



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERMATOLOJİ KLİNİĞİ

**PEMFİGUS HASTALARINDA EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: RETROSPEKTİF VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI**

Dr. Elif Nur Meral

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERMATOLOJİ KLİNİĞİ

**PEMFİGUS HASTALARINDA EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: RETROSPEKTİF VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI**

Dr. Elif Nur Meral

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Bilgen Erdoğan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Dermatoloji asistanlık eğitimimin ilk yarısında asistanı olarak çalışabilme fırsatım olduğu için kendimi şanslı hissettiğim, engin bilgisinin ve profesyonelliğinin, yanı sıra hoşgörüsü ve sabrı ile de örnek aldığım; dermatoloji eğitimimizde olduğu gibi akademik alandaki tecrübeleri ile de bize rehberlik eden değerli hocam Prof. Dr. Burçe Can Kuru'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince geniş bilgi ve klinik deneyiminden her daim faydalandığım; çekinmeden her zaman yardım isteyebildiğim; bana hastaya bütünsel yaklaşımın inceliklerini öğreten; sabrı, anlayışı, sevecenliği, mesleki etiği ve özverisi ile iyi hekim denildiğinde aklıma gelen tüm özellikleri kendisinde barındıran, sadece biz asistanlarının değil hastalarının da son derece şanslı olduğumu düşündüğüm, hem hekimliği, hem karakteri, hem de hayata bakış açısıyla her zaman örnek alacağım değerli klinik idari sorumlumuz ve tez danışmanım Uzm. Dr. Bilgen Erdoğan'a,

Asistanlık eğitimim boyunca her an yanımda olan, her türlü zorluğa bizimle birlikte göğüs geren; her konuda sağladığı destek ve motivasyonun yanında güler yüzü ve içtenliğiyle kliniğimizi yalnızca çalışma ortamımız değil yuvamız gibi hissetmemizi sağlayan; pediatrik dermatolojiyi sevdiren; engin bilgileri, klinik deneyimi ve hastayla iletişimi ile en zor şartlarda bile harikalar yarattığını düşündüğüm ve tüm özellikleriyle her zaman örnek alacağım, değerli klinik eğitim sorumlumuz Uzm. Dr. Zeynep Topkarcı'ya,

Uzmanlık eğitimimin henüz başlarındayken dermatoloji eğitimimin temel taşlarını oluşturan, bizimle paylaştığı tüm detaylı klinik ipuçları ve bilgilerinin yanında samimiyeti, nezaketi ve gösterdiği abla şefkati için minnettar olduğum, benzersiz disiplini ile örnek oluşturan değerli Uzm. Dr. Esra Varnalı'ya,

Asistanlığımın başlangıcında birlikte çalıştığımız dönemde klinik tecrübesini ve bilgilerini sabırla aktaran; hoşsohbet, neşeli ve güçlü karakteri ile örnek teşkil eden; birlikte çalışmaktan ve uzun neşeli sohbetlerimizden her zaman büyük keyif aldığım, değerli Uzm. Dr. Fülya Göksu'ya,

Asistanlığımın son dönemine yaklaşırken aramıza katılan, kapsamlı bilgisi ve hastaya yaklaşımındaki titizliğini her zaman takdir ettiğim, kliniğimizin iyi kalpli, yardımsever uzmanı, sevgili Uzm. Dr. Melodi Çekiç'e,

Asistanlık süresince beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım, destek ve yardımlarını hiçbir zaman eksik etmeyen, her birini ayrı özelliği ve yeteneğiyle takdir ettiğim, hepsi birbirinden değerli, kıdemlilerim ve canım arkadaşlarım Uzm. Dr. Nurgül Bayram Cantürk, Uzm. Dr. Sami Sarı, Uzm. Dr. Gizem Gökçedağ Ünsal'a ve Uzm. Dr. Hüseyin Emre Korkmaz'a

Asistanlık süresince birlikte öğrenip, birlikte eğlendiğimiz, beraber büyüyüp gerektiğinde zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz, uyumla çalışıp her zaman orta yolu bularak bir gün bile birbirimize ters düşmediğimiz için ayrı sevindiğim, yalnızca eş kıdemim değil aynı zamanda yakın dostlarım olan sevgili Dr. Taha Yiğit Başar ve Dr. Osman Ezim'e; bizden kısa bir süre sonra kliniğimize katılan, iyi ki de bizi seçmiş dediğim, en keyifsiz anımda bile enerjisiyle beni güldürmeyi başaran, kliniğimizin neşesi, beraber çok şey paylaştığımız ve dostluğumuzun kalıcı olduğuna emin olduğum canım arkadaşım Dr. Afra Cesur Öztürk'e,

Asistanlık dönemim boyunca bizimle canla başla çalışan dermatoloji ailemizin değerli üyeleri olan tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bugün olduğum kişi olabilmemi ve bulunduğum noktaya gelebilmemi onlara borçlu olduğumu bildiğim, beni koşulsuz şartsız saf sevgiyle ve büyük özverilerle büyüten, hayatta desteklerini her zaman hissettiğim ve her zaman arkamda olduklarını bildiğim için hayatta emin adımlarla ilerlememi sağlayan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim canım annem Fatma Özler ve babam Zafer Özler'e

Sayesinde bu hayatta hiçbir zaman yalnız hissetmeyeceğimi bildiğim, zekâsı ve yetenekleriyle her zaman kendisiyle gurur duyduğum ve bu hayatta ne isterse başaracağına emin olduğum, en değerlim, canım kardeşim Beyza Özler'e,

Son olarak bu hayattaki en büyük şansım, aramızda binlerce kilometre olmasına ve acımasız saat farkına rağmen her zaman bir şekilde yanımda olmayı başarabilen, hayatın her alanında olduğu gibi tez yazım aşamasında da büyük yardım ve destek sağlayan, hayat arkadaşım, canım eşim Rasimcan Meral'e,

En içten teşekkürlerimle...

Dr. Elif Meral



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PEMFİGUS TANIMI VE SINIFLANDIRMA	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3 PATOGENEZ	3
2.3.1. Desmozomun yapısı.....	4
2.3.2. Desmoglein Kompansasyon Teorisi	5
2.4. ETİYOLOJİ.....	6
2.4.1. Genetik zemin.....	6
2.4.2. İlaçlar	6
2.4.3. Enfeksiyonlar	7
2.4.4. Diğer Çevresel Faktörler	7
2.5.KLİNİK.....	7
2.6. PEMFİGUS VE İLİŞKİLİ KOMORBİDİTELER.....	9
2.7. TANI.....	10
2.7.1. Sitoloji.....	10

2.7.2.Histopatoloji.....	10
2.7.3. İmmunofloresan inceleme.....	11
2.7.4. Enzim Aracılı İmmünosorbent Test (ELİSA).....	12
2.8. PEMFİGUS ŞİDDET SKORLARI.....	12
2.9. TEDAVİ.....	14
2.9.1. Kortikosteroidler Ve Uzun Dönem Kullanımına Bağlı Yan Etkileri.....	16
2.9.2. Uzun Süreli Kortikosteroid Tedavisinde Alınacak Önlemler.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. HASTA GRUBUNUN SEÇİLMESİ.....	18
3.2. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	19
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR.....	24
4.2. METABOLİK HASTALIKLAR.....	25
4.3.ONKOLOJİK HASTALIKLAR.....	26
4.4 KAS-İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI.....	27
4.5. TİROİD HASTALIKLARI	28
4.6. NÖROLOJİK HASTALIKLAR.....	29
4.7. PSİKİYATRİK HASTALIKLAR.....	30
4.8. OTOİMMUN HASTALIKLAR	31
4.9. HEPATOBİLİYER HASTALIKLAR.....	32
4.10. PULMONER HASTALIKLAR.....	33
4.11. DİĞER KOMORBİDİTELER.....	33

4.12. SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ İLİŞKİLİ KOMORBİDİTELER.....	34
5. TARTIŞMA.....	37
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
8. KAYNAKLAR.....	51



KISALTMALAR

ABSIS: Otoimmün büllü hastalıklar tutulum şiddeti skoru

ANA: Anti-nükleer antikor

DIF: Direkt immunofloresan

Dsg: Desmoglein

ELİSA: Enzim aracılı immünosorbent test

HLA: İnsan lökosit antijenleri

IL: İnterlökin

Ig: Immunoglobulin

IVIG: İntravenöz İmmunoglobulin

İİF: İndirekt immunofloresan

MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi

PDAI: Pemfigus Hastalığı Alan İndeksi

PE: Pemfigus eritematozus

PF: Pemfigus foliaseus

PH: Pemfigus herpetiformis

PV: Pemfigus vulgaris

PVE: Pemfigus vejetans

SLE: Sistemik lupus eritematozus

HLA: Human leucocyte antigen

HSV: Herpes simpleks virüs

NF-κβ: Nükleer faktör kappa B

TG: tiroglobulin

TPO: tiroid peroksidaz



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Pemfigus sınıflandırması.....	3
Tablo 2. Pemfigus hastalığı alan indeksi (PDAI) skarlama sistemi.....	13
Tablo 3. Pemfigusta tedavi seçenekleri.....	14
Tablo 4. Hafif dereceli pemfigus tedavi algoritması.....	15
Tablo 5. Orta/Şiddetli pemfigus tedavi algoritması.....	16
Tablo 6. Pemfigus hastalarının demografik ve klinik özellikleri	22
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun sigara alışkanlıkları	23
Tablo 8. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda kardiyovasküler hastalıkları.....	25
Tablo 9. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda metabolik hastalıkları	26
Tablo 10. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda onkolojik hastalıkları.....	27
Tablo 11. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda kas-iskelet sistemi hastalıkları	28
Tablo 12. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda tiroid hastalıkları	29
Tablo 13. Pemfigus hastaları ve kontrol grubundaki nörolojik hastalıkları.....	30
Tablo 14. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda psikiyatrik hastalıklar.....	31
Tablo 15. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda otoimmün hastalıklar	32
Tablo 16. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda hepatobiliyer hastalıklar.....	32
Tablo 17. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda pulmoner hastalık durumu	33
Tablo 18. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda diğer komorbiditeler	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların komorbidite durumu (var/yok) ve yaşları (yıl).....24

Şekil 3. Pemfigus hastaların sistemik kortikosteroid tedavisine bağlı komplikasyon durumları (var/yok) ve hastaların toplam steroid kullanım süreleri (yıl).....35



ÖZET

PEMFIGUS HASTALARINDA EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: RETROSPEKTİF VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI

Amaç: Pemfigus; nadir görülen, hücreler arası adezyona katkı sağlayan yapısal proteinler olan desmogleinlere karşı gelişen antikorlar sonucu oluşan intraepitelyal büller ile karakterize, otoimmün büllöz bir hastalıktır. Literatürde pemfigus hastalığı ve ilişkili olabileceği komorbiditeleri inceleyen çalışmalar bulunsada veriler; pemfigus hastalığının kendisi ile tedavisinde kullanılan sistemik kortikosteroidlerin komorbiditeler üzerindeki etkisini ayırmada yetersiz kalmaktadır. Bu çalışmada amacımız; pemfigus tanılı hastaların tanı sırasında eşlik eden komorbiditelerinin belirlenip, kontrol grubuyla karşılaştırılması; pemfigus hastalarının komorbidite varlığı ile yaş, cinsiyet, tanıda gecikme süresi, hastalık şiddeti (hafif-orta/şiddetli) ilişkisinin değerlendirilmesidir. Ek olarak çalışmamızda pemfigus hastalarında sistemik steroid tedavisi altındaki takiplerinde oluşan komplikasyonlara da değinilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2014-2023 yılları arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, büllü hastalıklar polikliniğinde takipli olan 91 pemfigus hastası ve bu hastalarla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 91 kontrol hastası incelenmiştir.

Bulgular: Pemfigus hastalarının %55'i kadın; %45'i erkek olup tanı sırasında yaş ortalamaları $49,46 \pm 14,68$ olarak hesaplandı. Hastaların %78'i pemfigus vulgaris; %9.9'u pemfigus foliaceus ile takipli olup hastaların tanıda gecikme süreleri ortalamaları $7,40 \pm 7,42$ ay idi. Pemfigus hastalarının komorbidite durumu (var/yok) ile cinsiyet, hastalık şiddeti (hafif ve orta/şiddetli) ve tanıda gecikme süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Pemfigus hastalarında kontrol grubuna kıyasla artmış oranda otoimmün tiroid hastalıkları, deri dışı maligniteler, osteopeni ve psikiyatrik hastalıklar görüldü. Özellikle osteopeni ve psikiyatrik hastalıklarla pemfigus hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki bulundu. Sistemik steroid tedavisi ile ilişkili komplikasyonlar incelendiğinde en sık kemik kaybı ilişkili komorbiditeler (%16,59) geliştiği saptandı.

Sonuç: Pemfigus hastaları değerlendirilirken; otoimmün tiroid hastalıkları, internal maligniteler, osteopeni ve psikiyatrik hastalıklar başta olmak üzere, eşlik edebilecek komorbiditeler göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların bu açıdan kapsamlı multidisipliner yaklaşımlar ile taranarak kesintisiz takiplerinin sağlanması, etkin hastalık kontrolü ve mortalitenin en aza indirilmesinde büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Pemfigus, Komorbidite, Tedavi, Kortikosteroid, Epidemiyoloji



ABSTRACT

EVALUATION OF COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH PEMPHIGUS: A RETROSPECTIVE CASE-CONTROL STUDY

Objective: Pemphigus is a rare autoimmune bullous disease characterized by intraepithelial blister formation and autoantibodies against structural adhesion proteins known as desmogleins. Although there are studies in the literature investigating the associated comorbidities in pemphigus, data are insufficient to distinguish the association of comorbidities with the disease itself from those related to corticosteroid treatment. In this study, we aimed to determine the comorbidities accompanying pemphigus patients at the time of diagnosis, compare them with the control group, and evaluate the relationship between the presence of comorbidities and age, sex, delay in diagnosis, and disease severity (mild-moderate/severe) in pemphigus patients. Complications occurring during the follow-up period of patients with pemphigus under systemic steroid therapy were also addressed in our study.

Materials and Methods: In our study, 91 patients with pemphigus who were followed up in our outpatient clinic of bullous diseases at Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Dermatology between 2014 and 2023, and 91 age- and sex-matched control patients were analyzed.

