulgu olan intraepidermal ayrışma; PV, PVeg ve PNP'de suprabazal olup PF ve PE'de ise subkornealdır (1,2,10,165). PNP'de ek olarak *interface dermatit* ve likenoid infiltrasyon görülmektedir. (1,2,10). PV'li hastalardaki deri biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde %95 ile %100 arasında değişen oranlarda suprabazal ayrışma olduğu bildirilmiştir (5,136,137,186). Çalışmamızda histopatolojik inceleme yapılan hastaların %6.4'ünde subkorneal ayrışma, %71.8'inde suprabazal ayrışma, %11.2'sinde intraepidermal ayrışma, %1'inde suprabazal ayrışma ve *interface dermatit* ve %9.6'sında ise non-spesifik patolojik bulgular mevcuttu. Histopatolojik inceleme yapılan hastaların %90.4'ünde histopatolojik olarak pemfigus tanısı konulabilmişti. Altın standart test olan DİF incelemeye göre histopatolojik incelemenin sensitivitesi %88 olarak belirlendi. Beklenilenin aksine olarak, PV

tanısı konulan 4 hastadan ikisinde histopatolojik olarak suprabazal ayrışma ve *interface dermatit*, ikisinde ise histopatolojik olarak sadece subkorneal ayrışma, PF tanısı konulan 3 hastada histopatolojik olarak suprabazal ayrışma, PE tanısı konulan 7 hastada ise histopatolojik olarak suprabazal ayrışma mevcuttu. PV tanısı konulan hastaların %1.5'inde, PF tanısı konulan hastaların %21.4'ünde ve PE tanısı konulan hastaların ise %36.8'inde histopatolojik bulgular ile tanı uyumsuzdu. Yapılan çalışmalarda histopatolojik olarak intraepidermal ayrışma tespit edilen pemfiguslu hastalardaki intraepidermal ayrışmanın düzeyinin pemfigus alt grubu ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (26,35,188). Bizim çalışmamızda da histopatolojik olarak tespit edilen intraepidermal ayrışmanın düzeyi hastaların büyük çoğunluğunda tanı ile uyumlu idi. Ancak PF ve PE tanısı konulan hastaların yaklaşık üçte birinde histopatolojik olarak subkorneal ayrışma yerine suprabazal ayrışma saptanmıştı. Bu bulgu pemfigus tanısı konulduktan sonra alt grubun belirlenmesinde özellikle yüzeysel pemfigus varyantlarında histopatolojik incelemenin bazen tanı ile uyumlu olmadığını göstermekte olup histopatolojik inceleme bulguları ile varyant ayırımı yapmanın her zaman güvenilir olmadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda pemfigus tanısında histopatolojik ve sitolojik incelemelerin karşılaştırılması yapıldığında iki testin aralarında düşük uyum gösterdiği belirlendi. Bu iki test arasındaki düşük uyum istatistiksel anlamda raslantısal olarak yorumlandığı için pemfigus tanısında iki testin birbiri yerine kullanılamayacağı, histopatolojik tanıyı kesinleştirmek için her ikisinin de yapılması gerektiği kanısındayız.

Çalışmamızda klinik tutulum tiplerine göre histopatolojik bulguların dağılımı değerlendirildiğinde subkorneal ayrışmanın kutanöz tip pemfigusta, suprabazal ayrışmanın ise mukozal tip pemfigusta daha fazla olduğu belirlendi. Bu sonuç şaşırtıcı değildi. Çünkü histopatolojik olarak suprabazal ayrışma gösteren derin pemfigus varyantları sıklıkla oral mukoza ve deri tutulumu yaparken, subkorneal ayrışma gösteren yüzeysel pemfigus varyantları sadece deri tutulumu yapmaktadır.

Pemfigus tanısında altın standart test, keratinosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin gösterilmesidir. Bu amaçla en yaygın kullanılan testler immunfloresan incelemelerdir (DİF ve İİF) (1,3,12). Aktif hastalığı olan pemfiguslularda DİF inceleme %90 ile %100 arasında değişen oranlarda pozitif olup pemfigus tanısında tüm pemfigus alt grupları için en güvenilir ve sensitif testtir (3,12). Çalışmamızda DİF inceleme yapılan hastaların %97.6'sında pozitiflik mevcuttu. Literatüre baktığımızda; bu pozitiflik oranı İran'dan bildirilen çalışmalara

(%93 ve %94.7) kıyasla daha fazla, Makedonya ve Bangaldeş’den bildirilenlere (%100) göre ise daha azdır (26,32,35,189). PV’li hastalarda ise DİF pozitifliği %89 ile %100 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (5,169,190). Çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek orandaki DİF pozitifliği, literatürle uyumlu olarak pemfigus şüphesi olan tüm hastalara DİF inceleme yapılması gerektiğini ve DİF incelemenin pemfigus tanısında en güvenilir ve sensitif test olduğunu desteklemektedir.

Pemfiguslu hastaların tamamına yakınında DİF incelemede intersellüler alanda depolanan immunoreaktan IgG’dir (3,26). Çalışmamızda da DİF inceleme yapılan pemfiguslu hastaların tamamına yakınında (%96) IgG ile intersellüler birikim mevcuttu. Ancak DİF inceleme pozitif olup da IgG ile intersellüler birikim saptanmayan çok az sayıda hastada C3 veya IgM ve IgA ile intersellüler birikim saptanmıştı. Benzer şekilde V’lckova-Laskoska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pemfiguslu hastalarda IgG ve/veya C3 ile intersellüler birikim saptanırken Amin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farklı olarak tüm hastalarda IgG ile intersellüler birikim saptanmıştır (26,35). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, DİF incelemede pemfigus tanısı koyabilmek için IgG ve/veya C3 ve/veya IgA ile intersellüler birikim paterninde immunfloresan boyanma saptanması gerektiğini, yalnızca IgG ile intersellüler birikim saptanmasının her zaman gerekli olmadığını göstermektedir.

Pemfiguslu hastalarda DİF incelemede, IgG ile intersellüler birikim ve bazı alt gruplarda ek olarak bazal membranda IgG birikimi şeklinde floresan boyanma paternleri olmaktadır (3,26,105,191). Çalışmamızda da DİF inceleme yapılan pemfiguslu hastalarda IgG ile üç farklı floresan boyanma paterni olduğu saptandı. Bunlar; intersellüler, bazal membranda bant veya bazal membranda lineer birikim paterninde floresan boyanmalardı.

Pemfiguslu hastalarda IgG depolanmasına sıklıkla C3 depolanması eşlik etmekle birlikte literatürde tek başına IgG depolanmasının daha yaygın olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (3,35,192). Az sayıda olguda ise IgG ile birlikte IgM ve/veya IgA da depolanabilmektedir (3,192). Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak intersellüler IgG depolanmasına, hastaların çoğunda (%74) C3, az bir kısmında ise (%1.6) IgM ve (%2.5) IgA eşlik etmekteydi. Kumar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PV’li hastalarda farklı olarak daha yüksek oranlarda IgG ile birlikte IgM (%25) veya IgA (%6.25) depolanmasının olduğu bildirilmiştir (192). Bu bulgular pemfiguslu hastalarda DİF incelemede belirlenen en yaygın floresan boyanma şeklinin; IgG ve

C3'ün birlikte (%74) intersellüler birikim paterninde floresan boyanma olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda DİF inceleme yapılan pemfiguslu hastalarda C3 ile; intersellüler, epidermiste veya bazal membranda granüler, bazal membranda lineer, bazal membranda bant ve perivasküler birikim paterninde floresan boyanma şekilleri mevcuttu. C3 ile intersellüler birikim hastaların %72.33'ünde saptandı. Amin ve arkadaşlarının çalışması (%41 oranında C3 ile intersellüler birikim) ile karşılaştırıldığında; çalışmamızda elde ettiğimiz C3 ile intersellüler birikim oranının daha fazla olması dikkat çekiciydi (35). Özellikle tedavi edilmemiş olgularda, IgG ile birlikte kompleman komponentleri de (C3) intersellüler birikim göstermekte, bu birliktelik hastalığın aktivitesi hakkında fikir verebilmektedir (193,194). Bu sebeple çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun, hastalığın aktif veya geç döneminde kliniğimize başvurmuş olduğunu, buna bağlı olarak da yüksek oranda C3 ile intersellüler birikim elde ettiğimizi düşünmekteyiz. Bununla birlikte literatürle uyumlu olarak pemfiguslu hastalarda IgG birikimi C3 birikiminden daha sık görülmekteydi.