Results: Pemphigus patients were 55% female and 45% male, with a mean age at diagnosis of 49.46 ± 14.68 years. 78% of the patients were followed up with pemphigus vulgaris and 9.9% with pemphigus foliaceus, and the mean diagnostic delay was 7.40 ± 7.42 months. There was no statistically significant difference in the comorbidity status (present/absent), sex, disease severity (mild and moderate/severe), or diagnostic delay duration of patients with pemphigus. Autoimmune thyroid diseases, non-cutaneous malignancies, osteopenia, and psychiatric diseases were observed more frequently in pemphigus patients compared to the control group. Osteopenia and psychiatric disorders were found to be significantly associated with pemphigus. When systemic steroid therapy-related complications were analyzed, bone loss-associated comorbidities were detected most frequently (16.59%).

Conclusion: Comorbidities, particularly autoimmune thyroid diseases, internal malignancies, osteopenia, and psychiatric disorders, should be taken into account when managing a patient with pemphigus. Screening patients with comprehensive multidisciplinary approaches and ensuring continuous surveillance in pemphigus patients is essential to ensure effective control of the disease and to minimise mortality.

Key words: Pemphigus, Comorbidity, Treatment, Corticosteroids, Epidemiology



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pemfigus; deri ve mukozayı etkileyen, intraepitelyal bül oluşumu ile karakterize, nadir görülen, otoimmün büllöz bir hastalıktır. Hastalık patogeneğinde, hücreler arası adezyonu sağlayan epidermal desmozomların iki yapısal proteini olan desmogleinlere karşı gelişen otoantikorlar yer almaktadır (1). Otoantikorların Desmoglein-1 (Dsg-1) ve Desmoglein-3'e (Dsg-3) bağlanması, yüzeye yakın epitelde keratinositlerin birbirinden ayrışmasını tanımlayan, histopatolojik bir terim olan akantolize yol açmaktadır (1, 2).

Klinik ve histopatolojik özelliklerine göre tanımlanmış alt tiplerinden en sık görülen pemfigus vulgaris (PV) ve pemfigus foliaceus (PF) dışında, pemfigus eritematozus (PE), paraneoplastik pemfigus (PNP) ve pemfigus vejentans (PVE), ilaçla indüklenen pemfigus ve IgA pemfigus olmak üzere birçok alt tipi bulunmaktadır (3, 4).

Pemfigus grubu hastalıklar, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyip, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (5, 6). Tedavide kullanılan sistemik steroidler de ek komorbiditelere yol açabilmektedir. Pemfigus hastalarının tedavi öncesi eşlik eden komorbiditelerini saptayıp kontrol altına almak; hastaların morbidite ve mortalitelerinin düşürülmesi, hastalığın daha hızlı kontrol altına alınması ve tedavinin yan etkilerinin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Literatürde; pemfigusa eşlik eden komorbiditeleri inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Türkiye verileri sınırlı olmakla birlikte ülkemizdeki çalışmalarda incelenen komorbiditelerin sistemik kortikosteroid tedavisine bağlı olup olmadığı ayırt edilememektedir. Çalışmamız hastaların tanı anındaki komorbiditelerine odaklanarak, kortikosteroid tedavisinden bağımsız bir şekilde pemfigus hastalığıyla ilişkili olabilecek ek komorbid durumları incelemesi ve vaka-kontrol çalışması niteliği taşıması nedeniyle önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı pemfigus tanıli hastaların demografik özelliklerini belirlemek; hastaların tanı sırasında eşlik eden komorbiditelerinin ve alt türlerinin

kontrol grubuyla karşılaştırarak değerlendirmek; pemfigus hastalarında komorbidite varlığının yaş, cinsiyet, tanıda gecikme ve hastalık şiddeti (hafif-orta/şiddetli) özelliklerine göre analiz etmek; ek olarak sistemik steroid tedavisine bağlı oluşabilecek komplikasyonları incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PEMFIGUS TANIMI VE SINIFLANDIRMA

Pemfigus; patogenezinde epidermal desmosomal proteinler olan Dsg-1 ve Dsg-3'e karşı gelişen otoantikörlerin ve bu otoantikörlerin indüklediği keratinosit adezyon kaybının (akantoliz) yer aldığı, intraepidermal ayrışma ile karakterize, kronik, otoimmün büllöz bir hastalıktır (1, 2). Pemfigus klinik olarak deri ve/ veya mukozalarda gevşek büller ve erozyonlar ile karakterizedir.

Pemfigus grubu hastalıklar klinik, histopatolojik ve otoantikör özelliklerine göre çeşitli alt tiplere ayrılmaktadır (Tablo 1). Sınıflandırma konusunda konsensus sağlanamamış olmakla beraber temel olarak PV, PF, PNP ve IgA pemfigusu olmak üzere dört majör alt tip tanımlanmıştır. Klasik formlardan farklı olarak pemfigus herpetiformis (PH), ilaçla indüklenen pemfigus daha nadir görülen pemfigus varyantlarıdır (4, 7, 8).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Pemfigusun en sık formu olan PV insidansı 100.000 kişide 0,1 ila 0,5 arasında bildirilmiş olup bazı popülasyonlarda daha yüksek oranlarda görüldüğü rapor edilmiştir (9). PV için en yüksek riskli popülasyonlar arasında Hindistan, Güneydoğu Avrupa, Orta Doğu'da yaşayanlar ve Yahudi kökenli bireyler (özellikle Aşkenazi Yahudileri) bulunmaktadır (5).

PV, pemfigusun en yaygın görülen formu olsa da Güney Amerika, Kuzey Afrika gibi bazı bölgelerde PF prevalansının PV'yi aştığı raporlanmıştır (10).

Tablo 1. Pemfigus Sınıflandırması

Derin Formlar
Pemfigus vulgaris
Pemfigus vejetans
Paraneoplastik pemfigus
Yüzeyel Formlar
Pemfigus foliaseus
Pemfigus eritematozus
Endemik pemfigus foliaseus (fogo selvagem)
Ig A pemfigusu

2017 yılında Yaylı ve ark. tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmada pemfigusun Türkiye'deki yıllık insidansı 1 milyon kişide 4.7 olarak bildirilmiştir (11).

Pemfigus, genellikle erişkinlerde görülen bir hastalık olup, ortalama başlangıç yaşı, PV ve endemik olmayan PF için, 40 ila 60 yaş arasındadır (12).

Genel olarak, PV ve PF'nin erkek ve kadınlardaki prevalansının birbirine yakın olduğu görülmektedir (13). Ancak, Kolombiya'da endemik bir bölgede erkeklerin kadınlara oranını 19:1 saptayan ve Tunus'ta PF tanılı kadınların erkeklere oranının 4:1 olduğunu bildiren bir çalışma gibi cinsiyet dağılımının dengesiz olduğu bazı çalışmalar da bulunmaktadır (14, 15).

2.3. PATOGENEZ

Pemfigusun histopatolojik temel ayırt edici özelliği, akantoliz adı verilen komşu keratinositler arası adezyon kaybıdır. Akantolizin patogenezinde yatan temel mekanizmanın epidermiste bulunan hücreler arası adezyonu sağlayan desmozomların yapısındaki proteinler olan Dsg-1 ve Dsg-3'e karşı gelişen otoantikorların olduğu düşünülmektedir.(2).

Antikor aracılı akantolizin gelişim mekanizmasına dair birçok teori vardır. Bunlar arasında; hücreler arası adezyondan sorumlu moleküllere karşı gelişmiş proteinaz aktivitesi; inhibisyona yol açan sinyal yollarının aktivasyonu sonucu desmogleinlerin fonksiyon kaybı veya desmoglein trans-etkileşiminin doğrudan fiziksel yolla engellenmesi sayılabilir (16-18). Aynı zamanda akantolizin apoptoz yoluyla da tetiklenebileceğini gösteren çalışmalar bulunmakla beraber akantoliz apoptoz yokluğunda da meydana gelebilmektedir. Birlikte ele alındığında, kaspaz aktivasyonu dahil olmak üzere apoptoza yol açan sinyallerin akantoliz oluşması için şart olan ana mekanizma olmasa da, akantoliz patogenezinde rol oynadıkları söylenebilir (19).

Ayrıca yapılan çalışmalarda akantolizin 9 α nikotinik asetilkolin reseptörüne (AChR) karşı antikorların varlığında da meydana gelebileceği gösterilmiştir (20). Muskarinik ve nikotinik agonistlerin her ikisi ile AChR stimülasyonunun keratinositler arasındaki adezyonu uyarıcı etkisi olduğu, pemfigusta bulunan IgG antikorlarının 9 α AChR üzerinde antagonist olarak etki göstererek kolinerjik sinyal yolunu kesintiye uğratıp akantolize yol açabileceği bildirilmiştir (20, 21).

2.3.1. Desmozomun Yapısı

Desmozomlar, diğer adıyla makula adherens, hücreler arası adezyonu sağlayan, yama benzeri interselüler yapılardır. Dolayısıyla mekanik strese maruz kalan, epitel ve miyokard gibi dokularda bol miktarda bulunurlar. Desmozom aracılı adezyon, kaderin tipi adezyon moleküllerinin kalsiyum aracılı etkileşimine dayanır. Regule edilebilir dinamik yapılar olan desmozomların adhesiv özellikleri çeşitli fizyolojik veya patolojik sinyal yollarından etkilenebilmektedir. Bozulmuş desmozomal adezyon, pemfigus başta olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (16, 18).

Desmozomların yapısında; kadherin ailesinin üyesi olan transmembran proteinlerinden desmoglein ve desmokolin; plakin ailesinden plektin, desmoplakin, envoplakin, periplakin; armadilloproteinlerine ait plakoglobulin ve plakofilin bulunmaktadır. Desmozomların yapısında temel olarak karşılıklı yerleşmiş iki adet

yoğun plak ve aralarında kalan hücre dışı merkez alan bulunmaktadır. Desmozomların hücre içinde kalan dış yoğun plak kısmını, kadherinlerin hücre içi bölümleri, plakoglobulin ve plakofilin oluşturmaktadır. Adezyondan sorumlu alan olan hücre dışı merkez alanını, kadherin proteinlerinin (desmoglein ve desmokolin) hücre dışında kalan kısmı oluşturur. İç yoğun plak adı verilen alan ise desmoplakinlerden oluşmaktadır (22, 23).

2.3.2. Desmoglein Kompansasyon Teorisi

Dsg-1 yoğunluğu epidermisin yüzeyel tabakalarında daha yüksek konsantrasyonlarda bulunup bazal tabakalara gidildikçe azalırken, Dsg-3 bazal ve suprabazal tabakada yer alır. Mukozada bulunan Dsg-1 ekspresyonu zayıf olduğundan izole mukozal tutulumu olan pemfigus hastalarında yalnızca Dsg-3'e karşı gelişen antikorlar pozitif saptanmaktadır. Mukoza tutulumu göstermeyen ve daha yüzeyel akantolize neden olan PF tanılı hastaların serumlarında izole anti-Dsg-1 antikorları bulunmaktadır (24). Mukoza ve derinin birlikte etkilendiği PV tanılı hastalarda anti Dsg-1 ve anti- Dsg-3 antikorları birlikte bulunurken, izole mukozal tutulumun görüldüğü PV hastalarında anti Dsg-3'ün tek başına pozitif saptanması en eski ve kabul görmüş teori olan "desmoglein kompansasyon teorisi" ile açıklanmaktadır. Bu teori; desmogleinlerin farklı katmanlardaki ekspresyon farklılıklarının sonucunda, daha çok yüzeyel tabakalarda yoğun ekspresyon gösteren Dsg-1'e karşı gelişen antikor varlığında, Dsg-1'i kompanse edecek yoğunlukta Dsg-3 olmadığı için ayrışmanın epidermisin üst tabakalarında görülmesine yol açtığını savunmaktadır. Serumlarında Dsg-1 ve Dsg-3'e karşı antikorları bulunan hastalarda ise hem mukoza hem de deri tutulumu görülmesinin, her iki glikoprotein de birbirini kompanse etme yeteneğinin ortadan kalkması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (22, 24).

Ancak günümüzde bildirilen klinik ve serolojik profilin uyumlu saptanmadığı bazı çalışmaların varlığı pemfigusun patogenezinin yalnızca bu teoriyle açıklanamayacağını ve daha karmaşık faktörlerin patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (25, 26). Yapılan bazı çalışmalarda pemfigus hastalarında desmokolin 3'e karşı gelişen antikorların da keratinosit adezyon kaybına neden

olduğu gösterilmiştir (27). Ayrıca literatürde tanımlanan, desmogleine karşı otoantikoru olmayıp anti-desmoglein antikorları pozitif saptanan ve klinik olarak PH veya PVE ile uyumlu özellikler gösteren bir hasta alt grubu bulunmaktadır (28, 29).

2.4. ETİYOLOJİ

Pemfigusun etiyolojisi net olarak bilinmemekle beraber genetik zemin, ilaçlar, hormonlar, gebelik, maligniteler, radyasyon, viral enfeksiyonlar, emosyonel stres gibi faktörlerin hastalığın tetiklenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (1, 30, 31).

2.4.1. Genetik zemin

Pemfigus hastalarının akrabalarının serumlarında da asemptomatik olmalarına rağmen düşük titrelerde desmogleinlere karşı otoantikorların saptanmış olması genetik faktörlerin etiyolojideki rolünü desteklemektedir (32). HLA-DR4 ve HLA-DR6 haplotipleri ile PV arasında güçlü ilişki bulunduğu gösterilmiştir (33). Tüm popülasyonlarda PV ile belirgin ilişki saptanan alellerin, HLA genlerinde bulunan DRB1*04:02 ve DQB1*05:03 olduğu bildirilmiştir.(34-36) .

2.4.2. İlaçlar

Yapılan çalışmalarda birçok ilacın pemfigusu tetikleyebileceği öne sürülmüştür. En sık bildirilen ajanlar arasında tiyol grubundan penisilamin ve kaptopril bulunur (30). Aspirin, bazı sefolosporinler, rifampisin, fenobarbital ise tetikleyici olabilecek fenol grubu ilaçlardır. Pemfigus tetikleyicisi olabilecek diğer ajanlar arasında ACE inhibitörleri, interferon, nifedipin ve bazı aşılar da sayılabilir. (32). İlaçların keratinosit membran biyokimyasına ve/veya immün dengeye müdahale ederek akantoliz gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (37).

2.4.3. Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonların T hücre yanıtını ve otoimmün hastalıkları tetikleyebileceği veya var olan otoimmüniteyi alevlendirebileceği düşünülmektedir (38). Genel kanı enfeksiyonların pemfigus lezyonlarını tetiklemekten çok alevlenmesine neden olduğu yönünde olsa da literatürde herpes virüs enfeksiyonları sonrası tetiklendiği bildirilen pemfigus olguları bulunmaktadır (39).

Literatürde bir çalışmada 16 PV hastasının 6'sında hastalık başlangıç evresinde tükürük örneklerinde yüksek herpes simpleks virüs (HSV) DNA titreleri saptandığı ve bu hastaların diğer hastalara kıyasla takiplerinde daha agresif bir hastalık seyri gözlemlendiği bildirilmiştir (40). Başka bir çalışmada ise tedaviye dirençli PV hastalarında oral mukoza kazıntı örneklerinde yüksek oranda HSV DNA pozitifliği saptandığı gösterilmiştir (41).

2.4.4. Diğer Çevresel Faktörler

Bazı çalışmalarda fiziksel travma (cerrahi veya kozmetik işlemler, ultraviyole veya iyonize radyasyon, termal yanıklar veya elektrik yanıkları), kontakt alerjenler (özellikle pestisidler) gibi faktörlerin pemfigusu tetikleyebileceği bildirilmiştir (37).

2.5. KLİNİK

PV, en sık görülen klinik tip olup mukozal veya mukokutanöz tutulum gösterebilir. Mukozal tutulum hemen hemen her hastada vardır. Oral mukoza en sık etkilenen alan olup çoğunlukla hastalığın başlangıç bölgesidir (42). PV, oral mukozanın yanı sıra nazofarenks, larenks, farenks, özofagus ve genital mukozaları da etkileyip bu bölgelerdeki tutulumla bağlı olarak disfaji, dispne, genital akıntı, epistaksis gibi semptomlara yol açabilmektedir (43).

PV'nin mukozal lezyonlardan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkan deri tutulumu, genellikle berrak gevşek büller, büllerin açılmasıyla oluşan yüzeysel erozyonlar ve krutlu lezyonlarla karakterizedir.

Tırnak tutulumuna bağlı paronişi, onikomadezis ve tırnak distrofisi de PV tanılı hastalarda gözlenebilir (44).

Nikolsky belirtisi (bülün kenarında veya normal deri üzerinde mekanik basınç yoluyla yeni bül oluşması), otoimmün büllü hastalıkların ayırıcı tanısında önemli bir ipucu olup pemfigus grubu hastalıklarda pozitif, subepidermal büllöz hastalıklarda ise negatiftir.

PVE ise PV'nin klinik bir varyantı olarak kabul edilmekte olup kasık, aksilla ve intergluteal alan gibi kıvrım bölgelerinde vejetatif görünümlü büllöz ve püstüler lezyonlar ile karakterizedir. PV'ye benzer oral mukoza tutulumuna ek olarak perioral alanda vejetatif lezyonlar ve dil üzerinde serebriform değişiklikler gözlenebilir (45).

PF; akantolizin epidermisin üst bölgelerinde (subkorneal veya intergranüler) görüldüğü yüzeyel pemfigus formudur. PV'nin aksine PF'de mukozalar korunur ve lezyonlar yalnızca deride gözlenir. Hastaların lezyonları ağırlıklı olarak eritem, pullanma ve kabuklanma şeklindedir. Ayrışma seviyesi yüzeyel olduğundan bül çatısı kolayca ayrışır ve çoğu zaman sağlam büllere rastlanmaz. Prognozu PV'den iyidir (1).

PF'nin klinik bir alt tipi olan PE'de lezyonlar çoğunlukla yüz, sırt ve gövde gibi güneşe maruz kalan bölgeleri içermekte ve kutanöz lupus eritematozusun deri bulgularına benzer şekilde keskin sınırlı eritemli plaklar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Anti-nükleer antikor (ANA) ve lupus bant testi pozitifliği hastaların %80'inde bulunabilmektedir (46).

PH ise nadir görülen bir alt tip olup, immünolojik özellikleri pemfigus ile uyumlu, kliniği ise dermatitis herpetiformis benzeri kaşıntılı ürtikeryal plaklar ile karakterizedir (47).

IgA pemfigusu, klinik olarak anüler dizilimli erozyon ve püstüler lezyonlarla ve deride intraepidermal IgA birikimiyle karakterize yüzeyel yerleşim gösteren bir pemfigus alt tipidir. Subkorneal püstüler dermatoz ve intraepidermal nötrofilik dermatoz olmak üzere iki adet alt tipi bulunmaktadır (8).

Genellikle hematolojik maligniteler (özellikle non-Hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemi) ile görülen PNP'de polimorfik bir klinik tablo vardır. PV'ye

benzer gevşek büllerin yanı sıra; büllöz pemfigoide benzer gergin büller, eritema multiforme benzeri targetoid lezyonlar veya likenoid lezyonlar görülebilir. En çarpıcı özelliği şiddetli mukozal tutulum göstermesidir. Oral mukozada Stevens Johnson sendromu benzeri şiddetli stomatit tablosu sık olarak gözlenir (1, 8, 48). Pulmoner tutulum sonucu bronşiolitis obliterans tablosu da görülebilir (49).

2.6. PEMFIGUS VE İLİŞKİLİ KOMORBİDİTELER

Yapılan çalışmalarda pemfigus ile otoimmün hastalıklar, psöriasis, hematolojik maligniteler, bazı solid tümörler, nöropsikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler risk faktörleri (tip 2 diyabet, hiperlipidemi vb.) gibi birçok komorbid durum arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir (50-57). Literatürdeki bir vaka kontrol çalışmasında pemfigus ve tedavisinde kullanılan ajanların; hipertansiyon, diyabet, insomnia, katarakt ve osteopeni ile ilişkili olduğu; ayrıca yapılan istatistiksel incelemelere göre diyabet ve benign prostat hiperplazisinin pemfigus ile ilişkisinin sistemik kortikosteroid kullanımından bağımsız olduğu saptanmıştır (54).

Otoimmün hastalıklar ve pemfigus ilişkisini inceleyen çalışmalarda; pemfigusun, tip 1 diyabet, romatoid artrit, otoimmün tiroid hastalıkları, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve ülseratif kolit ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (58, 59).

Literatürdeki çalışmalarda pemfigus ve onkolojik hastalıkların ilişkisi henüz net olarak tanımlanmamış olsa da PV ile bazı hematolojik malignitelerin ilişkili olabileceğini (51), solid malignitelerden özellikle orofarenks ve gastrointestinal tümörlerin PV hastalarında artmış oranda görüldüğünü (60) bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Japonya’da yapılan bir çalışmada pemfigus ve büllöz pemfigoid hastalarında malignite sıklığının genel popülasyondan daha yüksek bulunduğu, pemfigus hasta grubunda en sık saptanan solid malignitenin akciğer kanseri olduğu bildirilmiştir (61).

Literatürdeki farklı çalışmalarda pemfigus hastalarında artmış oranda psikiyatrik hastalık görüldüğü (62), şizofreni (63) ve bipolar bozukluk (64) ile pemfigus arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir. Pemfigus hastalarında psikiyatrik

komorbiditeleri inceleyen bir vaka kontrol çalışmasında depresyonun pemfigus ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu ve kortikosteroid tedavisi ile depresyon riskinin artabileceği bildirilmiştir (65). Nörolojik hastalıklardan epilepsi, demans ve Parkinson hastalığının, kontrol grubuna kıyasla pemfigus hastalarında daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (56).

2.7. TANI

Pemfigus grubu hastalıkların tanısı; klinik, histopatolojik, immünolojik ve serolojik bulguların değerlendirilmesine dayanır.

2.7.1. Sitoloji

Kliniği pemfigus ile uyumlu olan hastalarda kullanılabilecek hızlı bir yöntem olan Tzanck yayma testi, bül zemininden yapılan seröz kazıntı materyalinin mikroskop altında incelenmesine dayanır. Pemfigusu pemfigoid grubu hastalıklardan ayırmak için kullanılabilecek basit ve hızlı bir yöntemdir. Pemfigus hastalarında, tek veya küme halinde oval şekilli, nükleus çevresinde halo içeren, hiperkromatik nükleuslu akantolitik hücreler görülür (66).

2.7.2. Histopatoloji

PV'nin karakteristik histopatolojik bulguları arasında; suprabazal bölgede lokalize akantoliz ile birlikte bazal keratinositlerin bazal tabaka boyunca tutulması sonucu oluşan “mezar taşı dizilimi”, dermiste eosinofil içeren seyrek inflamatuvar infiltrat sayılabilir (67).

PF'de ise akantolitik hücreler ve intraepidermal ayrışma stratum korneumun hemen altında veya granüler tabakada bulunur. Yüzeyel dermiste nötrofil ve eosinofillerden zengin infiltrat gözlenebilir (67).

IgA pemfigusunda nötrofilden zengin intraepidermal püstüller gözlenir. Akantoliz minimaldir (68).

PNP’de ise erken evrede histopatolojik bulgular non-spesifiktir. Lezyonlar kronikleştikçe PF veya PV ile benzer karakterde bulgulara rastlanabilir (68).

2.7.3. İmmunofloresan inceleme

Otoimmün büllöz hastalıklarda altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilen direkt immunofloresan inceleme (DİF) dokuda bulunan sabit antikorları göstermeye yönelik uygulanan bir tanı yöntemidir (69). İndirekt immunofloresan inceleme (İİF) ise serumdaki otoantikorların düzeyini saptamak için kullanılmaktadır (70).

Rutin histopatolojik inceleme için alınan biyopsinin aksine DİF biyopsisi normal görünümlü perilezyonel alandan alınmalı ve alınan örnek formol çözeltisine konulmamalıdır.

PV ve PF’nin her ikisi de DİF’te intersellüler IgG ve kompleman (C3) birikimi gösterirler. PF’deki depolanma sıklıkla subkorneal seviyede gözlenir (71) DİF’te floresan boyanma özellikleri PV ve PF için çoğu zaman benzer görünümde (72). PNP’de intersellüler aralık ve bazal membran depolanması birlikteliği görülmektedir. Yine aynı bölgede depolanma gösteren PE ile ayrımı ayrışma bölgesine göre yapılır. PNP’de ayrışma bölgesi suprabazal alanda iken PE’de ayrışma daha yüzeyel alanda, epidermin üst bölgesindedir (72).

DİF’e göre sensitivitesi daha düşük olan İİF’de kullanılan en duyarlı substrat maymun özofagusu olmakla birlikte normal insan derisi ve sıçan özofagusu da yüksek duyarlılığa sahip diğer substratlardandır (73). PV ve PF’de hastaların %80’inden fazlasında İİF ile serumdaki antikorlar gösterilebilir (74). İİF’de hastanın serumu seyreltilerek hazırlanan dilüsyonlarda antikor titreleri ölçülmektedir. İİF’de saptanan antikor titreleri hastalık aktivitesini yansıtsa da hastalık şiddetini göstermede güvenilirliği serolojik yöntemlere göre düşüktür (72).

2.7.4. Enzim aracılı immünosorbent test (ELİSA)

ELİSA ile serumdaki Dsg-1 ve Dsg-3’e karşı gelişen IgG antikorları seviyesi kantitatif olarak ölçülebilmektedir. Sensitivitesi %90’dan fazladır (12). Hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın takibinde oldukça yardımcı bir yöntemdir. İİF’ye

kıyasla hastalık aktivitesinin takibinde daha güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir (75). ELISA ile saptanan anti-Dsg1 antikor pozitifliğinin yüksek düzeyde devam etmesinin hastalık nüksleri için pozitif prediktif değere sahip olduğu, devam eden anti-Dsg3 antikorlarının pozitifliğinin ise mukozal nüksleri her zaman öngörmediği bildirilmiştir (76). Hastaların takibinde aktif dönemde iki haftada bir, sonrasında tam iyileşme sağlanana kadar konsolidasyon evresinde 1-3 ayda bir, tedavi ile tam remisyon elde edildiğinde ise 3-6 ayda bir ELISA takibi yapılması önerilmektedir (73).

2.8. Pemfigus şiddet skorları

Pemfigus hastalarında şiddeti belirlemek için en yaygın kullanılan skorlar arasında Otoimmün Büllü Hastalıklar Tutulum Şiddeti Skoru (ABSIS) ve Pemfigus Hastalığı Alan İndeksi (PDAI) bulunur. ABSIS; cilt lezyonlarının yaygınlığına, oral mukozada etkilenen anatomik alanların sayısına ve beslenme esnasındaki rahatsızlık seviyesine dayalı olarak 0 ile 206 arasında bir puan verir. PDAI ise hastaları; cilt, saçlı deri ve mukozalardaki lezyonların sayısına ve lokalizasyonuna bağlı olarak 0 ile 263 arasında bir puan ile değerlendirilir. Bu skora sistemlerinde hafif, orta ve şiddetli pemfigusu ayırt etmek için için sınır puanlar ABSIS'te 17-53 iken; PDAI'de 15 ve 45 olması önerilmektedir (77).

ABSIS ve PDAI skorları, tanı anında pemfigus hastalığının şiddetini ölçmek için güvenilir skora sistemleri olmakla beraber hasta takibinde pemfigus aktivitesini de doğru bir şekilde değerlendiren araçlar oldukları görülmüştür (78).