Pemfigusta intersellüler birikime ek olarak bazı hastalarda immunoreaktan (IgG ve/veya C3) birikimi bazal membranda olabilmektedir. Bu durum PE ve PNP'lu olgularda görülebilmekle birlikte birikim PE'de bant şeklinde, PNP'da ise lineer şekilde olmaktadır (3,26,105,191,195). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak bazı pemfiguslu hastalarda intersellüler birikime ek olarak bazal membranda immunoreaktan birikimi saptandı. İntersellüler birikime ek olarak IgG ile bazal membranda bant veya lineer birikim PV ve PE'li hastalarda (lineer birikim) mevcuttu. C3 ile bazal membranda bant ise pemfiguslu hastaların %4.4'ünde mevcut olup pemfigus alt gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. PE'lu hastaların %5.5'inde IgG ile bazal membranda lineer birikim saptanırken IgG ve/veya C3 ile bazal membranda bant, PE'lu hastaların hiç birinde saptanmadı. Elde ettiğimiz bu bulgular; intersellüler birikime ilaveten IgG ve/veya C3 ile bazal membranda bant şeklinde birikimin PE'a özgü olmadığını diğer alt gruplarda da saptanabileceğini göstermektedir. C3 ile bazal membranda lineer birikim ise pemfiguslu hastaların %4.7'sinde mevcut olup pemfigus alt gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde PVeg'li (%22.2) ve PNP'lu (%66.7) hastalarda daha fazla saptandı. Anhalt ve arkadaşları tarafından farklı bir antite olarak tanımlanan PNP'da, tanıya götürücü beş kriterden biri; DİF incelemede intersellüler IgG ve C3 birikimi ve/veya bazal membranda lineer C3 birikimidir (105). Camisa ve Helm ise bu beş kriteri modifiye ederek PNP tanısı için majör ve

minör kriterler oluşturmıştır. Bu kriterlerden DİF inceleme ile intersellüler ve bazal membranda boyanma, minor tanı kriteri olarak belirlemiştir (156). Birçok yayında PNP'da intersellüler birikime ek olarak bazal membranda lineer biçimde immunoreaktan birikimi olduğu, Mehregan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu birikim oranının bizim çalışmamıza göre daha yüksek (%100) olduğu bildirilmiştir (3,105,191,196). Joly ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bu birikim oranının bizim çalışmamıza göre daha düşük (%41) olduğu, PV ve PF'lu hastalarda da görülebileceği (%8,6 sıklığında) bildirilmiştir (197). Ancak bu tarzdaki birikim PVeg'li ve diğer pemfiguslu hastalarda bildirilmemiştir. Çalışmamızda intersellüler birikime ek olarak C3 ile bazal membranda lineer birikimin PNP'sa özgü bir bulgu olmadığını literatürden farklı olarak bu bulgunun diğer pemfigus alt gruplarında da görülebileceğini belirledik. Ancak bu durumu özellikle PNP ve PVeg'li hastalarda daha fazla saptamamız dikkat çekiciydi. PNP'lu hastaların çoğunluğunda intersellüler birikime ek olarak C3 ile bazal membranda lineer birikim saptamamız, Camisa ve Helm tarafından PNP minör tanı kriteri olarak tanımlanan DİF inceleme ile intersellüler ve bazal membranda boyanmanın PNP tanısına götürücü değil de PNP tanısını destekleyici bir kriter olduğunu doğrulamaktadır. Sonuç olarak elde ettiğimiz bu bulgular; DİF incelemede intersellüler birikime ek olarak bazal membranda immunoreaktan birikimi saptandığı zaman, tanının pemfigus alt gruplarından PNP veya PVeg olma olasılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

IgM ile floresan boyanma pemfigus dışında lupus eritematozus, sistemik skleroz, akiz epidermolizis bülloza, vaskülit, dermatitis herpetiformis ve liken planuslu olgularda da görülebilmektedir. Ancak bu hastalıkların hepsinden farklı olarak pemfigustaki boyanma paterni intersellülerdir (3). Çalışmamızda DİF inceleme yapılan pemfiguslu hastalarda intersellüler birikim dışında IgM ile, perivasküler, bazal membranda lineer, sitoid cisim, bazal membranda veya dermoepidermal bölgede fibriler bant veya granüler birikim ve papiller dermiste granüler birikim paterninde floresan boyanma olabileceğini de gösterdik.

IgA pemfiguslu tüm hastalarda IgA ile intersellüler birikim olmaktadır (3). Çalışmamızda da DİF incelemede IgA pemfiguslu hastaların tamamında ve PV'li hastaların %2.4'ünde IgA ile intersellüler birikim saptanmıştı. Cozzani ve arkadaşları pemfiguslu hastalardaki (PV ve PF) IgA ile intersellüler birikim oranını daha fazla (%9.3) bildirmişlerdir (198). Bu bulgular IgA ile intersellüler birikimin IgA pemfigusuna özgü olmadığını PV'de de görülebileceğini göstermektedir.

DİF incelemede perivasküler birikim (IgG, IgM, IgA, C3 veya fibrinojen ile); porfiriler, bağ dokusu hastalıkları ve vaskülitlerde görülebilmekle birlikte pemfigusta bildirilmemiştir (3). Çalışmamızda perivasküler birikim paterninde floresan boyanma immunoreaktanlardan IgM, C3 ve fibrinojen ile mevcuttu ve birlikte değil ayrı ayrı boyanma gösteriyorlardı. Pemfiguslu hastaların %3.5'inde perivasküler birikim saptanmış olup bu durum herhangi bir pemfigus alt grubuna özgü değildi. Çalışmamız retrospektif olduğu ve kontrol grubu içermediği için saptanan perivasküler birikimin tesadüfi olduğunu düşünmekteyiz.

Pemfigus tanısında DİF inceleme, İİF incelemeye göre daha güvenilir ve sensitif bir yöntemdir (1-3). Yapılan çalışmalarda İİF inceleme pozitifliği pemfiguslu hastalarda %78 ile %86, PV'li hastalarda %77 ile %86.2, FS'li hastalarda ise %71 ile %81 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (5,32,175,190,199-202). Çalışmamızda ise İİF inceleme yapılan hastaların %94.7'sinde pozitiflik mevcut olup altın standart test olan DİF incelemeye göre İİF incelemenin sensitivitesi %93 olarak belirlendi. Mevcut çalışmalar ile kıyaslandığında pemfiguslu hastalarımızdaki İİF inceleme sensitivitesi yüksektir. Ancak DİF inceleme (%97.6), İİF incelemeye göre pemfiguslu hastalarda biraz daha fazla oranda pozitif. Bu bulgu literatürle uyumlu olarak DİF incelemenin, İİF incelemeye göre daha güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Substrat olarak sıçan mesane epitelini kullanan İİF inceleme PNP için spesifik ve duyarlı bir testtir. Diğer pemfigus alt gruplarında antikorlar sadece çok katlı yassı epitele bağlanırken PNP'de değişken epitele de bağlanırlar. Mesane epitelinde desmoplakin içerdiği ve desmoglein içermediği için diğer pemfiguslar ile ayırıcı tanıda sıçan mesane epitelinde antikorların gösterilmesi tanıda duyarlı bir test olarak kabul edilmektedir (16,195). Ancak sıçan mesane epitelinde bu testin negatif olma olasılığı %25'tir (16). Helou ve arkadaşları 28 PNP'li hasta ile yaptıkları bir çalışmada substrat olarak sıçan mesane epitelini kullanan İİF incelemenin sensitivitesini %75, spesifitesini %83 olarak belirlenmişlerdir (203). Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada substrat olarak sıçan mesane epitelini kullanan İİF incelemenin spesifitesi %98.9 olarak bildirilmiş, ek olarak otoimmün büllü hastalığı olmayan malinitesi olan tüm hastalarda İİF inceleme negatif saptanmıştır (204). Joly ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise substrat olarak sıçan mesane epitelini kullanan İİF incelemenin sensitivitesi %86, spesifitesi; PNP için %98, pemfigus ve malinite birlikteliği için %100 olarak bildirilmiştir (197). Çalışmamızda ön tanısı PNP olan 3 hastaya substrat olarak sıçan mesane epitelini kullanan İİF inceleme yapılmıştı.

Hastalardan ikisinde pozitiflik, birinde negatiflik saptandı. Pozitiflik saptanan hastalardan sadece birine PNP tanısı konuldu. Diğer hastada tanı PV ile uyumlu olmakla birlikte anamnezde malinite öyküsü (KLL) mevcuttu. Negatiflik saptanan hastaya ise PV tanısı konuldu. Ayrıca PNP tanısı konulan üç hastadan sadece bir tanesine substrat olarak sıçan mesane epiteli kullanılan İİF inceleme yapılmıştı ve daha önce belirtildiği üzere bu hastada pozitiflik mevcuttu. PNP tanısında minör tanı kriterlerinden biri olan, substrat olarak sıçan mesane epiteli kullanılan İİF incelemede intersellüler birikimin saptanması PNP dışında PV ve PF'da da görülebilmektedir (16,197,205). Çalışmamızda da benzer şekilde PNP dışında PV'li bir hastada birikim mevcuttu. Sonuç olarak hasta sayısı az olmakla birlikte elde ettiğimiz bu bulgular literatürle uyumlu olarak otoimmün büllü hastalık ve malinite birlikteliğinde substrat olarak sıçan mesane epiteli kullanılan İİF incelemenin duyarlı bir yöntem olduğunu ancak PNP'ye özgü olmadığını desteklemektedir.

Bazı pemfigus alt gruplarında DİF incelemede intersellüler birikime ek olarak bazal membranda immunoreaktan birikiminin olabileceği daha önce belirtilmişti (3,26,105,191,195). Bu bilgi doğrultusunda klinik tutulum tipi ile spesifik immunoreaktan birikimi arasında ilişki olup olmadığını, eğer ilişki varsa hastalığın alt grubunun belirlenmesinde bu ilişkinin önemli olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla; IgG ile bazal membranda bant veya lineer, C3 ile bazal membranda bant, C3 ile bazal membranda lineer, IgA ile intersellüler ve perivasküler birikime göre klinik tutulum tiplerinin dağılımını değerlendirildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Klinik tutulum tipi kutanöz tip pemfigus ile uyumlu olan 60 hastanın hiçbirinde C3 ile bazal membranda bant paterninde boyanma saptanmaması dikkat çekiciydi. Bu bulgu; ek olarak bazal membranda bant şeklinde immunoreaktan birikiminin nadiren mukoza, sıklıkla sadece deri tutulumu yapan PE'ye özgü olmadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda spesifik DİF bulguları ile etkilenen vücut bölgeleri arasında ilişki olup olmadığını da değerlendirdik. Perivasküler, IgG ile bazal membranda bant veya lineer, IgA ile intersellüler ve C3 ile bazal membranda bant veya lineer birikim ile etkilenen vücut bölgeleri arasında ilişki saptanmadı.

Dsg ELİSA pemfigus tanısında ve PV ile PF'un ayrımında; Dsg1 ve Dsg3'e karşı gelişen spesifik antikorları belirlemede kullanılan sensitif ve spesifik bir testtir (20). Çalışmamızda ELİSA Dsg1, çalışılan PF'lu hastaların %100'ünde, PV'li hastaların ise %50'sinde pozitif bulundu. Literatürdeki birçok çalışma (%97.9 ile %100 arasında değişen sıklıkta) ile kıyaslandığında PF'lu hastalardaki anti-Dsg1 antikor sıklığı benzerdi (199,200,206-208). Ancak

PV'li hastalardaki anti-Dsg1 antikor sıklığı birçok çalışmaya (%62 ile %95 arasında değişen sıklıkta) göre düşük olup, Zagorodniuk ve arkadaşlarının bildirdiklerine (%44) göre yüksekti (188,199,200,207-209). Dsg3 çalışılan PV'li hastaların %85'inde pozitiflik, PF'lu hastaların ise hepsinde negatiflik saptanmıştı. PV'li hastalarda belirlediğimiz anti-Dsg3 antikor sıklığı birçok çalışmadan (sıklık %87.5 ile %100 arasında değişiyordu) düşük olup, Huang ve arkadaşlarının çalışması ile aynıydı, Zagorodniuk ve arkadaşlarının çalışmasından ise daha yüksekti. (188,199,200,206-209). PF'lu hastalarda anti-Dsg3 antikor negatifliği benzer şekilde önceki çalışmalarda da bildirilmişti (199,207,208). Ancak Patricia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PF'lu hastalarda anti-Dsg3 antikor düşük sıklıkta (%8) belirlenmiştir (200). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, Dsg antikorlarının PV'de Dsg3 (sıklıkla pozitif) ve Dsg1; PF'da ise Dsg1 olacak şekilde dağılım gösterdiğini desteklemektedir.

“*Desmoglein kompensasyon teorisine*” göre pemfiguslu hastalarda Dsg'lere karşı gelişen spesifik antikorların tipleri ile etkilenen vücut bölgeleri arasında bir ilişki vardır. Şöyle ki; sadece anti-Dsg1 pozitifliğinde deri, sadece anti-Dsg3 pozitifliğinde mukoza ve/veya minimal deri, hem anti-Dsg1 hem de anti-Dsg3 pozitifliğinde ise şiddetli deri ve mukoza tutulumu olmaktadır (112). Bu teori doğrultusunda, Dsg1 ve Dsg3'ün birlikte çalışıldığı hastalarda Dsg pozitifliğinin etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımını değerlendirdik. Sadece Dsg1 pozitifliği olan 5 hastanın 3'ünde sadece deri, 2'sinde deri ve mukoza tutulumu mevcuttu. Benzer şekilde hem Dsg1 hem de Dsg3 pozitifliği gösteren 5 hastanın 3'ünde deri ve mukoza, 2'sinde sadece deri tutulumu mevcuttu. Sadece Dsg3 pozitifliği gösteren 9 hastanın ise 1'inde sadece mukoza, 8'inde deri ve mukoza tutulumu mevcuttu. Anti-Dsg antikorlarının tipi ile etkilenen vücut bölgesi arasındaki ilişki genel olarak “*Desmoglein kompensasyon teorisi*” ile uyumluydu. Ancak bu teori ile uyuşmayacak şekilde; Dsg3 pozitif olup mukoza tutulumu olmayan ve Dsg3 negatif olup mukoza tutulumu olan hastalar da mevcuttu. Bu hastaların dosya bilgileri yeniden gözden geçirildiğinde; hastalar tedavi almakta iken testin yapıldığı ve/veya hastalık bulgularının yakın zamanda ortaya çıktığı görüldü. Bu bulgular, Dsg3 pozitif olup mukoza tutulumu olmayan hastalarda; hastalık süresinin kısa olmasına bağlı henüz mukoza tutulumunun ortaya çıkmadığını, Dsg3 negatif olup mukoza tutulumu olan hastalarda ise; tedavi ile anti-Dsg3'ün negatifleştiğini düşündürmektedir. Buna göre ELİSA Dsg uygulanan hasta sayımız az olmakla birlikte, elde ettiğimiz sonuçlar pemfiguslu hastalarda, anti-Dsg antikorlarının tipi ile etkilenen vücut bölgesi arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Ancak etkilenen vücut bölgelerine göre Dsg

dağılımını gerçek anlamda söyleyebilmek için, bu tetkikin tedavili ve tedavisiz dönemlerde bakıldığı, çok sayıda hasta içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Birçok yayında (%0.7 ile %9.4 arasında değişen oranlarda) pemfigus ile malinite birlikteliği bildirilmiştir (7,21,26,32). Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak hastaların %3.1'inde pemfigus ile malinite birlikteliği vardı. Bazı çalışmalarda pemfigus ile malinite birlikteliği sadece PNP'lu hastalarda mevcuttu (21,26). Çalışmamızda ise pemfigus ile malinite birlikteliği olan hastaların %17'sinde tanı PNP ile uyumlu olup %83'ünde PV veya PF ile uyumluydu. Bu bulgular pemfigus ile malinite birlikteliğinin her zaman PNP anlamına gelmediğini göstermektedir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz verilere göre; pemfigus tanısında sitolojik, histopatolojik ve immunopatolojik incelemeler arasında en duyarlı yöntem DİF incelemesidir. Pemfigus tanısı konulduktan sonra hastalığın alt grubunun belirlenmesinde, klinik tutulum tipinin yüzeysel ve derin pemfigus ayırımı yapmada yol gösterici olduğunu, histopatolojik inceleme ile varyant ayırımı yapmanın çoğunlukla mümkün olduğunu ancak her zaman güvenilir olmadığını, immunopatolojik bulguların ise varyant ayırımı yapmada yardımcı olmadığını belirledik. DİF inceleme bulguları ile klinik tutulum tipi arasında bir ilişki saptamadık. Bu nedenle immunfloresan bulgularla, hastalığın kutanöz veya mukozal tutulum tiplerinin ayırt edilmesi mümkün olmamakta ancak, immunfloresan yöntem yüksek tanı değerini hala korumaktadır.

7. SONUÇLAR

1. Toplumumuzda otoimmün büllü hastalıklar içinde en sık görülen pemfigus olup, hastalığın alt gruplarına göre dağılımında birinci sırada PV yer almaktadır.
2. Nadiren çocukluk çağında ve daha ileri yaşlarda da tanı konulabilmekle birlikte sıklıkla orta yaştaki erişkinler etkilenmektedir. Toplumumuzda PV ve PE'a göre PF daha ileri yaşta, PVeg ise daha genç yaşta görülmektedir.
3. Pemfigus erkeklere oranla kadınlarda daha fazla görülmekle birlikte PF ve PE erkek olguları biraz daha fazla etkilemektedir.
4. Pemfigus lezyonları hastaların büyük çoğunluğunda deri ve mukozalarda yerleşim göstermektedir. En sık tutulan mukoza oral mukoza, en sık tutulan vücut bölgesi ise gövdedir.
5. Pemfigus alt gruplarına göre deri ve mukoza tutulumunun sıklığı farklılık göstermektedir. Deri tutulumu PF ve PE'da daha fazla, mukoza tutulumu ise PV'de daha fazla görülmektedir.
6. PV'de klinik olarak en sık, hem mukoza hem de deri tutulumu görülmektedir.
7. Klinik tutulum tipi; PF ve PE tanısı alan hastalarda kutanöz tip pemfigusla, PV ve PVeg tanısı alan hastalarda ise mukozal tip pemfigusla daha fazla birliktelik göstermektedir.
8. Pemfigusta intraepidermal ayrışmanın düzeyi hastaların büyük çoğunluğunda tanı ile uyumlu olup özellikle yüzeysel pemfigus varyantlarında bazen histopatolojik olarak subkorneal ayrışma yerine suprabazal ayrışma saptanabilmektedir..
9. Klinik tutulum tiplerine göre histopatolojik bulguların dağılımında; subkorneal ayrışma kutanöz tip pemfigusla, suprabazal ayrışma ise mukozal tip pemfigusla daha fazla birliktelik göstermektedir.
10. Histopatolojik ve immunopatolojik incelemeler içinde pemfigus tanısında en duyarlı test DİF incelemesidir. Çalışmamızda altın standart test olan DİF incelemeye göre sitolojik tetkikin sensitivitesi %92, histopatolojik incelemenin sensitivitesi %88 ve İİF incelemenin sensitivitesi ise %93 olarak belirlendi.
11. Pemfiguslu hastalarda, DİF incelemede en sık intersellüler birikim gösteren immunoreaktan IgG'dir. IgG'ye göre C3 ile intersellüler birikim biraz daha az görülmekle birlikte nadiren IgM ve IgA ile de intersellüler birikim görülebilmektedir. DİF incelemede belirlenen en

yaygın floresan boyanma şekli ise; IgG ve C3'ün birlikte intersellüler birikim paterninde floresan boyanma göstermesidir.