PDAI skora sistemi tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Pemfigus hastalığı alan indeksi (PDAI) skrolama sistemi (77)

Anatomik lokasyon	Erozyon/ bül veya yeni eritem	Lezyon sayısı; ≤ 3 ise	Post-enflamatuar hiperpigmentasyon
	0: yok 1: 1-3 lezyon, en fazla biri >2 cm; hepsi <6 cm, 2: 2-3 lezyon, en az ikisi >2 cm, hepsi <6 cm 3: >3 lezyon, hepsi <6 cm 5: >3 lezyon ve/veya en az biri >6 cm 10: >3 lezyon, ve/veya en az biri >16 cm veya tüm alan		0: yok 1: var
Kulaklar			
Burun			
Yüz			
Boyun			
Göğüs ön yüz			
Karın			
Sırt, kalça			
Kollar			
Eller			
Bacaklar			
Ayaklar			
Genital			
Total deri	/120		/12
Mukoz membranlar	Erozyon/Bül	Lezyon sayısı; ≤ 3 ise	Hafif: 0-15 puan Orta: 15-45 puan Şiddetli: >45 puan
	0: yok 1: 1 lezyon 2: 2-3 lezyon 5: >3 lezyon veya 2 lezyon > 2 cm 10: tüm alan		
Göz			
Burun			
Bukkal mukoza			
Sert damak			
Yumuşak damak			
Üst gingiva			
Alt gingiva			
Dil			
Ağız tabanı			
Labial mukoza			
Posterior farenks			
Anogenital			
Saçlı Deri	Erozyon/bül veya yeni oluşan eritem	Post-enflamatuar hiperpigmentasyon	
	0: yok 1: bir kadranda 2: 2 kadranda 3: 3 kadranda 4: tüm kafatası etkilenmiş 10: en az bir lezyon >6 cm	0: yok 1: var	

2.9. TEDAVİ

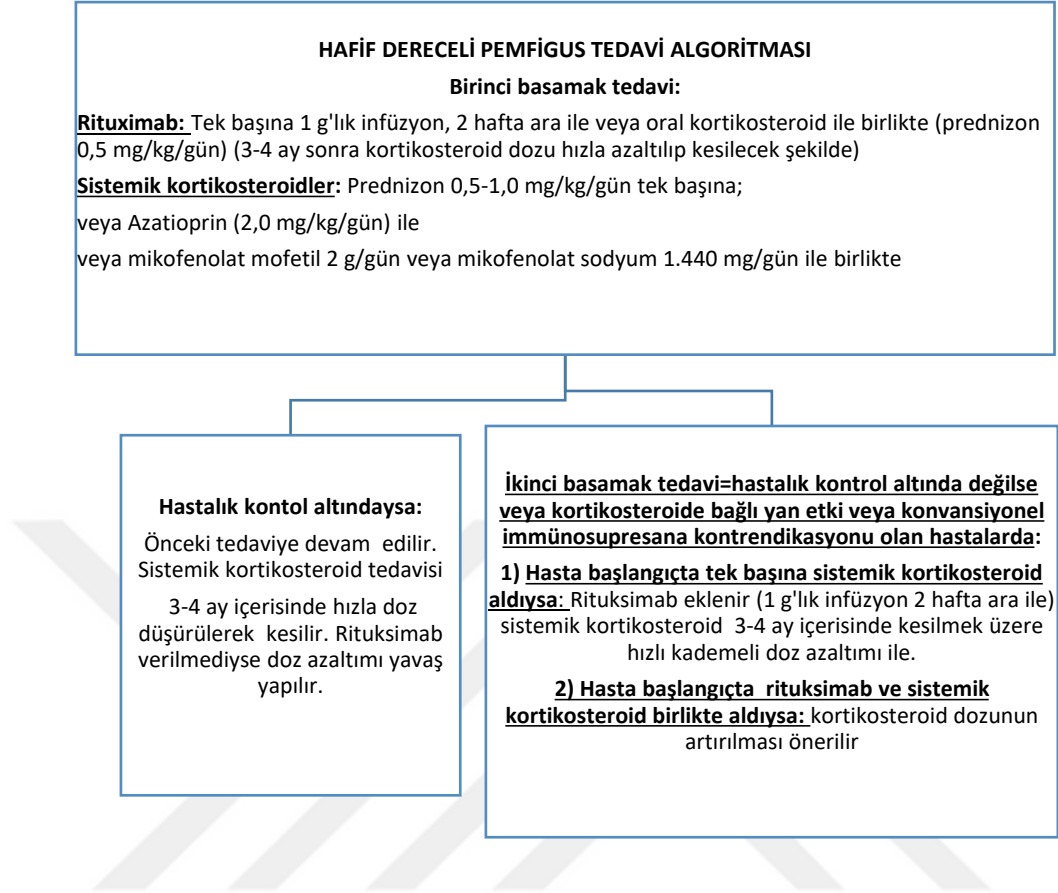
Pemfigus hastalarının tedavisinde amaç, öncelikle lezyonların kontrol altına alınması ve regresyonun sağlanması, hastaların yaşam kalitesinin artırılması, nükslerin ve özellikle kortikosteroid ile gelişebilecek yan etkilerin mümkün olduğunca önlenmesidir.

Sistemik kortikosteroidler ve anti-CD-20 monoklonal antikoru olan rituksimab; pemfigus tedavisinin temelini oluşturur. Azatioprin ve mikofenolat gibi diğer immunomodülatör ajanlar, uzun süreli kortikosteroid tedavisinin yol açabileceği yan etkileri en aza indirmek amacıyla genellikle başlangıçta sistemik steroidlerle birlikte kullanılır. İntravenöz immün globulin (IVIG), immunoabsorpsiyon ve siklofosfamid gibi ajanlar tipik olarak refrakter hastalığı olan hastalar için ayrılmıştır (Tablo 3,4,5) (79, 80).

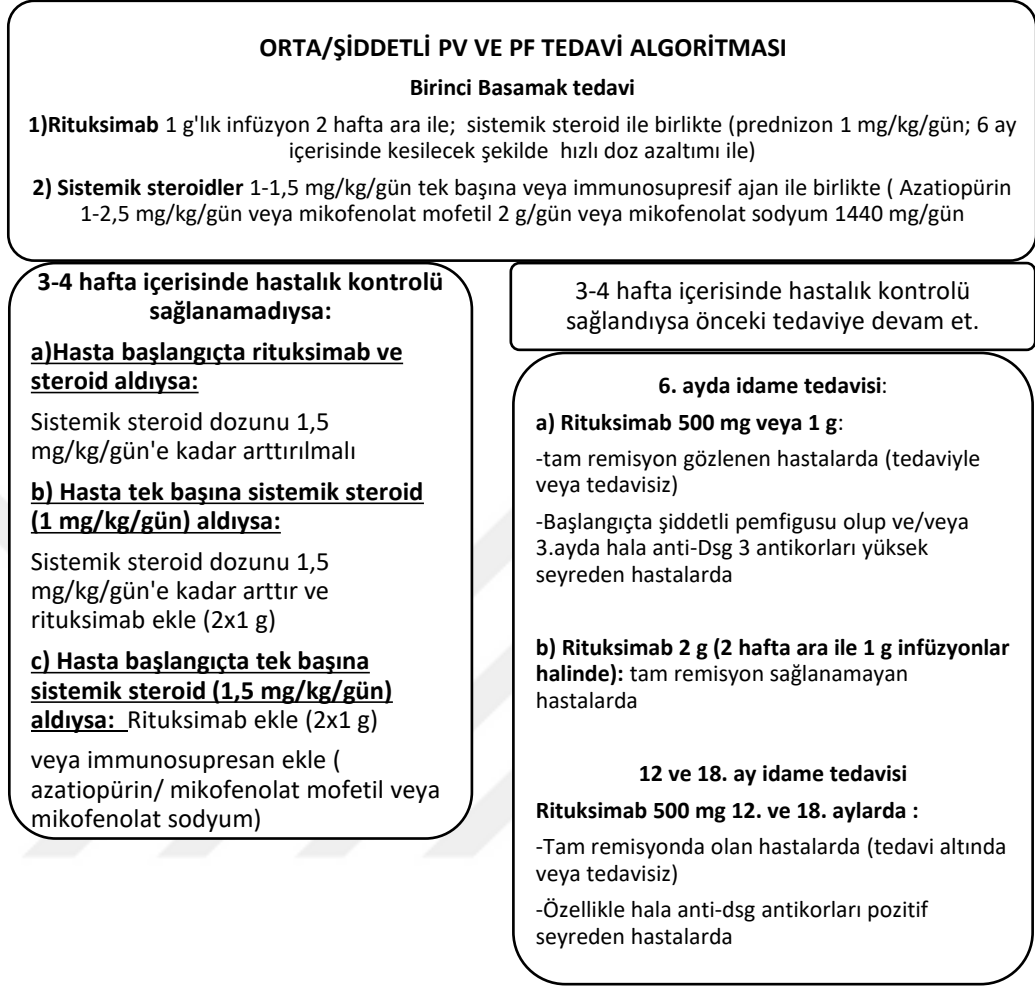
Tablo 3. Pemfigusta tedavi seçenekleri (79)

Birinci basamak tedavi	•Sistemik kortikosteroidler •Anti-CD20 monoklonal antikoru (Ritüksimab)
Birinci basamak steroidden koruyucu ajanlar	•Azatiopürin •Mikofenolat mofetil/ mikofenolat sodyum
Diğer steroidden koruyucu ajanlar	•İntravenöz immunoglobulinler (IVIG) •Immünoabsorpsiyon •Siklofosfamid

Tablo 4. Hafif dereceli pemfigus tedavi algoritması (80)



Tablo 5. Orta/ şiddetli pemfigus tedavi algoritması (80)



2.9.1. Kortikosteroidler ve uzun dönem kullanımına bağlı yan etkileri

Pemfigus tedavisinin temelini oluşturan sistemik kortikosteroidler hastalığa bağlı mortaliteyi azaltmış olsa da pemfigus hastalarında uzun süre steroid kullanımına bağlı gelişen komplikasyonlar morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Yüksek dozda sistemik kortikosteroidler ile uzun süreli tedavinin potansiyel ciddi yan etkileri nedeniyle, özellikle komplikasyon riski yüksek olan hastalar için rituksimab veya adjuvan konvansiyonel immünosupresif ajanlar ile kombinasyon genellikle tercih edilmektedir (79).

Kortikosteroidler uzun dönem kullanıldığında; diyabet, hipertansiyon, cushingoid görünüm, katarakt, glokom, aseptik kemik nekrozu, peptik ülser,

osteoporoz, gastrointestinal kanama başta olmak üzere birçok yan etki ortaya çıkabilir (81).

2.9.2. Uzun süreli kortikosteroid tedavisinde alınacak önlemler (80)

- Tedavi başlangıcında osteoporozu önlemek amacıyla Vitamin D ve kalsiyum takviyesi verilmesi
- Osteoporoz açısından artmış riski olan hastalarda (başlangıç osteoporoz tarama testi patolojik olan 50 yaş üzeri erkekler ve postmenopozal kadınlarda) bifosfonat tedavisi eklenmesi
- Düzenli aralıklarla oftalmolojik muayene yapılması
- Yalnızca klinik gereklilik halinde sistemik antifungal, antiviral ve antibiyotik tedavilerinin kullanılması
- Gastrik/duodenal ülserlerin profilaktik tedavisinde histamin (H2) inhibitörlerinin ve proton pompa inhibitörlerinin kullanılması konusunda veriler yetersiz olup, karar hasta bazında değerlendirilmelidir.
- Kortikosteroid tedavisinin tetikleyebileceği depresyon açısından dikkatli olunması
- Yüksek tromboz riski olan hastalarda antitrombotik profilaksisi düşünülebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 03.04.2023 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2023-07-05 karar numarası ve 2023/141 araştırma protokol kodu ile onaylanmıştır (EK-1).

Tez çalışmasının konusu 25.10.2023 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından, 166 nolu karar ile onaylanmıştır (EK-2).

3.1. HASTA GRUBUNUN SEÇİLMESİ

Çalışmamıza Ocak 2014- Ekim 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, büllü hastalıklar polikliniğinde takipli olup klinik, histopatolojik ve immünofloresan bulgularıyla kanıtlanmış pemfigus tanısı ile takip edilen 91 hasta dahil edilmiştir.

Pemfigus grubundaki hastalar ile cinsiyet ve yaş olarak eşleştirilmiş, kronik inflamatuvar deri hastalığı olmayan, nevus taranması amacıyla Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi hastalıkları polikliniğine başvuran 91 hasta kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri

Pemfigus grubu için:

- 18 yaş ve üzeri
- En az 6 ay düzenli takiplerine gelen hastalar

Kontrol grubu için:

- Cinsiyet ve yaş (± 5 yaş) olarak pemfigus grubuyla eşleşme

- Sistemik semptomlarla ilişkili olabilecek kronik inflamatuvar cilt hastalığına sahip olmama (psoriasis, hidradenitis suppurativa, mikozis fungoides vb.)

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri:

- Takiplerine düzenli gelmeyip dosya verileri yetersiz olan hastalar
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar

3.2. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tek merkezli vaka-kontrol çalışması olan araştırmamıza dahil edilen pemfigus grubu hastalarına ait veriler Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi bilgi yönetim sistemi PROBEL veritabanı ile retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyet (kadın/erkek), tanı anındaki yaşı (yıl), sigara kullanımı (var/yok), pemfigus türü (PV/PF), hastalık kliniği (izole kutanöz tutulum/ izole mukoza tutulumu/ mukokutanöz tutulum), tanıda gecikme süresi (ay), başlangıç hastalık şiddeti (hafif, orta, şiddetli) verileri kaydedildi.

Hastalığın şiddeti değerlendirilirken hastaların ilk ziyaretlerinde dermatolojik muayene notlarına kaydedilmiş verilerden elde edilen bilgilerle; hastalığın tutulum alanları, lezyonların yaygınlığı ve hastaların yaşam kalitesinde bozulma oranı göz önünde bulundurularak PDAI skorlarına göre hafif/orta/şiddetli olarak gruplandırıldı. Bulgular analiz edilirken hastalar hafif tutulum ve orta/şiddetli tutulum olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

PVE tanılı 4 hasta PV grubun; PE tanılı 1 hasta ise PF grubuna dahil edilmiştir.

Ek olarak hastaların sistemik steroid süresi ve takiplerinde gelişen steroid kullanımıyla ilişkili olabilecek komorbidite varlığı (osteopeni, osteoporoz, avasküler nekroz, patolojik kırık, cushingoid görünüm, glokom, katarakt, gastrointestinal kanama, şiddetli steroid aknesi, sistemik tedaviye dirençli oral kandida, hipertansiyon, diyabet) kaydedildi.