12. Pemfigusta intersellüler birikime ek olarak bazı hastalarda farklı paternlerde immunoreaktan birikimi olabilmektedir. Bu paternlerden en belirginini bazal membranda immunoreaktan birikimidir. Bazal membranda bant şeklinde immunoreaktan birikimi PE'a özgü değildir. Bazal membranda lineer paternde immunoreaktan birikimi ise PNP ve PVeg'lı hastalarda daha fazla görülmektedir.
13. Otoimmün büllü hastalık ve malinite birlikteliğinde substrat olarak sıçan mesane epiteli kullanılan İİF inceleme duyarlı bir yöntemdir. Ancak PNP'a özgü bir yöntem değildir.
14. Pemfigusta, klinik tutulum tipi ile DİF inceleme bulguları arasında ilişki yoktur. Ayrıca spesifik immunoreaktan birikimi ile etkilenen vücut bölgeleri arasında da bir ilişki bulunamamıştır.
15. ELİSA yöntemi ile belirlenen Dsg antikoru; PV'de anti-Dsg3 ve anti-Dsg1, PF'da ise anti-Dsg1'dir.
16. Desmoglein antikoru; sadece anti-Dsg1 pozitifliğinde; genellikle deri tutulumu, anti-Dsg3 ve/veya eşlik eden anti-Dsg1 pozitifliğinde ise; çoğunlukla deri ve mukoza tutulumu ortaya çıkmaktadır.
17. Pemfigus ile malinite birlikteliği her zaman PNP olarak değerlendirilmemelidir.

8. KAYNAKLAR

1. Bystry J.C., Rudolph J.L. (2005): Pemphigus, *Lancet* Jul 2-8, 366(9479), 61-73
2. Ioannides D., Lazaridou E., Rigopoulos D. (2008): Pemphigus, *J Eur Acad Dermatol Venereol* Dec, 22(12), 1478-96
3. Mutasim D.F., Adams B.B. (2001): Immunofluorescence in dermatology, *J Am Acad Dermatol* Dec, 45(6), 803-22
4. Kumar K.A. (2008): Incidence of pemphigus in Thrissur district, south India, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* Jul-Aug, 74(4), 349-51
5. Ljubojević S., Lipozencić J., Brenner S., Budimčić D. (2002): Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period, *J Eur Acad Dermatol Venereol* Nov, 16(6), 599-603
6. Salmanpour R., Shahkar H., Namazi M.R., Rahman-Shenas M.R. (2006): Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991-2000), *Int J Dermatol* Feb, 45(2), 103-5
7. Tsankov N., Vassileva S., Kamarashev J., Kazandjieva J., Kuzeva V. (2000): Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995), *Int J Dermatol* Feb, 39(2), 104-8
8. Uzun S. (2008): Pemfigus: Klinik Deneyimlerimiz ve Dirençli Olgularda Tedavi Seçenekleri, *Türkderm* Haziran, 42(Ek 1), 10-2
9. Mimouni D., Bar H., Gdalevich M., Katzenelson V., David M. (2008): Pemphigus-analysis of epidemiological factors in 155 patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol* Nov, 22(10), 1232-5
10. Wu H., Schapiro B., Harist T.J. (2005): Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. In: Elenitsas R., Johnson B.L., Murphy G.F., Elder D.E. (eds): *Lever's histopathology of the skin*, 9 th edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishing Philadelphia, pp. 243-91
11. Brenner S., Bialy-Golan A., Ruocco V. (1998): Drug-induced pemphigus, *Clin Dermatol* May-Jun, 16(3), 393-7

12. Amagai M. (2003): Pemphigus. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., Horn T.D., Mancini A.J., Mascaro J.M., Salasche S.J., Saurat J.H., Stingl G. (eds): *Dermatology*, Mosby Elsevier Limited Spain, pp. 449-62
13. Hu C.H., Michel B., Schiltz J.R. (1978): Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody. An ultrastructural study, *Am J Pathol* Feb, 90(2), 345-62
14. Schiltz J.R., Michel B. (1976): Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum, *J Invest Dermatol* Aug, 67(7), 254-60
15. Anhalt G.J., Labib R.S., Voorhees J.J., Beals T.F., Diaz L.A. (1982): Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease, *N Engl J Med* May 20, 306(20), 1189-96
16. Robinson N.D., Hashimoto T., Amagai M., Chan L.S. (1999): The new pemphigus variants, *J Am Acad Dermatol* May, 40(5 Pt 1), 649-70
17. Stanley J.R., Yaar M., Hawley-Nelson P., Katz S.I. (1982): Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes, *J Clin Invest* Aug, 70(2), 281-8
18. Amagai M., Klaus-Kovtun V., Stanley J.R. (1991): Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion, *Cell* Nov 29, 67(5), 869-77
19. Ishii K., Amagai M., Hall R.P., Hashimoto T., Takayanagi A., Gamou S., Shimizu N., Nishikawa T. (1997): Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins, *J Immunol* Aug 15, 159(4), 2010-7
20. Amagai M., Tsunoda K., Zillikens D., Nagai T., Nishikawa T. (1999): The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile, *J Am Acad Dermatol* Feb, 40(2 Pt 1), 167-70
21. Uzun S., Durdu M., Akman A., Gunasti S., Uslular C., Memisoglu H.R., Alpsoy E. (2006): Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases, *Int J Dermatol* May, 45(5), 223-8
22. Karıncaoğlu Y. (2008): Pemfigus: Epidemiyoloji ve Patogenez, *Türkderm* Haziran, 42(Ek 1), 1-4

23. Hietanen J., Salo O.P. (1982): Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978, *Acta Derm Venereol*, 62(6), 491-6
24. Simon D.G., Krutchkoff D., Kaslow R.A., Zarbo R. (1980): Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977, *Arch Dermatol* Sep, 116(9), 1035-7
25. Hahn-Ristic K., Rzany B., Amagai M., Bröcker E.B., Zillikens D. (2002): Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans, *J Eur Acad Dermatol Venereol* Jan, 16(1), 68-71
26. V'lcikova-Laskoska M.T., Laskoski D.S., Kamberova S., Caca-Biljanovska N., Volckova N. (2007): Epidemiology of pemphigus in Macedonia: a 15-year retrospective study (1990-2004), *Int J Dermatol* Mar, 46(3), 253-8
27. Bastuji-Garin S., Souissi R., Blum L., Turki H., Nouira R., Jomaa B., Zahaf A., Ben Osman A., Mokhtar I., Fazaa B. et al. (1995): Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women, *J Invest Dermatol* Feb, 104(2), 302-5
28. Kyriakis K.P., Vareltzidis A.G., Tosca A.D. (1995): Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach, *Int J Dermatol* Mar, 34(3), 181-5
29. Micali G., Musumeci M.L., Nasca M.R. (1998): Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily, *Int J Dermatol* Mar, 37(3), 197-200
30. Tallab T., Joharji H., Bahamdan K., Karkashan E., Mourad M., Ibrahim K. (2001): The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia, *Int J Dermatol* Sep, 40(9), 570-2
31. Mahé A., Flageul B., Cissé I., Kéita S., Bobin P. (1996): Pemphigus in Mali: a study of 30 cases, *Br J Dermatol* Jan, 134(1): 114-9
32. Chams-Davatchi C., Valikhani M., Daneshpazhooh M., Esmaili N., Balighi K., Hallaji Z., Barzegari M., Akhiani M., Ghodsi Z., Mortazavi H., Naraghi Z. (2005): Pemphigus: analysis of 1209 cases, *Int J Dermatol* Jun, 44(6), 470-6
33. Asilian A., Yoosefi A., Faghini G. (2006): Pemphigus vulgaris in Iran: epidemiology and clinical profile, *Skinmed* Mar-Apr, 5(2), 69-71

34. Alsaleh Q.A., Nanda A., Al-Baghli N.M., Dvorak R. (1999): Pemphigus in Kuwait, *Int J Dermatol* May, 38(5), 351-6
35. Amin M.N., Islam A.Z.(2006): Clinical, histologic and immunologic features of pemphigus in Bangladesh, *Int J Dermatol* Nov, 45(11), 1317-8
36. Seo P.G., Choi W.W., Chung J.H. (2003): Pemphigus in Korea: clinical manifestations and treatment protocol, *J Dermatol* Nov, 30(11), 782-8
37. Ishii N., Maeyama Y., Karashima T., Nakama T., Kusuhara M., Yasumoto S., Hashimoto T. (2008): A clinical study of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an 11-year retrospective study (1996-2006), *Clin Exp Dermatol* Aug, 33(5), 641-3
38. Turgutalp S.Ç., Harman M. (2007): Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran pemfiguslu hastaların klinik özellikleri, *Dicle Tıp Dergisi*, 34(2), 116-9
39. Aboobaker J., Morar N., Ramdial P.K., Hammond M.G. (2001): Pemphigus in South Africa, *Int J Dermatol* Feb, 40(2), 115-9
40. Morini J.P., Jomaa B., Gorgi Y., Saguem M.H., Noura R., Roujeau J.C., Revuz J. (1993): Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Sousse area of Tunisia, *Arch Dermatol* Jan, 129(1), 69-73
41. Warren S.J., Lin M.S., Giudice G.J., Hoffmann R.G., Hans-Filho G., Aoki V., Rivitti E.A., Santos V., Diaz L.A. (2000): The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research, *N Engl J Med* Jul 6, 343(1), 23-30
42. Chiossi M.P., Roselino A.M. (2001): Endemic Pemphigus foliaceus ("Fogo selvagem"): a series from the Northeastern region of the State of São Paulo, Brazil, 1973-1998, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* Mar-Apr, 43(2), 59-62
43. Yazganoğlu K.D., Baykal C., Küçüköğlu R. (2006): Childhood pemphigus vulgaris: five cases in 16 years, *J Dermatol* Dec, 33(12), 846-9
44. Ribeiro A.M., Alvarez R.R., Friedman H., Campbell I. (2005): The profile of fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus) at the University Hospital of Brasilia-Brazil. Epidemiological and clinical considerations, *Int J Dermatol* Apr, 44(4), 293-8
45. Diaz L.A., Sampaio S.A., Rivitti E.A., Martins C.R., Cunha P.R., Lombardi C., Almeida F.A., Castro R.M., Macca M.L., Lavrado C. et al. (1989): Endemic pemphigus foliaceus

- (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies, *J Invest Dermatol* Jan, 92(1), 4-12
46. Ahmed A.R., Yunis E.J., Khatri K., Wagner R., Notani G., Awdeh Z., Alper C.A. (1990): Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris, *Proc Natl Acad Sci USA* Oct, 87(19), 7658-62
 47. Valikhani M., Kavusi S., Chams-Davatchi C., Daneshpazhooh M., Barzegari M., Ghiasi M., Abedini R. (2007): Pemphigus and associated environmental factors: a case-control study, *Clin Exp Dermatol* May, 32(3), 256-60
 48. Ahmed A.R., Park M.S., Tiwari J.L., Terasaki P.I. (1987): Association of DR4 with pemphigus, *Exp Clin Immunogenet*, 4(1), 8-16
 49. Szafer F., Brautbar C., Tzfoni E., Frankel G., Sherman L., Cohen I., Hacham-Zadeh S., Aberer W., Tappeiner G., Hol. (1987): Detection of disease-specific restriction fragment length polymorphisms in pemphigus vulgaris linked to the DQw1 and DQw3 alleles of the HLA-D region, *Proc Natl Acad Sci USA* Sep, 84(18), 6542-5
 50. Ahmed A.R., Wagner R., Khatri K., Notani G., Awdeh Z., Alper C.A., Yunis E.J. (1991): Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris, *Proc Natl Acad Sci USA* Jun 1, 88(11), 5056-60
 51. Carcassi C., Cottoni F., Floris L., Vacca A., Mulargia M., Arras M., Boero R., La Nasa G., Ledda A., Pizzati A., Cerimele D., Contu L. (1996): HLA haplotypes and class II molecular alleles in Sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris, *Tissue Antigens* Dec, 48(6), 662-7
 52. Kavala M., Can B., Diler S., Oğuz F., Önal E., Kocatürk E. (2007): Pemfigus hastalarında ve sağlıklı yakınlarında HLA antijenlerinin değerlendirilmesi, *Türkderm*, 41(3), 86-9
 53. Niizeki H., Inoko H., Mizuki N., Inamoto N., Watababe K., Hashimoto T., Nishikawa T. (1994): HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 genotyping in Japanese pemphigus vulgaris patients by the PCR-RFLP method, *Tissue Antigens* Oct, 44(4), 248-51
 54. Delgado J.C., Yunis D.E., Bozón M.V., Salazar M., Deulofeut R., Turbay D., Mehra N.K., Pasricha J.S., Raval R.S., Patel H., Shah B.K., Bhol K., Alper C.A., Ahmed A.R., Yunis E.J. (1996): MHC class II alleles and haplotypes in patients with pemphigus vulgaris from India, *Tissue Antigens* Dec, 48(6), 668-72

55. Birol A, Anadolu R.Y., Tutkak H., Gürgey E. (2002): HLA-class 1 and class 2 antigens in Turkish patients with pemphigus, *Int J Dermatol* Feb, 41(2), 79-83
56. Azizlerli G., Sarıca R., Özkaya E., Sönmez G. (1993): Pemfigus Vulgaris ile HLA Doku Grupları Arasındaki İlişkiler, *Deri Hast Frengi Arş* Ocak-Mart, 27(1), 27-9
57. Petzl-Erler M.L., Santamaria J. (1989): Are HLA class II genes controlling susceptibility and resistance to Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem), *Tissue Antigens* Mar, 33(3), 408-14
58. Moraes J.R., Moraes M.E., Fernandez-Vina M., Diaz L.A., Friedman H., Campbell I.T., Alvarez R.R., Sampaio S.A., Rivitti E.A., Stastny P. (1991): HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil, *Immunogenetics*, 33(5-6), 388-91
59. Moraes M.E., Fernandez-Vina M., Lazaro A., Diaz L.A., Filho G.H., Friedman H., Rivitti E., Aoki V., Stastny P., Moraes J.R. (1997): An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations, *Tissue Antigens* Jan, 49(1), 35-40
60. Pavoni D.P., Roxo V.M., Marquart Filho A., Petzl-Erler M.L. (2003): Dissecting the associations of endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) with HLA-DRB1 alleles and genotypes, *Genes Immun* Mar, 4(2), 110-6
61. Lin M.S., Fu C.L., Aoki V., Hans-Filho G., Rivitti E.A., Moraes J.R., Moraes M.E., Lazaro A.M., Giudice G.J., Stastny P., Diaz L.A. (2000): Desmoglein-1-specific T lymphocytes from patients with endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem), *J Clin Invest* Jan; 105(2), 207-13
62. Matzner Y., Erlich H.A., Brautbar C., Sanilevitch A., Landau M., Brenner S., Friedmann A. (1995): Identical HLA class II alleles predispose to drug-triggered and idiopathic pemphigus vulgaris, *Acta Derm Venereol* Jan, 75(1), 12-4
63. Beutner E.H., Chorzelski T.P.(1976): Studies on etiologic factors in pemphigus, *J Cutan Pathol* , 3(2), 67-74
64. Brenner S., Dorfman B., Himelfarb M. (1985): Familial pemphigus vulgaris, *Dermatologica*, 171(1), 38-40

65. Graham-Brown R.A., Lister D.M. (1987): Pemphigus in an Indian mother and daughter, ***Br J Dermatol*** Feb, 116(2), 253-8
66. Laskaris G., Sklavounou A., Stavrou A., Stavropoulou K. (1989): Familial pemphigus vulgaris with oral manifestations affecting two Greek families, ***J Oral Pathol Med*** Jan, 18(1), 49-53
67. Brenner S., Hodak E., Dascalu D., Lurie R., Wolf R. (1990): A possible case of drug-induced familial pemphigus, ***Acta Derm Venereol***, 70(4), 357-8
68. Katzenelson V., David M., Zamir R., Mellibovsky J., Idises C., Sandbank M. (1990): Familial pemphigus vulgaris, ***Dermatologica***, 181(1), 48-50
69. Starzycki Z., Chorzelski T.P., Jablonska S. (1998): Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter, ***Int J Dermatol*** Mar, 37(3), 211-4
70. Bordel-Gómez M.T., Sánchez-Estella J., Yuste-Chaves M., Santos-Durán J.C., Alonso-San Pablo M.T. (2006): Familial pemphigus vulgaris: immunogenetic study of HLA class II antigens, ***Actas Dermosifiliogr*** Oct, 97(8), 509-13
71. Reohr P.B., Manglabruks A., Janiga A.M., DeGroot L.J., Benjasuratwong Y., Soltani K. (1992): Pemphigus vulgaris in siblings: HLA-DR4 and HLA-DQw3 and susceptibility to pemphigus, ***J Am Acad Dermatol*** Aug, 27(2 Pt 1), 189-93
72. Brenner S., Tur E., Shapiro J., Ruocco V., D'Avino M., Ruocco E., Tsankov N., Vassileva S., Drenovska K., Brezoev P., Barnadas M.A., Gonzalez M.J., Anhalt G., Nousari H., Ramos-e-Silva M., Pinto K.T., Miranda M.F. (2001): Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical and qualitative food frequency questionnaire, ***Int J Dermatol*** Sep, 40(9), 562-9
73. Wohl Y., Brenner S. (2003): Pemphigus in Israel--an epidemiologic analysis of cases in search of risk factors, ***Isr Med Assoc J*** Jun, 5(6), 410-2
74. Mutasim D.F., Pelc N.J., Anhalt G.J. (1993): Paraneoplastic pemphigus, ***Dermatol Clin*** Jun, 11(3), 473-81
75. Lam S., Stone M.S., Goeken J.A., Massicotte S.J., Smith A.C., Folberg R., Krachmer J.H. (1992): Paraneoplastic pemphigus, cicatricial conjunctivitis, and acanthosis nigricans with pachydermatoglyphy in a patient with bronchogenic squamous cell carcinoma, ***Ophthalmology*** Jan, 99(1), 108-13