Pemfigus hastalarının tanı anında eşlik eden komorbidite durumları hasta kayıtları üzerinden değerlendirilerek incelendi. Kontrol grubundaki katılımcılar için ise veriler başvuru sırasında hasta ile görüşülerek anket formu aracılığıyla kaydedildi (EK-3). Komorbid durumlar; metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet sistemi hastalıkları, tiroid hastalıkları, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar, otoimmün, hepatobiliyer, pulmoner, gastrointestinal ve ürogenital hastalıklar olarak gruplara ayrılıp, alt başlıklar halinde ayrı ayrı kaydedildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Graphpad Prism 9 (Graphpad Software, Inc. La Jolla, CA) programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı analizler; ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile sunulmuştur. Kategorik veriler iki grup arasında karşılaştırılırken Fisher's Exact test ve Ki Kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren iki grup karşılaştırması için Bağımsız t testinden; normal dağılım göstermeyen değişkenler iki grup arasında karşılaştırılırken Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde yorumlanmıştır.

Örneklem büyüklüğünü belirlemek için G*Power 3.1.9.4 programı aracılığıyla güç analizi yapılmıştır. Deneysel olarak tasarlanan araştırmanın örneklem büyüklüğü belirlenirken, hata payı %5 alındığında ve "Cohen (1988)" adlı referans dikkate alındığında yapılacak olan değerlendirmelerin etki büyüklüğü $d=0,6$ olacağı varsayıldığında ve %95 güç ile çalışmanın örneklem büyüklüğünün her bir grupta 61 olacak şekilde toplamda en az 122 olması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen Ocak 2014 tarihinden itibaren İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji kliniği büllü hastalıklar polikliniğinde takip edilmiş, klinik, histopatolojik ve DIF inceleme bulgularıyla kanıtlanmış pemfigus tanılı 91 hastanın 41'i (%45) erkek; 50'si (%55) kadın idi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $49,46 \pm 14,68$ (min.=22- maks.=87) olarak hesaplandı. Bulgular tablo 6'da gösterilmiştir.

Cinsiyet ve yaş dağılımı hasta grubuyla eşleşecek şekilde seçilen kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması da $49,41 \pm 15,68$ (min.=21- maks.=85) olarak hesaplandı.

Pemfigus hastalarının tanıda gecikme süresi ortalaması $7,40 \pm 7,42$ (min.=1- maks.=60) ay idi. PF grubu ile PV grubunun tanıdaki gecikme süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,3043$).

Hastaların 9'u (%9,9) PF; 77'si (%84,62) PV; 4'ü (%4,4) PVE; 1'i (%1,1) ise PE tanılı idi. PVE tanılı 3 hasta PV grubuna; PE tanılı 1 hasta ise PF grubuna dahil edildi.

Hastalık başlangıcında PV grubundaki hastaların (81 hasta) 17'si (%20,99) izole kutanöz tutulum; 19'u (%23,46) izole mukoza tutulum; 45'i (%55,55) ise mukokutanöz tutulum göstermekteydi. Toplamda izole kutanöz tutulum gösteren hasta sayısı 27 (%29,67); izole mukoza tutulumu gösteren hasta sayısı 19 (%20,88); mukokutanöz tutulum gösteren hasta sayısı ise 45 (49,45) idi.

Hastaların sigara kullanım durumu değerlendirildiğinde pemfigus grubunda 26 (%28,57) hasta; kontrol grubunda ise 27 (%29,67) hasta sigara kullanmakta olup iki grubun sigara kullanım oranlarına birbirine yakın bulunmuştur (Tablo 7). Sigara kullanım durumu ve hastalık şiddeti analiz edildiğinde ise sigara kullanan 26 hastanın %23'ü (n=6) hafif şiddette; %77'si (n=20) orta ve şiddetli hastalık kliniğine sahipken sigara kullanmayan 65 hastanın %24,6'sında (n=16) hafif şiddetli, %76,4'ünde

(n=49) pemfigus saptanmıştır. Sigara kullanan ve kullanmayan pemfigus hastalarının arasındaki hastalık şiddeti dağılımının benzer olduğu görülmüştür.

Tablo 6. Pemfigus hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	50	55
Erkek	41	45
Tanı yaşı	49,46±14,68 (ort±ss) (min.=22- maks.=87) (ort±ss)	
Tanıya kadar geçen zaman (ay)	7,40 ±7,42 (ort±ss) (min.=1-maks.=60)	
Pemfigus türü		
Pemfigus vulgaris	78	85,71
Pemfigus foliaceus	9	9,9
Pemfigus vejetans	3	%3,3
Pemfigus eritematozus	1	%1,1
Tutulum lokalizasyonu		
İzole kutanöz	27	29,67
İzole mukoza	19	20,88
Mukokutanöz	45	49,45
Hastalık şiddeti		
Hafif	22	24,18
Orta ve Şiddetli	69	75,82

Ort.=ortalama,SS.=standart sapma, Min.=minimum, Maks.=maksimum

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun sigara alışkanlıkları

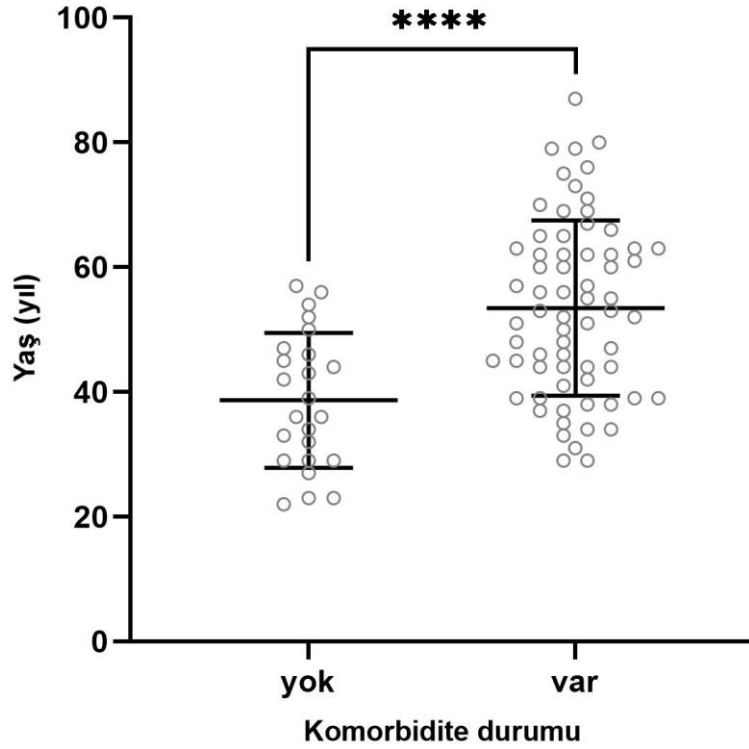
Sigara kullanımı	Pemfigus hastaları		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Var	26	28,57	27	29,67	1,000
Yok	65	71,43	64	70,33	-
Toplam	91	100	91	100	

Pemfigus hastalarının %73,63'ü (n=67); kontrol hastalarının ise %59,34'ü (n=54) tanı anında en az bir komorbiditeye sahipti. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptanmadı (p=0,0591).

Ek komorbiditesi olan pemfigus hastalarının tanı anındaki yaşları ortalaması $54,06 \pm 13,84$ iken eşlik eden komorbiditesi olmayan pemfigus hastalarının tanı yaşı ortalaması $38,31 \pm 10,50$ idi. Eşlik eden komorbiditesi bulunan pemfigus hastalarının yaş dağılımının, komorbiditesi olmayan pemfigus hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı (p<0,0001) (Şekil 1).

Pemfigus hastalarının komorbidite durumu (var/yok) cinsiyet dağılımına göre analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.344).

Hastaların komorbidite durumu ve hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde hafif şiddetli pemfigus hastaların %77,27'sine (n=17) en az bir komorbidite eşlik etmekteyken, orta ve şiddetli pemfigusu olan hastaların %72,46'sı ek komorbiditeye sahipti. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,785).



Şekil 1. Hastaların komorbidite durumu (var/yok) ve yaşları (yıl)

Bilinen ek komorbiditesi olmayan ve en az bir komorbiditesi bulunan pemfigus hastalarının fark edilen ilk lezyon oluşumundan tanıya kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,466$). Komorbiditesi bulunmayan grupta tanıda gecikme süresi ortalaması $7,58 \pm 11,58$ ay iken en az bir komorbiditesi bulunan grupta tanıda gecikme süresi ortalaması $7,31 \pm 6,44$ ay olarak hesaplandı.

4.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Pemfigus hastalarından 12 (%13,19); kontrol grubundan ise 13 (%14,1) hastada kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Koroner arter hastalık her iki grupta da en sık görülen kardiyovasküler hastalık idi. Her iki grupta da katılımcıların %11'inde ($n=10$) koroner hastalık öyküsü saptandı.

Pemfigus grubunda 1 (%1,1) hastada aritmi (atrial fibrilasyon), 1 (%1,1) hastada kalp yetmezliği, 2 (%2,2) hastada periferik arter hastalığı, 1 (%1,1) hastada periferik venöz yetmezlik ve 1 (%1,1) hastada serebrovasküler olay öyküsü bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise 2 (%2,2) hastada aritmi, 2 (%2,2) hastada kalp yetmezliği, 1 (%1,1) hastada periferik venöz yetmezlik öyküsü saptandı. Kontrol grubunda periferik arter hastalığı veya serebrovasküler olay görülen hasta bulunmamaktaydı. Her iki grupta da kalp kapak hastalığı öyküsü saptanmadı.

İstatistiksel analizlerde iki grup karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık durumu ve hastalık alt türlerinin dağılımı bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo 8).

Tablo 8. Pemfigus ve kontrol grubunda kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler Hastalık	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Var	12	13,19	13	14,1	1,000
Yok	79	86,81	78	85,9	-
Koroner Arter Hastalık	10	11	10	11	1,000
Aritmi	1	1,10	2	2,20	1,000
Kalp Yetmezliği	1	1,10	2	2,20	1,000
Periferik arter hastalığı	2	2,20	0	0	0,497
Periferik venöz yetmezlik	1	1,10	1	1,10	1,000
Serebrovasküler olay	1	1,10	0	0	1,000

Fisher's Exact Test

4.2. METABOLİK HASTALIKLAR

Pemfigus hastalarının %35,16'sında (n=32) sorgulanan metabolik hastalıklardan (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite) en az biri saptandı.

Hastaların %23,08'ünde (n=21) hipertansiyon; %14,29'unda diyabet (n=13); %8,8'inde (n=8) hiperlipidemi; %13,19'unda (n=12) obezite bulunmaktaydı.

Kontrol grubunun ise %42,86'sında (n=39) en az bir metabolik hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların %26,37'sinde (n=24) hipertansiyon; %15,38'inde (n=14) diyabet; %12,09'unda (n=11) hiperlipidemi; %19,78'inde (n=18) ise obezite saptandı.

Her iki grup metabolik hastalık durumun ve alt gruptaki hastalıklar bakımından ayrı ayrı analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,362) (Tablo 9).

Tablo 9. Pemfigus hastaları ve kontrol grubun metabolik hastalıklar

Metabolik hastalık	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Var	32	35,16	39	42,86	0,362
Yok	59	63,84	52	57,14	-
Hipertansiyon	21	23,08	24	26,37	0,731
Diyabet	13	14,29	14	15,38	1,000
Hiperlipidemi	8	8,80	11	12,09	0,629
Obezite	12	13,19	18	19,78	0,318

Fisher's Exact Test

4.3. ONKOLOJİK HASTALIKLAR

Çalışmamızda yalnızca deri dışı maligniteler incelemeye alınmıştır. Pemfigus hastalarının %7,7'sinde (n=7) malignite geliştiği saptandı. Bu hastaların ikisinde akciğer, birinde meme, birinde larenks, birinde mide, birinde tiroid papiller kanseri öyküsü bulunmaktaydı. Bir hastada ise Hodgkin lenfoma saptandı. Bu hastalardan tanı anında malignite öyküsü bulunan hasta oranı biri larenks, diğeri mide kanseri

olmak üzere %2,2 (n=2) idi. Ancak bu hastaların klinik ve immunofloresan bulguları PV ile uyumlu olduğu için PNP tanısı dışlandı.

Kontrol grubunda ise biri meme diğeri tiroid papiller kanseri olmak üzere; 2 hastada (%2,2) deri dışı malignite öyküsü bulunmaktaydı.

Hasta ve kontrol grubu incelendiğinde pemfigus hastalarında deri dışı malignite öyküsü belirgin daha fazla saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,169) (Tablo 10).

Tablo 10. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda onkolojik hastalıkları

Malignite	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Var	7	7,7	2	2,2	0,169
Yok	84	92,3	89	97,8	-

Fisher's Exact Test

4.4. KAS VE İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI

Pemfigus hastalarının %16,48'inde (n=15); kontrol grubunda ise hastaların %7,7'sinde (n=7) kas-iskelet sistemi ilişkili hastalık bulunmaktaydı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,110)

Pemfigus grubunda 11 hastada (%12,09); kontrol grubunda 3 hastada (%3,3) osteopeni öyküsü saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,048).

Pemfigus grubunun ve kontrol grubunun her ikisinde de 3 hastada (%3,3) osteoporoz bulunmaktaydı. Pemfigus hastalarının 2'sinde (%2,2), kontrol grubu hastalarının ise 1'inde (%1,1) osteoartropati saptandı. İstatistiksel veriler Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Pemfigus ve kontrol grubundaki hastaların kas-iskelet sistemi hastalıkları

Kas- İskelet Sistemi hastalıkları	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Var	15	16,48	7	7,7	0,110
Yok	76	83,52	84	92,3	-
Osteopeni	11	12,09	3	3,3	0,048
Osteoporoz	3	3,3	3	3,3	1,000
Osteoartropati	2	2,2	1	1,1	1,000

Fisher's Exact Test

4.5. TİROİD HASTALIKLARI

Çalışmaya dahil edilen pemfigus grubundaki hastaların %12,09'unda (n=11) tiroid hastalığı olduğu görüldü. Bunlardan 7'sinde (%7,7) hipotiroidi ve Hashimoto tiroiditi mevcuttu. 1 (%1,1) hastada Graves hastalığı ve buna bağlı hipertiroidi mevcuttu. 1 (%1,1) hastada multinodüler guatr, 2 (%2,2) hastada ise soliter tiroid nodülü bulunmaktaydı.

Kontrol grubunun ise %6,6'sında (n=6) tiroid hastalığı saptandı. Bunlardan %4,4'ünde (n=4) Hashimoto tiroiditi ve buna sekonder hipotiroidi bulunmaktaydı. 1 (%1,1) hastada hipertiroidi, 1 hastada ise multinoduler guatr öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda soliter nodül öyküsü olan hasta bulunmamaktaydı.