76. Yokokura H., Demitsu T., Kakurai M., Umemoto N., Azuma R., Yamada T., Suzuki M., Jimbu Y., Yoneda K., Ishii N., Hashimoto T. (2006): Paraneoplastic pemphigus mimicking erosive mucosal lichen planus associated with primary hepatocellular carcinoma, *J Dermatol* Dec, 33(12), 842-5
77. Menenakos C., Braumann C., Hartmann J., Jacobi C.A. (2007): Retroperitoneal Castleman's tumor and paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of the literature, *World J Surg Oncol* Apr, 28(5), 545
78. Goldberg I., Sasson A., Gat A., Srebrnik A., Brenner S. (2005): Pemphigus vulgaris triggered by glibenclamide and cilazapril, *Acta Dermatovenereol Croat*, 13(3), 153-5
79. Muhammad J.K., Lewis M.A., Crean S.J. (2002): Oral pemphigus vulgaris occurring during pregnancy, *J Oral Pathol Med* Feb, 31(2), 121-4
80. Okano M., Takijiri C., Aoki T., Wada Y., Hayashi A., Fuke Y., Nakayama M. (1990): Pemphigus vulgaris associated with pregnancy. A case report from Japan, *Acta Derm Venereol*, 70(6), 517-9
81. Kaufman A.J., Ahmed A.R., Kaplan R.P. (1988): Pemphigus, myasthenia gravis, and pregnancy, *J Am Acad Dermatol* Aug, 19(2 Pt 2), 414-8
82. Memar O.M., Rady P.L., Goldblum R.M., Yen A., Tying S.K. (1997): Human herpesvirus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus, *Arch Dermatol* Oct, 133(10), 1247-51
83. Tufano M.A., Baroni A., Buommino E., Ruocco E., Lombardi M.L., Ruocco V. (1999): Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction, *Br J Dermatol* Dec, 141(6), 1033-9
84. Izu K., Yamamoto O., Masuyuki K., Asahi M., Komai R., Yasumoto S., Hashimoto T. (2001): A case of pemphigus foliaceus associated with bullous impetigo successfully treated with tetracycline and nicotinamide, *J UOEH* Mar 1, 23(1), 59-67
85. Ruocco E., Aurilia A., Ruocco V. (2001): Precautions and suggestions for pemphigus patients, *Dermatology*, 203(3), 201-7
86. Brenner S., Wolf R. (1994): Possible nutritional factors in induced pemphigus, *Dermatology*, 189(4), 337-9
87. Ruocco V., Pisani M. (1982): Induced pemphigus, *Arch Dermatol Res*, 274(1-2), 123-40

88. Hertl M., Veldman C. (2001): Pemphigus--paradigm of autoantibody-mediated autoimmunity, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* Nov-Dec, 14(6), 408-18
89. Merlob P., Metzker A., Hazaz B., Rogovin H., Reisner S.H. (1986): Neonatal pemphigus vulgaris, *Pediatrics* Dec, 78(6), 1102-5
90. Wasserstrum N., Laros R.K. Jr. (1983): Transplacental transmission of pemphigus, *JAMA* Mar 18, 249(1), 1480-2
91. Amagai M., Hashimoto T., Green K.J., Shimizu N., Nishikawa T. (1995): Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus, *J Invest Dermatol* Jun, 104(6), 895-901
92. Cozzani E., Cacciapuoti M., Parodi A., Ghohestani R., Rebora A. (2000): Desmosomes and their autoimmune pathologies, *Eur J Dermatol* Jun, 10(4), 255-61
93. Kottke M.D., Delva E., Kowalczyk A.P. (2006): The desmosome: cell science lessons from human diseases, *J Cell Sci* Mar 1, 119(Pt 5), 797-806
94. Nousari H.C., Anhalt G.J. (1995): Bullous skin diseases, *Curr Opin Immunol* Dec, 7(6), 844-52
95. Amagai M., Karpati S., Prussick R., Klaus-Kovtun V., Stanley J.R. (1992): Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic, *J Clin Invest* Sep, 90(3), 919-26
96. Ohata Y., Amagai M., Ishii K., Hashimoto T. (2001): Immunoreactivity against intracellular domains of desmogleins in pemphigus, *J Dermatol Sci* Jan, 25(1), 64-71
97. Nguyen V.T., Ndoeye A., Shultz L.D., Pittelkow M.R., Grando S.A. (2000): Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions, *J Clin Invest* Dec, 106(12), 1467-79
98. Nguyen V.T., Ndoeye A., Grando S.A. (2000): Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine, *J Biol Chem* Sep 22, 275(38), 29466-76
99. Gniadecki R. (2006): Desmoglein autoimmunity in the pathogenesis of pemphigus, *Autoimmunity* Nov, 39(7), 541-7
100. Nagasaka T., Nishifuji K., Ota T., Whittock N.V., Amagai M. (2004): Defining the pathogenic involvement of desmoglein 4 in pemphigus and staphylococcal scalded skin syndrome, *J Clin Invest* Nov, 114(10), 1484-92

101. Hashimoto T., Amagai M., Garrod D.R., Nishikawa T. (1995): Immunofluorescence and immunoblot studies on the reactivity of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera with desmoglein 3 and desmoglein 1, *Epithelial Cell Biol*, 4(2), 63-9
102. Korman N.J., Eyre R.W., Klaus-Kovtun V., Stanley J.R. (1989): Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris, *N Engl J Med* Sep 7, 321(10), 631-5
103. Roh J.Y., Stanley J.R. (1995): Plakoglobin binding by human Dsg3 (pemphigus vulgaris antigen) in keratinocytes requires the cadherin-like intracytoplasmic segment, *J Invest Dermatol* May, 104(5), 720-4
104. Caldelari R., de Bruin A., Baumann D., Suter M.M., Bierkamp C., Balmer V., Müller E. (2001): A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris, *J Cell Biol* May 14, 153(4), 823-34
105. Anhalt G.J., Kim S.C., Stanley J.R., Korman N.J., Jabs D.A., Kory M., Izumi H., Rattie H. 3rd, Mutasim D., Ariss-Abdo L. et al. (1990): Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia, *N Engl J Med* Dec 20, 323(25), 1729-35
106. Anhalt GJ. (1997): Paraneoplastic pemphigus, *Adv Dermatol*, 12, 77-96
107. Amagai M., Nishikawa T., Nousari H.C., Anhalt G.J., Hashimoto T. (1998): Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice, *J Clin Invest* Aug 15, 102(4), 775-82
108. Yoshida K., Takae Y., Saito H., Oka H., Tanikawa A., Amagai M., Nishikawa T. (2005). Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus, *J Am Acad Dermatol* May, 52(5), 839-45
109. Shinkuma S., Nishie W., Shibaki A., Sawamura D., Ito K., Tsuji-Abe Y., Natsuga K., Chan P.T., Amagai M., Shimizu H. (2008): Cutaneous pemphigus vulgaris with skin features similar to the classic mucocutaneous type: a case report and review of the literature, *Clin Exp Dermatol* Nov, 33(6), 724-8
110. Arnemann J., Sullivan K.H., Magee A.I., King I.A., Buxton R.S. (1993): Stratification-related expression of isoforms of the desmosomal cadherins in human epidermis, *J Cell Sci* Mar, 104(Pt 3), 741-50

111. Amagai M., Koch P.J., Nishikawa T., Stanley J.R. (1996): Pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) is localized in the lower epidermis, the site of blister formation in patients, *J Invest Dermatol* Feb, 106(2), 351-5
112. Shirakata Y., Amagai M., Hanakawa Y., Nishikawa T., Hashimoto K. (1998): Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1, *J Invest Dermatol* Jan, 110(1), 76-8
113. Hanakawa Y., Matsuyoshi N., Stanley J.R. (2002): Expression of desmoglein 1 compensates for genetic loss of desmoglein 3 in keratinocyte adhesion, *J Invest Dermatol* Jul, 119(1), 27-31
114. Wu H., Wang Z.H., Yan A., Lyle S., Fakharzadeh S., Wahl J.K., Wheelock M.J., Ishikawa H., Uitto J., Amagai M., Stanley J.R. (2000): Protection against pemphigus foliaceus by desmoglein 3 in neonates, *N Engl J Med* Jul 6, 343(1), 31-5
115. Amagai M., Matsuyoshi N., Wang ZH., Andl C., Stanley J.R. (2000): Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1, *Nat Med* Nov, 6(11), 1275-7
116. Koch P.J., Mahoney M.G., Ishikawa H., Pulkkinen L., Uitto J., Shultz L., Murphy G.F., Whitaker. (1997): Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris, *J Cell Biol* Jun 2, 137(5), 1091-1102
117. Ahmed A.R., Mohimen A., Yunis E.J., Mirza N.M., Kumar V., Beutner E.H., Alper C.A. (1993): Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients, *J Exp Med* Feb 1, 177(2), 419-24
118. Brandsen R., Frusic-Zlotkin M., Lyubimov H., Yunes F., Michel B., Tamir A., Milner Y., Brenner S. (1997): Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, and immunoblotting, *J Am Acad Dermatol* Jan, 36(1), 44-52
119. Kricheli D., David M., Frusic-Zlotkin M., Goldsmith D., Rabinov M., Sulkes J., Milner Y. (2000): The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first-degree relatives, *Br J Dermatol* Aug, 143(2), 337-42

120. Kavala M., Kocaturk O.E., Demirkesen C., Can B., Zindanci I., Turkoglu Z.K. O. (2007): Detection of pemphigus autoantibodies in healthy relatives of Turkish patients with pemphigus, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* Jun-Aug, 73, 240-2
121. Mahoney M.G., Wang Z.H., Stanley J.R. (1999): Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antibodies are pathogenic in plasminogen activator knockout mice, *J Invest Dermatol* Jul, 113(1), 22-5
122. Bystryń J.C., Grando S.A. (2006): A novel explanation for acantholysis in pemphigus vulgaris: the basal cell shrinkage hypothesis, *J Am Acad Dermatol* Mar, 54(3), 513-6
123. Kitajima Y., Aoyama Y., Seishima M. (1999): Transmembrane signaling for adhesive regulation of desmosomes and hemidesmosomes, and for cell-cell detachment induced by pemphigus IgG in cultured keratinocytes: involvement of protein kinase C, *J Invest Dermatol Symp Proc* Sep, 4(2), 137-44
124. Aoyama Y., Owada M.K., Kitajima Y. (1999): A pathogenic autoantibody, pemphigus vulgaris-IgG, induces phosphorylation of desmoglein 3, and its dissociation from plakoglobin in cultured keratinocytes, *Eur J Immunol* Jul, 29(7), 2233-40
125. Bae Y.I., Yun S.J., Lee S.C., Park G.T., Lee J.B. (2008): Pemphigus foliaceus induced by an angiotensin II receptor blocker, *Clin Exp Dermatol* Nov, 33(6), 721-3
126. De Angelis E., Lombardi M.L., Grassi M., Ruocco V. (1992): Enalapril: a powerful in vitro non-thiol acantholytic agent, *Int J Dermatol* Oct, 31(10), 722-4
127. Ruocco V., De Angelis E., Lombardi M.L., Pisani M. (1988): In vitro acantholysis by captopril and thiopronine, *Dermatologica*, 176(3), 115-23
128. Brenner S., Wolf R., Ruocco V. (1993): Drug-induced pemphigus, *Clin Dermatol* Oct-Dec, 11(04), 501-5
129. Wolf R., Brenner S. (1994): An active amide group in the molecule of drugs that induce pemphigus: a casual or causal relationship?, *Dermatology*, 189(1), 1-4
130. Hertl M., Eming R., Veldman C. (2006): T cell control in autoimmune bullous skin disorders, *J Clin Invest* May, 116(5), 1159-66
131. Hertl M., Riechers R. (1999): Analysis of the T cells that are potentially involved in autoantibody production in pemphigus vulgaris, *J Dermatol* Nov, 26(11), 748-52

132. Veldman C., Höhne A., Dieckmann D., Schuler G., Hertl M. (2004): Type I regulatory T cells specific for desmoglein 3 are more frequently detected in healthy individuals than in patients with pemphigus vulgaris, *J Immunol* May 15, 172(10), 6468-75
133. Nguyen V.T., Ndoye A., Bassler K.D., Shultz L.D., Shields M.C., Ruben B. (2001): Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus, *Arch Dermatol* Feb, 137(2), 193-206
134. Uzun S., Durdu M. (2006): The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus, *J Am Acad Dermatol* Mar, 54(3), 411-5
135. Asboe-Hansen G. (1988): Blister spreading, a diagnostic test in pemphigus. Loss of epidermal and dermoepidermal cohesion, *Arch Dermatol Res*, 280 Suppl, 566-7
136. Shamim T., Varghese V.I., Shameena P.M., Sudha S. (2008): Pemphigus vulgaris in oral cavity: clinical analysis of 71 cases, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* Oct 1, 13(10), 622-6
137. Camacho-Alonso F., López-Jornet P., Bermejo-Fenoll A. (2005): Pemphigus vulgaris. A presentation of 14 cases and review of the literature, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* Aug-Oct, 10(4), 282-8
138. Mahajan V.K., Sharma N.L., Sharma R.C., Garg G. (2005): Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: a retrospective study of 54 cases, *Int J Dermatol* Oct, 44(10), 821-7
139. Batta K., Munday P.E., Tatnall F.M.(1999): Pemphigus vulgaris localized to the vagina presenting as chronic vaginal discharge, *Br J Dermatol* May, 140(5), 945-7
140. Hale E.K., Bystryn J.C. (2001): Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol* Apr, 44(4), 609-11
141. Gomi H., Akiyama M., Yakabi K., Nakamura T., Matsuo I. (1999): Oesophageal involvement in pemphigus vulgaris, *Lancet* Nov 20, 354(9192), 1794
142. Calka O., Akdeniz N., Tuncer I., Metin A., Cesur R.S. (2006): Oesophageal involvement during attacks in pemphigus vulgaris patients, *Clin Exp Dermatol* Jul, 31(4), 515-9
143. Palleschi G.M., Cipollini E.M., Lotti T. (2002): Development of oesophageal involvement in a subject with pemphigus vulgaris: a case report and review of the literature, *J Eur Acad Dermatol Venereol* Jul, 16(4), 405-8

144. Laforest C., Huilgol S.C., Casson R., Selva D., Leibovitch I. (2005): Autoimmune bullous diseases: ocular manifestations and management, *Drugs*, 65(13), 1767-79
145. Daoud Y.J., Cervantes R., Foster C.S., Ahmed A.R. (2005): Ocular pemphigus, *J Am Acad Dermatol* Oct, 53(4), 585-90
146. Baykal C., Azizlerli G., Thoma-Uszynski S., Hertl M. (2002): Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks, *J Am Acad Dermatol* Dec, 47(6), 875-80
147. Lee H.E., Wong W.R., Lee M.C., Hong H.S. (2004): Acute paronychia heralding the exacerbation of pemphigus vulgaris, *Int J Clin Pract* Dec, 58(12), 1174-76
148. Cozzani E., Christana K., Mastrogiamomo A., Rampini P., Drosera M., Casu M., Murialdo G., Parodi A. (2007): Pemphigus vegetans Neumann type with anti-desmoglein and anti-periplakin autoantibodies, *Eur J Dermatol* Nov-Dec, 17(6), 530-3
149. De Almeida H.L. Jr., Neugebauer M.G., Guarenti I.M., Aoki V. (2006): Pemphigus vegetans associated with verrucous lesions: expanding a phenotype, *Clinics* Jun, 61(3), 279-82
150. Bhargava P., Kuldeep C.M., Mathur N.K. (2001): Isolated pemphigus vegetans of the tongue, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* Sept-Oct, 67(5), 267
151. Jabłońska S., Chorzelski T., Blaszczyk M., Maciejewski W. (1977): Pathogenesis of pemphigus erythematosus, *Arch Dermatol Res* Apr 27, 258(2), 135-40
152. Amerian M.L., Ahmed A.R. (1984): Pemphigus erythematosus. Presentation of four cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol* Feb, 10(2 Pt 1), 215-22
153. Azizlerli G., Sarica R., Othman H., Singer R., Karger C. (1993): Bir IgA pemfigus vakası. *Turk J Dermatopathol*, 1, 61-2
154. Petropoulou H., Politis G., Panagakis P., Hatziolou E., Aroni K., Kontochristopoulos G. (2008): Immunoglobulin A pemphigus associated with immunoglobulin A gammopathy and lung cancer, *J Dermatol* Jun, 35(6), 341-5
155. Billet S.E., Grando S.A., Pittelkow M.R. (2006): Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis, *Autoimmunity* Nov, 39(7), 617-30
156. Camisa C., Helm T.N. (1993): Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease, *Arch Dermatol* Jul, 129(7), 883-6

157. Patterson C.R., Davies M.G. (2004): Pemphigus foliaceus: an adverse reaction to lisinopril, *J Dermatolog Treat* Jan, 15(1), 60-2
158. Kishimoto K., Iwatsuki K., Akiba H., Motoki Y., Kaneko F. (2001): Subcorneal pustular dermatosis-type IgA pemphigus induced by thiol drugs, *Eur J Dermatol* Jan-Feb, 11(1), 41-4
159. Pinto G.M., Lamarão P., Vale T. (1992): Captopril-induced pemphigus vegetans with Charcot-Leyden crystals, *J Am Acad Dermatol* Aug, 27(2 Pt 2), 281-4
160. Landau M., Brenner S. (1997): Histopathologic findings in drug-induced pemphigus, *Am J Dermatopathol* Aug, 19(4), 411-4
161. Brenner S., Bialy-Golan A., Anhalt G.J. (1997): Recognition of pemphigus antigens in drug-induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, *J Am Acad Dermatol* Jun, 36(6 Pt 1), 919-23
162. Maruani A., Machet M.C., Carlotti A., Giraudeau B., Vaillant L., Machet L. (2008): Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome, *Am J Clin Pathol* Sep, 130(3), 369-74
163. Goldberg I., Kashman Y., Brenner S. (1999): The induction of pemphigus by phenol drugs, *Int J Dermatol* Dec, 38(12), 888-92
164. Durdu M., Baba M., Seçkin D. (2008): The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions, *J Am Acad Dermatol* Dec, 59(6), 958-64
165. Hietanen J. (1982): Clinical and cytological features of oral pemphigus, *Acta Odontol Scand*, 40(6), 403-14
166. Daneshpazhooh M., Asgari M., Naraghi Z.S., Barzgar M.R., Akhyani M., Balighi K., Chams-Davatchi C. (2008): A study on plucked hair as a substrate for direct immunofluorescence in pemphigus vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol* Feb, 23(2), 129-31
167. Schaerer L., Trüeb R.M. (2003): Direct immunofluorescence of plucked hair in pemphigus, *Arch Dermatol* Feb, 139(2), 228-9
168. Aithal V., Kini U., Jayaseelan E. (2007): Role of direct immunofluorescence on Tzanck smears in pemphigus vulgaris, *Diagn Cytopathol* Jul, 35(7), 403-7