Hasta grubunda yalnızca 41 hastanın tiroid antikor seviyesi verilerine ulaşılabildi. Bu hastaların %36,59'unda (n=15) anti-tiroid peroksidaz (TPO) veya anti-tiroglobulin (TG) antikorlarından en az birinin yüksek saptandığı görülmüştür.

Her iki grupta tiroid hastalığı durumu ve alt türlerin dağılımı analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,308). İstatistiksel bulgular Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda tiroid hastalıkları

Tiroid hastalıkları	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Var	11	12,09	6	6,6	0,308
Yok	81	89,01	85	94,4	-
Hipotiroidi	7	7,7	4	4,4	0,536
Hipertiroidi	1	1,1	1	1,1	1,000
Hashimato	7	7,7	4	4,4	0,536
Graves	1	1,1	-	-	1,000
Multinodüler guatr	1	1,1	1	1,1	1,000
Soliter nodül	2	2,2	-	-	0,497

Fisher's Exact test

4.6. NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Pemfigus hastalarında nörolojik hastalıklar incelendiğinde 5 hastada nörolojik hastalık öyküsü olduğu görüldü. Bu hastalardan %1,1'inde (n=1) Parkinson, %1,1'inde (n=1) intrakraniyal kitle, %3,3'ünde ise periferik nöropati tanısı mevcuttu.

Kontrol grubunda ise periferik nöropati öyküsü olan bir (%1,1) hasta dışında nörolojik hastalık öyküsü bulunmamaktaydı.

Hasta ve kontrol grubunda Alzheimer veya demans tanılı hasta bulunmamaktaydı.

Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda nörolojik hastalık varlığı ve alt grupları incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tablo 13'de istatistiksel veriler gösterilmiştir.

Tablo 13. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda nörolojik hastalıklar

Nörolojik Hastalıklar	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Var	5	5,5	1	1,1	0,110
Yok	76	95,5	84	98,9	-
Parkinson	1	1,1	-	-	1,000
Periferik Nöropati	3	3,3	1	1,1	0,621
İntrakraniyal kitle	1	1,1	-	-	1,000

Fisher's Exact Test

4.7. PSİKIYATRİK HASTALIKLAR

Çalışmaya dahil edilen pemfigus hastalarının %17,58'inde (n=16) psikiyatrik hastalık bulunmaktaydı. Bu hastaların %11'inde (n=10) depresyon, %4,4'ünde (n=4) anksiyete, %1,1'inde (n=1) bipolar bozukluk, %1,1'inde (n=1) şizofreni tanısı mevcuttu.

Kontrol grubunda ise toplam 6 hastada (%6,6) psikiyatrik hastalık bulunmaktaydı. Bu hastaların %5,5'inde depresyon, %1,1'inde bipolar bozukluk tanısı mevcuttu.

Hasta ve kontrol grubu psikiyatrik hastalık durumu bakımından analiz edildiğinde hasta grubunda psikiyatrik hastalık oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,039). Alt türler incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bulgular tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda psikiyatrik hastalıklar

Psikiyatrik Hastalıklar	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Var	16	17,58	6	6,6	0,039
Yok	75	82,42	85	93,4	-
Depresyon	10	11	5	5,5	0,281
Anksiyete	4	4,4	-	-	0,121
Bipolar bozukluk	1	1,1	1	1,1	1,000
Şizofreni	1	1,1	-	-	1,000

Fisher's Exact Test

4.8 OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Pemfigus hastalarının %11'inde (n=9) otoimmün hastalık saptandı. Bunlardan %9,9'unda otoimmün tiroid hastalığı %1,1'inde (n=1) ise sistemik lupus eritematozus bulunmaktaydı.

Kontrol grubunda ise hepsi otoimmün tiroid hastalığı olmak üzere 4 hastada (%4,4) otoimmün hastalık saptandı.

Her iki grupta da skleroderma, dermatomiyozit, vitiligo, alopesi areata, romatoid artrit, ankilozan spondilit, otoimmün hemolitik anemi ve Sjögren hastalığı tanısı bulunmamaktaydı.

Hasta ve kontrol grubu otoimmün hastalık durumu bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda otoimmün hastalıklar

Otoimmün hastalıklar	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Var	10	11	4	4,4	0,162
Yok	81	89	87	95,6	
Otoimmün tiroid hastalığı	9	9,9	4	4,4	
SLE	1	1,1	-	95,6	

Fisher's Exact Test

4.9. HEPATOBİLİYER HASTALIKLAR

Hasta grubunun %4,4'ünde (n=4); kontrol grubunun ise %2,2'sinde (n=2) hepatobiliyer hastalık tanısı bulunmaktaydı. Pemfigus hastalarının %2,2 'sinde (n=2) kolelitiazis, %1,1'inde (n=1) kronik hepatit B (HbsAg +), %1,1'inde (n=1) ise hepatit C bulunmaktaydı.

Kontrol grubunda ise hastaların %1,1'inde (n=1) kolelitiazis bulunurken, bir hastada (%1,1) kronik hepatit B ve hepatit C birlikteliği mevcuttu.

Her iki grup hepatobiliyer hastalık varlığı bakımından analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda hepatobiliyer hastalıkları

Hepatobiliyer hastalıklar	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Var	4	4,4	2	2,2	0,682
Yok	87	96,6	89	98,8	-
Kolelitiazis	2	2,2	1	1,1	1,000
Kronik hepatit B	1	1,1	1	1,1	1,000
Hepatit C	1	1,1	1	1,1	1,000

Fisher's Exact Test

4.10. PULMONER HASTALIKLAR

Pulmoner hastalık dağılımına bakıldığında pemfigus grubunda hastaların %5,5'inde (n=5); kontrol grubunda ise hastaların %7,7'sinde pulmoner hastalık görüldüğü saptandı. Hastaların %1,1'inde (n=1) astım, %3,3'ünde (n=3) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), %1,1'inde ise hipersensitivite pnömonisi (çiftçi akciğer hastalığı) öyküsü bulunmaktaydı.

Kontrol grubunda ise katılımcıların %7,7'sinde (n=7) pulmoner hastalık bulunmaktaydı. Hastalık dağılımına bakıldığında katılımcıların % 5,5'inde (n=5) astım, %2,2'sinde (n=2) KOAH bulunmaktaydı.

Pulmoner hastalık durumu incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,767) (Tablo 17).

Tablo 17. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda pulmoner hastalık durumu

Pulmoner hastalıklar	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	N	%	
Var	5	5,5	7	7,7	0,767
Yok	86	94,5	94	92,3	-
Astım	1	1,1	5	5,5	0,211
KOAH	3	3,3	2	2,2	1,000
Hipersensitivite pnömonisi	1	1,1	-	-	1,000

Fisher's Exact Test

4.11. DİĞER KOMORBİDİTELER

Çalışmaya katılan 91 pemfigus hastasının %7,7'sinde (n=7) tanı anında bilinen gastrit veya reflü tanısı bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunda bilinen ülseratif kolit veya crohn tanılı hastaya rastlanmadı. Hastaların %2,2'sinde (n=2) kronik böbrek yetmezliği, %3,3'ünde ise benign prostat hiperplazisi mevcuttu.

Göz hastalıkları sorgulandığında pemfigus grubundaki hastaların %7,7'sinde tanı anında katarakt saptandı. Çalışmaya katılan pemfigus hastalarında tanı anında bilinen glokom tanılı hasta bulunmamaktaydı.

Kontrol grubunda ise katılımcıların %6,6'sında (n=6) gastrit veya reflü; %1,1'inde kronik böbrek yetmezliği, %5,5'inde benign prostat hiperplazisi, %7,7'sinde katarakt, %1,1'inde ise glokom bulunmaktaydı.

İki grup bu hastalıkların varlığı bakımından analiz edildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. İstatistiksel veriler Tablo 18'de gösterilmiştir.

Sistemik semptomlarla seyredabilen kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriasis tanılı 2 pemfigus hastası çalışmaya dahil edilmemiştir. Dolayısıyla bu çalışmamızda pemfigus ve psoriasis ilişkisi incelenememiştir.

Tablo 18. Pemfigus hastaları ve kontrol grubunda diğer komorbiditeler

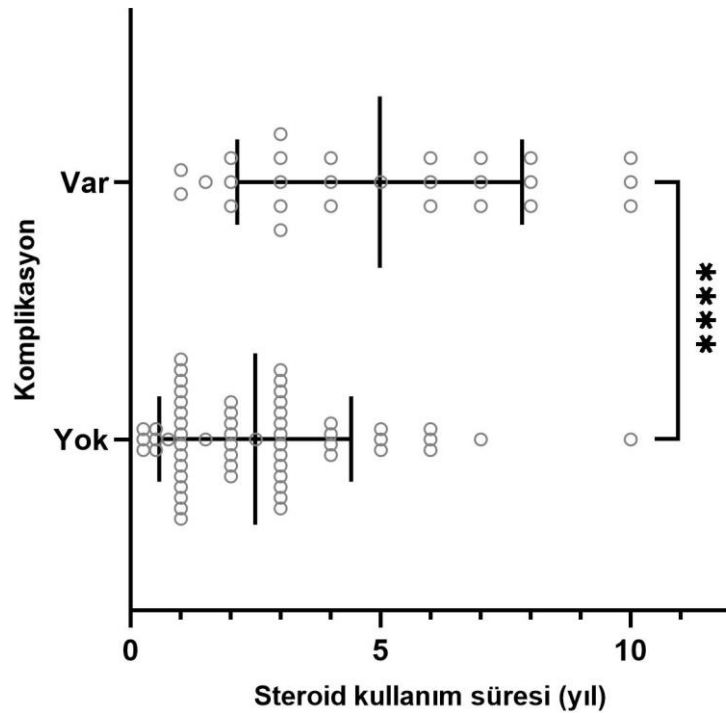
	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	n	%	N	%	
Gastrit/reflü	7	7,7	6	6,6	1,000
Kronik böbrek yetmezliği	2	2,2	1	1,1	1,000
Benign prostat hiperplazisi	3	3,3	5	5,5	0,720
Katarakt	7	7,7	7	7,7	1,000
Glokom	-	-	1	1,1	1,000

Fisher's Exact Test

4.12. SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ İLİŞKİLİ KOMORBİDİTELER

Hastaların takiplerinde gelişen sistemik kortikosteroide bağlı olabilecek komorbiditeler sorgulandığında kortikosteroid tedavisi almış olan 86 hastanın %31,40'ında (n=27); osteopeni, osteoporoz, avasküler nekroz, patolojik kırık, cushingoid görünüm, şiddetli steroid aknesi, sistemik tedaviye dirençli oral kandida, glokom, katarakt, gastrointestinal kanama, hipertansiyon ve diyabet komorbiditelerinden en az birinin geliştiği saptanmıştır. Bu hastaların toplam kortikosteroid tedavi süresi ortalaması $4,98 \pm 2,85$ yıl iken takiplerinde bu komorbiditelerin gözlenmediği pemfigus hastalarının steroid tedavi süreleri ortalaması $2,49 \pm 1,9$ yıl olarak hesaplandı. Her iki grup sistemik kortikosteroid tedavi süreleri bakımından analiz edildiğinde kortikosteroid ilişkili komorbidite gelişen hastaların tedavi sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,0001$) (Şekil 2)

Şekil 2. Pemfigus hastaların sistemik kortikosteroid tedavisine bağlı komplikasyon durumları (var/yok) ve hastaların toplam steroid kullanım süreleri (yıl)



Sistemik kortikosteroide bağlı gelişen komplikasyonlar ayrı ayrı incelendiğinde en sık kemik kaybı ilişkili komorbiditeler saptanmıştır. Sistemik kortikosteroid tedavisi almış olan 86 hastanın %14,29'unda (n=11) osteopeni; %2,3'ünde (n=2) ostoporoz geliştiği saptandı. Bu hastaların tedavi süreleri ortalamaları $6\pm2,58$ yıl idi. Osteopeni saptanan hastaların birinin takibinde patolojik kırık öyküsü bulunmaktaydı.

Biri 3 yıl, diğeri 1 yıldır kortikosteroid tedavisi alan iki hastanın takibinde avasküler nekroz geliştiği görüldü. Hastaların %8,1'inde (n=7) cushingoid görünüm geliştiği gözlemlendi. Bu hastaların kortikosteroid tedavisi süresi ortalaması $4\pm3,26$ yıl idi. Biri glokom, 3'ü katarakt olmak üzere toplam 4 (%4,7) hastanın takibinde göz hastalıkları geliştiği saptandı. Bu hastaların sistemik kortikosteroid tedavi süreleri ortalamaları $5,13\pm2,95$ yıl idi. Bir hastanın (%1,2) ise takibinde gastrointestinal kanama öyküsü bulunmaktaydı. Bir hastada (%1,2) steroide bağlı şiddetli akne geliştiği gözlemlendi. Ortalama toplam sistemik steroid tedavisi süresi $8\pm1,73$ yıl olan 3 hastanın (%3,5) sistemik antifungal tedaviye dirençli oral kandida öyküsü bulunmaktaydı.

Hastalardan biri diyabetle birlikte hipertansiyon; diğer ikisi izole hipertansiyon olmak üzere toplamda 3 (%3,5) hastanın takiplerinde tanı anında var olmayan diyabet ve hipertansiyon geliştiği gözlemlendi. Bu hastaların sistemik steroid tedavisi süreleri ortalaması $6,66\pm3,5$ yıl olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda pemfigus tanılı 91 hastanın epidemiyolojik verilerinin yanında, tanı anında eşlik eden komorbiditeleri incelenmiş ve yaş ile cinsiyet olarak eşleştirilmiş 91 katılımcıdan oluşan kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırılmıştır. Tanı anındaki komorbiditelere ek olarak takibinde sistemik kortikosteroidlere bağlı komplikasyon gelişen hastalar not edilmiştir. Pemfigus hastalığı tek başına yüksek mortalite ve morbiditeye sahipken tedavide kullanılan sistemik steroidler de ek komorbiditelere yol açmakta ve mortaliteyi artırmaktadır. Literatürdeki pemfigus hastalarının eşlik eden hastalıklarını inceleyen birçok çalışma bulunsun da sistemik steroidlerden bağımsız komorbidite durumuna ait veriler oldukça sınırlıdır. Çalışmamız pemfigus hastalarının tanı anındaki komorbiditelerini, kortikosteroid tedavisinin etkilerinden bağımsız olarak, kontrol grubuyla karşılaştırarak incelemesi ve hastaların takiplerinde sistemik kortikosteroid tedavisine bağlı gelişebilecek komorbiditelere de ayrı olarak değinmesi bakımından önem arz etmektedir.