169. Sano S.M., Quarracino M.C., Aguas S.C., González E.J., Harada L., Krupitzki H., Mordoh A. (2008): Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* May 1, 13(5), 287-91
170. Elenitsas R., Noursari C.H., Seykora J.T. (2005): Laboratory methods. In: Elenitsas R., Johnson B.L., Murphy G.F., Elder D.E. (eds): *Lever's histopathology of the skin*, 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishing Philadelphia, pp. 59-73
171. Vodegel R.M., De Jong M.C., Meijer H.J., Weytingh M.B., Pas H.H., Jonkman M.F. (2004): Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline, *BMC Dermatol* Aug 27, 4, 10
172. Balighi K., Taheri A., Mansoori P., Chams C. (2006): Value of direct immunofluorescence in predicting remission in pemphigus vulgaris, *Int J Dermatol* Nov, 45(11), 1308-11
173. Harman K.E. (2002): New laboratory techniques for the assessment of acquired immunobullous disorders, *Clin Exp Dermatol* Jan, 27(1), 40-6
174. Pas H.H. (2001): Immunoblot assay in differential diagnosis of autoimmune blistering skin diseases, *Clin Dermatol* Sep-Oct, 19(5), 622-30
175. Jiao D., Bystryn J.C. (1997): Sensitivity of indirect immunofluorescence, substrate specificity, and immunoblotting in the diagnosis of pemphigus, *J Am Acad Dermatol* Aug, 37(2 Pt 1), 211-6
176. Cozzani E., Kanitakis J., Nicolas J.F., Schmitt D., Thivolet J. (1994): Comparative study of indirect immunofluorescence and immunoblotting for the diagnosis of autoimmune pemphigus, *Arch Dermatol Res*, 286(6), 295-9
177. El-Azhary R.A. (2003): Azathioprine: current status and future considerations, *Int J Dermatol* May, 42(5), 335-41
178. Zwerner J., Fiorentino D. (2007): Mycophenolate mofetil, *Dermatol Ther* Jul-Aug, 20(4), 229-38
179. Schmidt E., Hunzelmann N., Zillikens D., Bröcker E.B., Goebeler M. (2006): Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases, *Clin Exp Dermatol* Jul, 31(4), 503-8
180. Sklavounou A., Laskaris G. (1998): Paraneoplastic pemphigus: a review, *Oral Oncol* Nov, 34(6), 437-440.

181. Küçüköğlu R, Babuna G. (2008): Pemfigus-Etiyolojisi, Pemfigus Vulgaris, Pemfigus Vejetans, Paraneoplastik Pemfigus: Klinik ve Tedavi, *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 1(4), 16-24
182. Zillikens D., Wever S., Roth A., Weidenthaler-Barth B., Hashimoto T., Bröcker E.B. (1995): Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany, *Arch Dermatol* Aug, 131(8), 957-8
183. Bernard P., Vaillant L., Labeille B., Bedane C., Arbeille B., Denoeux J.P., Lorette G., Bonnetblanc J.M., Prost C. (1995): Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group, *Arch Dermatol* Jan, 131(1), 48-52
184. Bjarnason B., Flosadóttir E. (1999): Childhood, neonatal, and stillborn pemphigus vulgaris, *Int J Dermatol* Sep, 38(9), 680-8
185. Shamsadini S., Fekri A.R., Esfandiarpour I., Saryazdi S., Rahnema Z., Zandi S., Farajzadeh S. (2006): Determination of survival and hazard functions for pemphigus patients in Kerman, a southern province of Iran, *Int J Dermatol* Jun, 45(6), 668-71
186. Esmaili N., Chams-Davatchi C., Valikhani M., Daneshpazhooh M., Balighi K., Hallaji Z., Barzegari M., Akhyani M., Ghodsi Z.S., Mrotazavi H., Naraghi Z.S., Toosi S. (2007): Pemphigus vulgaris in Iran: a clinical study of 140 cases, *Int J Dermatol* Nov, 46(11), 1166-70
187. Coscia-Porrazzi L., Maiello F.M., Ruocco V., Pisani M. (1985): Cytodiagnosis of oral pemphigus vulgaris, *Acta Cytol* Sept-Oct, 29(5), 746-9
188. Delmonte S., Kanitakis J, Cozzani E, Parodi A, Rebora A. (2001): Diagnosing Pemphigus foliaceus: a retrospective analysis of clinical, histological and immunological criteria, *Dermatology*, 203(4), 289-93
189. Mortazavi H., Shahdi M., Amirzargar A.A., Naraghi Z.S., Valikhani M., Daneshpazhooh M., Vasheghani-Farahani A., Sedaghat M., Chams-Davatchi C. (2009): Desmoglein ELISA in the diagnosis of pemphigus and its correlation with the severity of pemphigus vulgaris, *Iran J Allergy Asthma Immunol* Mar, 8(1), 53-6
190. Laskaris G. (1981): Oral pemphigus vulgaris: an immunofluorescent study of fifty-eight cases, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* Jun, 51(6), 626-31

191. Feliciani C., Pour S.M., Toto P., Coscione G., Amerio P. (1998): Direct immunofluorescence diagnosis of pemphigus without biopsy, *J Cutan Med Surg* Apr, 2(4), 209-11
192. Kumar V., Arora H.L., Sareen P.M., Kumar H.S. (1994): Direct immunofluorescent studies of skin biopsies in pemphigus, *Indian J Pathol Microbiol* Jan, 37(1), 59-63
193. Sarica R. (1989): Dermatoloji'de direkt immunfloresan yöntemin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, s. 7
194. Bhogal B., Wojnarowska F., Black M.M., Xu W., Levene G.M. (1986): The distribution of immunoglobulins and the C3 component of complement in multiple biopsies from the uninvolved and perilesional skin in pemphigus, *Clin Exp Dermatol.* Jan, 11(1), 49-53
195. Mihai S., Sitaru C. (2007): Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases, *J Cell Mol Med* May-Jun, 11(3), 462-81
196. Mehregan D.R., Oursler J.R., Leiferman K.M., Muller S.A., Anhalt G.J., Peters M.S. (1993): Paraneoplastic pemphigus: a subset of patients with pemphigus and neoplasia, *J Cutan Pathol* Jun, 20(3), 203-10
197. Joly P., Richard C., Gilbert D., Courville P., Chosidow O., Roujeau J.C., Beylot-Barry M., D'incan M., Martel P., Lauret P., Tron F. (2000): Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus, *J Am Acad Dermatol* Oct, 43(4), 619-26
198. Cozzani E., Drosera M., Parodi A., Carrozzo M., Gandolfo S., Rebora A. (2004): Frequency of IgA antibodies in pemphigus, bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid, *Acta Derm Venereol*, 84(5), 381-4
199. Zagorodniuk I., Weltfriend S., Shtruminger L., Sprecher E., Kogan O., Pollack S., Bergman R. (2005): A comparison of anti-desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in the serodiagnosis of pemphigus vulgaris, *Int J Dermatol* Jul, 44(7), 541-4
200. Ng P.P., Thng S.T., Mohamed K., Tan S.H. (2005): Comparison of desmoglein ELISA and indirect immunofluorescence using two substrates (monkey oesophagus and normal human skin) in the diagnosis of pemphigus, *Australas J Dermatol* Nov, 46(4), 239-41
201. Rowilson-Cunha P., Bystryń J.C. (1999): Sensitivity of indirect immunofluorescence and immunoblotting for the detection of intercellular antibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem), *Int J Dermatol* Jan, 38(1), 41-5

202. Cunha P.R., Bystryń J.C., Medeiros E.P., De Oliveira J.R. (2006): Sensitivity of indirect immunofluorescence and ELISA in detecting intercellular antibodies in endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem), *Int J Dermatol* Aug, 45(8), 914-8
203. Helou J., Allbritton J., Anhalt G.J. (1995): Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus, *J Am Acad Dermatol* Mar, 32(3), 441-7
204. Liu A.Y., Valenzuela R., Helm T.N., Camisa C., Melton A.L., Bergfeld W.F. (1993): Indirect immunofluorescence on rat bladder transitional epithelium: a test with high specificity for paraneoplastic pemphigus, *J Am Acad Dermatol* May, 28(5 Pt 1), 696-9
205. Cozzani E., Dal Bello M.G., Mastrogiovanni A., Drosera M., Parodi A. (2006): Antidesmoplakin antibodies in pemphigus vulgaris, *Br J Dermatol* Apr, 154(4), 624-8
206. Amagai M., Komai A., Hashimoto T., Shirakata Y., Hashimoto K., Yamada T., Kitajima Y., Ohya K., Iwanami H., Nishikawa T. (1999): Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus, *Br J Dermatol* Feb, 140(2), 351-7
207. Huang C.H., Chen C.C., Wang C.J., Chang Y.T., Liu H.N. (2007): Using desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay as an adjunct diagnostic tool for pemphigus *J Chin Med Assoc* Feb, 70(2), 65-70
208. Kulkollakarn S., Wattanakrai P., Vachiramon V., Chalidapongse P. (2008): Evaluation of sensitivity and specificity of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting antidesmoglein 1 and 3 in Thai patients with pemphigus vulgaris and foliaceus, *J Med Assoc Thai* Nov, 91(11), 1663-8
209. Daneshpazhooh M., Chams-Davatchi C., Khamesipour A., Mansoori P., Taheri A., Firooz A., Mortazavi H. Esm. (2007): Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity, and disease activity, *J Eur Acad Dermatol Venereol* Nov, 21(10), 1319-24

9. ÖZGEÇMİŞ

İletişim Bilgileri:

Telefon (Ev): 02163737107
Cep telefonu: 05323763278
E-Mail: banuotkur@gmail.com

Kişisel Bilgiler:

İsim ve soyisim: Banu Ötkür
Doğum tarihi: 04.05.1978
Doğum yeri: Ankara, Türkiye

Tıpta Uzmanlık Alanı:

Dermatoloji

Eğitim Bilgileri:

Tıp Eğitimi:

2003-2009: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı
1996-2003: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Tıp Eğitimi Öncesi:

1992-1995: Hayrullah Kefoğlu Lisesi, İstanbul
1991-1989: Şenesenevler Orta Okulu, İstanbul
1984-1988: Melih İsfendiyar İlkokulu, İstanbul