Literatürdeki epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında pemfigus kadın-erkek dağılımının birbirine yakın olduğu (13); ve pemfigus başlangıç yaşının ise 40 ila 60 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir (12). Türkiye'nin doğu bölgesinde 2019'da yapılan bir çalışmada 130 pemfigus hastasının yaş ortalaması 54,75 hesaplanmıştır (82). Ülkemizde 2017 yılında Yaylı ve ark. tarafından yürütülen 220 hasta içeren bir çalışmada erkek:kadın oranının 1:1,41 bulunduğu ve hastalık başlangıç yaşının 48,9 olduğu bildirilmiştir (83). Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ortalaması ülkemizdeki verilere yakın bir şekilde $49,46 \pm 14,68$ olduğu saptandı. 2020 yılında Kavala ve ark. tarafından yürütülen diğer bir çalışmada erkek:kadın oranı 1:1,88 olarak bildirilmiştir (84). Bizim çalışmamızda da hastalar ağırlıklı olarak kadındı. Hastaların %55'i kadın; %45'i erkek olup erkek:kadın oranı 1:1,22 saptandı. Güney Afrika, Tunus ve İran ve İtalya'da yapılan farklı çalışmalarda da cinsiyet dağılımının çalışmamıza benzer oranlarda olduğu görülmektedir (14, 84-86).

Endemik PF görülen bazı bilinen coğrafi bölgeler dışında PV; genel olarak en sık görülen pemfigus sınıfıdır. Bizim çalışmamızda da PF tanılı hastalar tüm

hastaların %9,9'unu, PV tanılı hastalar ise %85,7'sini oluşturmaktaydı. Kavala ve ark. 175 hastadan oluşan çalışmalarında %89,3 hastanın PV, %7,1'inin ise PF tanılı olduğunu bildirmişlerdir (84). Aynı çalışmada PE, PVE tanılı hastaların her birinin tüm katılımcıların yalnızca %0,5'ini oluşturduğu gösterilmiştir (84). Bizim çalışmamızda PVE ve PE tanılı hastalar sırasıyla hastaların %3,3'ü ve %1,1'ini oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun sigara kullanım durumu değerlendirildiğinde sigara kullanım sıklığının iki grupta da benzer olduğu görülmüştür. Pemfigus hastalarının %28,57'si, kontrol grubundaki hastaların %29,67'si sigara kullanmaktaydı. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamıza benzer olarak diğer çalışmalarda da; kontrol grubu ile pemfigus grubu arasında sigara kullanım alışkanlığı bakımından anlamlı bir fark olmadığı ve pemfigus hastalarının çoğunun sigara kullanmadığını bildiren araştırmalar bulunmaktadır (87-89). 2018 yılında yayınlanan sigara kullanımı ile pemfigus ilişkisini inceleyen 3046 hastadan oluşan sistematik derlemede de pemfigus hastalarında sigara kullanım oranının normal popülasyona göre düşük olduğu (ortalama %23); mevcut çalışmaların metodolojileri ideal olmadığından kesin bir sonuca varılamasa da sigara kullanımının pemfigus üzerinde koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmüştür (90). Bu muhtemel koruyucu etkinin nikotinik kolinerjik etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (90). Yüksek doz asetikolinin akantolizi durdurabileceğini gösteren in vitro yapılan bir çalışma (91) ve kolinomimetik ilaçların pemfigus hastalık sürecini iyileştirici etkisi olduğunu bildiren bazı çalışmalar (92, 93) bu teoriyi desteklemektedir. Ancak bizim çalışmamızda sigara kullanan ve kullanmayan hastaların arasında hastalık şiddeti bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların tanıya gecikme süreleri (ilk fark edilen lezyondan tanı anına kadar geçen süre) ortalamalarının 7,40 ay (min.=1, maks.=60) olduğu görülmüştür. Bardazzi ve ark. tarafından İtalya'da yürütülen 163 hasta içeren bir çalışmada ortalama tanı süresinin 6 ay olduğu (min.=0; maks.=7 yıl) bildirilmiştir (94). Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde pemfigus hastalarının tanı anındaki komorbiditeleri incelenmiş olup; kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi,

maligniteler, otoimmün tiroid hastalıkları, dermatolojik inflamatuvar hastalıkların tanı anında en sık saptanan komorbiditeler olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da hastalara en sık eşlik eden komorbiditelerin sırasıyla hipertansiyon (%23,08), diyabet (%14,29), osteopeni (%12,09), obezite (%13,19), koroner arter hastalık (%11) depresyon (%11), otoimmün tiroid hastalıkları (%9,9) ve hiperlipidemi (%8,8) olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde pemfigus tanılı 129 hastada en sık görülen komorbidite %20 oranla hipertansiyon olarak bulunmuştur (95).

Bardazzi ve ark. çalışmalarında tanı sırasında pemfigus hastalarının % 79,7'sinde en az bir komorbidite saptandığını; hastaların komorbidite sayıları ile yaş, cinsiyet ve tedavide gecikme süreleri arasında anlamlı fark saptanmadığını bildirmişlerdir (94). Bizim çalışmamızda da tanı anında en az bir komorbiditeye sahip olan hastalar pemfigus hastalarının %73,63'ünü oluşturmaktaydı. Kontrol grubuna kıyasla (%59,34) pemfigus hastalarında komorbiditesi olan hasta sayısı daha yüksek saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak belirgin anlamlı saptanmasa da p değeri anlamlılık sınırına çok yakın bulundu ($p=0.591$). Hastaların komorbidite varlığı ile; cinsiyet, hastalık şiddeti (hafif ve orta/şiddetli) ve tanıda gecikme süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında genel olarak metabolik hastalıklar ve alt türlerinin her biri (hipertansiyon, diyabet, obezite, hiperlipidemi) kontrol grubunda daha sık görülmekteydi. Pemfigus grubundaki obezite sıklığının (%13,19) Türkiye'deki genel popülasyona (%20,2) (96) ve kontrol grubuna (%19,78) kıyasla daha az olduğu gözlenmiştir. Ancak aradaki fark analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Brezilya'da pemfigus hastalarının metabolik hastalık durumlarını inceleyen bir çalışmada Brezilya'daki vaka örnekleriyle karşılaştırıldığında pemfigus grubunda metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadığı, ancak ayrı ayrı incelendiğinde diyabetin ve hipertrigliserideminin her iki cinsiyette; obezitenin kadın hastalarda; hipertansiyonun ise erkek pemfigus hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (97). Ancak bizim çalışmamız tanı anındaki tedavi öncesi komorbiditeleri incelemesi sebebiyle, değerlendirme sırasında sistemik

kortikosteroid tedavisi almakta olan hastaları da içeren bu çalışmadan farklılık göstermektedir. Dolayısıyla Ambiel ve ark. tarafından yürütülen bu çalışmada hastaların metabolik sendrom durumunun sistemik steroid yan etkisine bağlı olup olmadığı ayırt edilememektedir.

Pemfigus ve dislipidemi ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada ise yüksek total kolesterol ve yüksek trigliserid düzeyinin pemfigus ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu; ancak kümülatif steroid dozu kontrol edilerek analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlılığını yitirdiği bildirilmiştir (98). Bu bulgular saptanan dislipideminin büyük oranda sistemik steroid tedavisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar ve otoimmün bülloz hastalıklar ilişkisini inceleyen bir meta analizde otoimmün bülloz hastalıkların; diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ile ilişkili olduğu bulunurken; obezite, aritmi ve serebrovasküler olaylarla ilişkili olmadığı saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızda tanı anında kardiyovasküler hastalıklar ve alt türleri ile kardiyovasküler risk faktörlerinin hiçbirisi ile pemfigus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde otoimmün hastalıkların ve inflamasyonun kardiyovasküler hastalıkları ve risk faktörlerini artırabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (100). Pemfigus hastalarında artmış inflamasyonun kortikosteroid tedavisinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırması mümkün görünse de bizim çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda bu teoriyi destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılan sistemik kortikosteroidlerin, kardiyovasküler risk faktörlerini arttırdığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (101-103).

Pemfigus hastalarında pulse steroid tedavisinin kardiyovasküler etkilerinin incelendiği iki prospektif çalışmada steroid tedavisi sonrasında kardiyovasküler fonksiyonun anlamlı bir şekilde etkilendiği; özellikle başlangıçta kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda önemli kardiyak yan etkilere yol açabileceği bildirilmektedir (104, 105).

Baican ve ark. tarafından yürütölen bir çalışmada pemfigus hastalarında tanı anında kardiyovasköler hastalıklar varlığı (özellikle koroner arter hastalık) ve tanı yaşının 65 yaş üstü olmasının yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (106). Dolayısıyla pemfigus hastalarının kardiyovasköler hastalık durumunun ve ilişkili risk faktörlerinin hastalık başlangıcında değerlendirilmesi; tedavi seçimi ve hastalık yönetiminin sağlıklı bir şekilde yürütölerek hastalarda mortalitenin azaltılması bakımından büyük önem taşımaktadır.

Kanada’da Heelan ve ark. tarafında 295 pemfigus hastasıyla yapılan bir çalışmada hipotiroidi, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve diyabetin ölkö popölasyonuna göre daha yüksek prevalansa sahip olduğu tespit edilmiştir (53). Çalışmamızda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı hasta bulunmamaktaydı. Diyabet, hastaların eşlik eden komorbiditeleri arasında %14,29 oranla hipertansiyondan sonra ikinci sırada yer alsa da kontrol grubuna kıyasla daha düşük prevalansa sahipti. Bizim alışmamızdaki bulguların aksine, Hsu ve ark. tarafından yürütölen, pemfigus ve sistemik steroid kullanımının hastaların komorbiditeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada diyabetin kortikosteroid kullanımından bağımsız olarak pemfigus ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (54). Bardazzi ve ark.’nın çalışmalarında ise bizim bulgularımıza benzer şekilde pemfigus hastalarının tanı anındaki diyabet sıklığında kontrol grubuna kıyasla artış saptanmamıştır (94).

Bardazzi ve ark. alışmalarında yapılan çoklu regresyon analizlerinde maligniteler ve dermatolojik inflamatuvar hastalıkların pemfigus ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu saptamışlardır (94). Dermatolojik inflamatuvar hastalıklar, çeşitli sistemik semptom ve ek komorbiditelerle ilişkili olabileceğinden çalışmamıza pemfigus dışında inflamatuvar deri hastalığı olan hastalar eklenmemiştir. Dolayısıyla pemfigus hastalarında dermatolojik inflamatuvar hastalıklar değerlendirilememiştir. Ancak tanı anında biri şiddetli psoriatik artritle birlikte seyreden, bu çalışmaya eklenmeyen iki hastada (%2,2) psoriasis öyküsü bulunmaktaydı. Avrupa’daki psoriasis prevelansının yaklaşık %2 olduğu bildirilmekte olup, Türkiye’deki psoriasis prevalansına ait veriler kısıtlıdır. Ölkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda %0,5 ile %1,1 arasında değişen prevalanslar bildirilmiştir (107, 108).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında psoriasis ile pemfigus arasında belirgin bir ilişki olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (109-111). Bizim çalışmamızdaki verilerle herhangi bir sonuca varmak mümkün olmamakla birlikte ülkemizde pemfigus ve psoriasis ilişkisi konusundaki veriler kısıtlıdır ve bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki pemfigus hastalarının malignite durumları incelendiğinde ise biri hematolojik, geri kalanı solid olmak üzere toplam 7 hastada (%7,7) deri dışı malignite geliştiği saptandı. En sık eşlik eden malignite, akciğer kanseri (%2,2) idi. Kontrol grubuna kıyasla (%2,2) hastaların deri dışı malignite oranları belirgin yüksek saptansa da istatistiksel analizlerde anlamlı fark saptanmamıştır.

Kridin ve ark. pemfigus ve hematolojik malignitelerin ilişkisini inceledikleri bir çalışmada pemfigus ile kronik lösemi, multipl myelom ve non-Hodgkin lenfoma arasında belirgin ilişki saptanmış olup akut lösemi, Hodgkin lenfoma, miyelodisplastik sendrom ve polisitemia vera arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (51).

Pemfigus tedavisinde kullanılan azatioprin ve mikofenolat mofetil gibi adjuvan ajanların hematolojik malignite gelişme riskini artırabileceği bilinmektedir (112, 113). Kridin ve ark. çalışmalarında; immunsupresif tedaviler kontrol edilerek sonuçlar tekrar analiz edildiğinde multipl myelom ve non-Hodgkin lenfoma ile pemfigus ilişkisinin azaldığını; kronik lösemi ve pemfigus ilişkisinin ise anlamlı yüksek devam ettiğini gözlemlemişler, bu nedenle pemfigus hastalarında artmış oranda saptanan hematolojik malignitelerden özellikle multipl myelom ve non-Hodgkin lenfomanın immunsupresif tedavilerin etkisine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (51). Warsahvsky ve ark. ise çalışmalarındaki pemfigus hastalarında saptanan internal malignitelerin immunsupresif tedavi durumundan etkilenmediğini bildirmişlerdir (114). Çalışmamızda Hodgkin lenfoma dışında hematolojik malignite saptanan hasta bulunmamaktaydı. Literatürdeki veriler pemfigus hastalığı ile Hodgkin lenfoma ilişkisine dair yeterli veri yoktur.

Pemfigus ve solid organ malignitelerinin ilişkisini inceleyen bir çalışmada ise pemfigus tanılı hastalarda özellikle larenks ve özofagus malignitelerinin prevalansında belirgin artış olduğu saptanmıştır (50). Bizim çalışmamızda da bir

hastada larenks kanseri görülmüştür. Schulze ve ark.'nın çalışmalarında orofarengeal ve gastrointestinal kanserlerin pemfigus hastalarında istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandığını ve malignite gelişen pemfigus hastalarının %80'inin PV tanısı sonrasında malignite tanısı aldıkları bildirilmektedir. Benzer şekilde bizim çalışmamızdaki malignitesi bulunan 7 hastanın 5'i (%71,4) pemfigus tanısı sonrasında malignite tanısı almıştır. Öncesinde malignite öyküsü olan 2 hastanın bulguları ise PNP'den ziyade PV ile uyumlu bulunmuştur. Pemfigus hastalığının aktivitesi sonucu dokularda oluşan kronik inflamasyonun karsinogenez oluşumuna yol açmış olabileceği gibi; malign tümörlerin de doku hasarı ve epitelyal yüzey antijenlerinde bir takım morfolojik değişikliklere yol açması sonucu sekonder otoimmün yanıtın indüklenmesi ile de pemfigus gelişimine katkı sağlayabilmesi mümkündür (50, 115, 116). Çalışmamızda hastaların çoğunluğunda pemfigus tanısı sonrasında malignite saptanmış olması otoimmün hastalığın maligniteyi tetiklemiş olabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki veriler hem pemfigus hastalığı hem de tedavide kullanılan adjuvan immunsupresifler ile malignite gelişimi riski arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymasa da takip sürecinde pemfigus hastalarında malignite görülebildiğinden bu hastaların yıllık yaşa uygun malignite taraması yapılması önem arz etmektedir.

Literatürde pemfigus hastalarında benign prostat hiperplazisinin daha yüksek oranlarda saptandığını belirten çalışmalar bulunsa da (54) bizim çalışmamızda benign prostat hiperplazisi ve pemfigus arasında belirgin bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Heelan ve ark. da çalışmalarında benign prostat hiperplazisi ve pemfigus arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır (53).

Çalışmamızda tiroid hastalıkları değerlendirildiğinde pemfigus grubunda (%12,09), kontrol grubuna kıyasla (%6,6) daha yüksek oranlarda görüldüğü gözlemlenmiştir. Hashimoto tiroiditi ve buna bağlı hipotiroidinin (%7,7) en sık gözlemlenen tiroid hastalığı olduğu bulunmuştur. Hastaların toplamda %8,8'inde de otoimmün tiroid hastalığı saptanmıştır. Pemfigus ve tiroid hastalıklarını inceleyen bir meta analizde pemfigus ile hipotiroidi arasında belirgin bir ilişki olduğu ve pemfigus hastalarında otoimmün tiroid hastalıkları prevalansının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (117). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da çalışmamızdaki verilere yakın bir şekilde pemfigus hastalarının %9'unda Hashimoto

tiroiditinin bulunduğu saptanmış olup pemfigusun otoimmün tiroid hastalıklarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (118).

Yapılan çalışmalarda otoimmün tiroid hastalıklarının ve pemfigus ilişkisinin mekanizmasına dair; pemfigus hastalığında antikorların hedefi olan antijenlerin tiroid dokusundaki doku antijenlerine benzer olabileceği ve aralarında çapraz reaktivite gelişebileceği (58, 117); tiroid dokusunda eksprese edilen tiroid peroksidaz (TPO) enziminin de pemfigus otoantikorlarının hedefi olabileceği (119) gibi hipotezler öne sürülmüştür. Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla otoimmün tiroid hastalığı oranı yüksek bulunsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Ancak anti-TPO ve anti-TG değerleri bilinen 41 hastanın %36,59'unda tiroid antikor pozitifliği saptanması bu hastaların ileride otoimmün tiroid hastalığı ihtimallerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla pemfigus hastalığının tiroid otoimmünitesine yatkınlık oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalı ve hastalar bu açıdan yakın takip edilmelidir.

Otoimmün hastalıklara sahip bireylerin diğer otoimmün durumlara yatkınlık oluşturabileceği bilinmektedir. Dolayısıyla kendisi de otoimmün bir hastalık olan pemfigusun diğer otoimmün durumlarla da ilişkili olabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu ilişkiyi inceleyen bir çalışmada pemfigus hastalarında Sjögren sendromu, psoriasis, sistemik lupus eritematozus ve alopesi areata prevalansının anlamlı oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak cinsiyete göre detaylandırılmış analizlere göre, pemfigus ile Sjögren sendromu veya alopesi areata arasındaki ilişki sadece kadın hastalarda anlamlı bulunmuştur (59). Yine başka bir çalışmada pemfigus hastalarında otoimmün tiroid hastalığının yanında romatoid artrit ve tip 1 diyabetin de genel popülasyona kıyasla belirgin daha yüksek prevalanslarda görüldüğü tespit edilmiştir (58). Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı olan 8 hasta ve sistemik lupus eritematozus tanılı 1 hasta dışında otoimmün hastalık tanısı olan katılımcı bulunmamaktadır. Ancak bu hastalıklar toplumda nispeten nadir görülen hastalıklar olduğundan, pemfigus ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi daha net bir şekilde inceleyebilmek için daha yüksek hasta sayısı içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pemfigus hastalarında eşlik eden nörolojik komorbiditeleri araştıran bir çalışmada; pemfigus ile demans, Parkinson ve epilepsi arasında anlamlı bir ilişki olabileceği saptanmıştır (56). Bizim çalışmamızda epilepsi ve demans öyküsü olan hasta bulunmamakla birlikte yalnızca %1,1 hastada Parkinson tanısı mevcuttu.

Pemfigus ve depresyon ilişkisini inceleyen bir vaka-kontrol çalışmasında ise, pemfigus hastalarında depresyon sıklığının anlamlı ölçüde daha yüksek görüldüğü bildirilmiştir (65). Wohl ve ark. pemfigus hastalığı ile depresyonun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu saptarken; Hsu ve ark. pemfigus hastalarında depresyon sıklığının kontrol grubuna kıyasla 1:1,85-1,95 oranında daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (54, 65). Her iki çalışmada da şaşırtıcı bir şekilde, bizim çalışmamıza benzer olarak pemfigus ve anksiyete ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Çalışmamızda literatürdeki verileri destekleyecek şekilde psikiyatrik hastalıkların görülme sıklığı pemfigus hastalarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Depresyon tek başına değerlendirildiğinde pemfigus hastalarındaki sıklığı kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptansa da istatistiksel analizlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak çalışmamızın retrospektif doğası sebebiyle katılımcılar depresyon ve anksiyete açısından aktif olarak taranamadığından olası gözden kaçan tanılar düşük insidans tahminine yol açmış olabilir. Sistemik kortikosteroid tedavisinin de depresyona yatkınlık oluşturduğu bilinmekte olup hastaların takibinde gelişebilecek depresyon açısından da dikkatli olunması önem taşımaktadır (80).

Hastaların pulmoner sistem hastalık durumlarını incelendiğinde kontrol grubuyla pemfigus grubu arasında belirgin fark bulunmamaktaydı. PV hastalarında respiratuar fonksiyonun incelendiği bir çalışmada PV hastalarında pulmoner difüzyon kapasitesinde hafif miktarda bir düşüş saptanmış olup bu düşüşün pulmoner patolojilerden çok PV'in mukozal tutulumuna bağlı gözlenmiş olabileceği öne sürülmüştür (120).

Göz hastalıkları incelendiğinde katarakt tanılı hastaların sayısı her iki grupta da eşit saptandı. Heelan ve ark. çalışmalarında, kortikosteroid tedavisi alan hastalar bulunsu da pemfigus grubunda katarakt ve glokom sıklığının Kanada popülasyonuna göre daha yüksek saptanmadığı dikkat çekmektedir (53). Sistemik kortikosteroid

tedavisi alan otoimmün büllöz hastalık tanılı 49 hasta içeren bir çalışmada ise %28,57 hastanın takibinde katarakt geliştiği, katarakt başlangıcına kadar geçen steroid tedavi süresinin ortalama 45,71 ay olduğu; kullanılan ortalama sistemik steroid dozunun ise 78,57 mg/gün olduğu bildirilmiştir (121). Bizim çalışmamızda ise sistemik steroide bağlı olarak takibinde katarakt ve glokom gelişen hastaların sıklığı sırasıyla %3,3 ve %1.1 bulunmuş olup tedavi süreleri ortalamaları $5,13 \pm 2,95$ yıl olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda katarakt sıklığının literatürdeki bu çalışmaya kıyasla çok daha az olmasının sebebi çalışmamızdaki hastalarda kullanılan kortikosteroid dozunun daha düşük olması olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların tanı sırasındaki kas-iskelet hastalıkları açısından incelendiğinde ise osteopeninin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı bir şekilde pemfigus grubunda daha yüksek saptandığı (%12,09) görülmüştür. Tanı anındaki osteoporoz varlığı ise %3,3 sıklıkla ise her iki grupta eşit saptanmıştır. Literatürdeki bir çalışmada, pemfigus ve osteoporoz arasında, istatistiksel analizlerle kortikosteroid kullanımı kontrol edildikten sonra da devam eden bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (122). Bizim hastalarımızda tanı anında osteoporoz sıklığı az olsa da osteopeni oranının belirgin bir şekilde artmış saptanması; pemfigus hastalarında kortikosteroid kullanımından bağımsız olarak tek başına inflamatuvar sürecin de kemik rezorpsiyonunda artışa yol açabileceğini düşündürmektedir. Pemfigus patogenezi karmaşık olmakla birlikte yapılan çalışmalar temel olarak Th-2 aracılı immun sistemin rol oynadığını göstermektedir (123). Ancak pemfigusta TNF, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin de patogeneizde rol oynayarak akantolizi arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (124). Kemik kaybındaki artış, proinflamatuvar sitokinlerdeki artışın ve immunopatolojik sürecin osteoklast aktivasyonuna yol açması ile açıklanabilir (122). Osteoklast aracılı kemik kaybı artışının; romatoid artrit, lupus eritematozus, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklarda gözlenebileceği birkaç çalışmada raporlanmıştır (125-129).

Hastaların takiplerinde, kortikosteroid tedavisi ilişkili gelişen en sık komorbiditenin kemik hastalıkları olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi kemik dansitometrisi normal olan 11 hastada (%14,29) osteopeni; 2 hastada (%2,3) osteoporoz geliştiği saptanmıştır. Literatürde bir çalışmada uzun süredir kortikosteroid tedavisi almakta

olan pemfigus hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda artmış reseptör aktivatör nükleer faktör $\kappa\beta$ ligandı (RANKL) seviyesi saptandığı bildirilmiştir (130). Kortikosteroidlerin kemik rezorpsiyonunu uyarma mekanizmalarından birinin RANKL ekspresyonunu artırması olduğu bilinmektedir (131).

Kemik kaybında artış uzun süreli kortikosteroid tedavisinin en öngörülebilir komplikasyonlarından biridir. Dolayısıyla bu hastalarda gerekli taramaların yapılması ve koruyucu önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızdaki kortikosteroid tedavisi alan pemfigus hastalarının tamamının tedavilerine kalsiyum ve D vitamini takviyesi eklenmiştir. Gerekli takviyelere rağmen kemik kaybının gelişebileceği göz önünde bulundurulmalı, hastaların düzenli kemik ölçümü yapılmasına özen gösterilmelidir.

Kulthanan ve ark. çalışmalarında pemfigus tanısıyla kortikosteroid kullanılan hastalarda %48,8 hastada en az bir komorbidite ile karşılaştıklarını; en sık gördükleri komorbiditenin % 55 sıklıkla cushingoid görünüm olduğunu, sonrasında sırasıyla steroid ilişkili akne (%20), yüksek kan şekeri (%18,3), enfeksiyon (%15), kilo artışı (%11,7) komplikasyonlarının geliştiğini bildirmişlerdir (132). Bizim çalışmamızda kemik hastalıklarından sonra en sık karşılaşılan ikinci komplikasyonun %8,1 hastada gelişen cushingoid görünüm olduğu görüldü. Veriler yeterli olmadığından hastaların takiplerindeki kilo artışı durumu net değerlendirilememiştir. %3,5 hastada da sistemik tedaviye dirençli oral kandida geliştiği saptanmıştır. 2020 yılında sistemik kortikosteroid tedavisi alan hastalardaki oral kandida durumunu değerlendiren bir çalışmada hastaların %43,33'ünde oral kandida geliştiği ve Candida albicans suşlarında itraconazol ve flukanazol direncinin steroid tedavisi alan hastalarda anlamlı oranda daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (133). Kortikosteroid tedavisi altında oral kandidanın gelişebileceği ve tedavilere direnç sıklığında artış görülebileceği göz önünde bulundurulmalı, hastalar bu açıdan yakın takip edilmelidir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri; kemik yoğunluğu ölçümlerinin pemfigus hastalarında kortikosteroid tedavisi öncesi rutin yapılması sebebiyle var olan kemik kaybının pemfigus hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha sık tespit edilmiş olması olasılığının dışlanamamasıdır. Çalışmamızın retrospektif doğası sebebiyle

hastaların kümülatif kortikosteroid dozunu hesaplamak mümkün olmamıştır. Ayrıca hastaların takiplerinde gelişen cushingoid görünüm, steroide bağlı akne gibi komplikasyonlar çok belirgin olmadığı durumlarda hasta notlarına aktarılmamış olabileceğinden gerçek sayılara ulaşılammış olması olasıdır. Çalışmamız öncelikli olarak hastaların tanı anındaki komorbiditelerine odaklanmış olup kortikosteroide bağlı gelişebilecek komplikasyonların kümülatif steroid dozları da hesaplanarak ayrıntılı olarak incelenmesi ayrı bir çalışma konusudur. Tek başına pemfigus hastalığına veya sistemik kortikosteroid tedavisine bağlı komorbiditelerin birbirinden ayrı, daha net bir şekilde değerlendirilebilmesi için hastaların tanı anından itibaren incelendiği çok merkezli, geniş hasta popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda öncelikle kortikosteroid tedavisinden bağımsız, pemfigus hastalarının tanı anındaki komorbid durumları incelenmiş, ek olarak kortikosteroid tedavisi ile oluşan komplikasyonlara da değinilmiştir. Literatürde pemfigus hastalığının ilişki olabileceği komorbiditeleri kortikosteroid etkisinden bağımsız olarak inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamız pemfigus hastalarının tanı anındaki komorbiditelerini kontrol grubuyla karşılaştırarak değerlendirmesi ve sistemik steroid tedavisine bağlı gelişebilecek komplikasyonlarını ayrı ele alması bakımından değerlidir.

2. Çalışmamızda pemfigus hastalarının epidemiyolojik verileri literatürdeki çalışmalarla uyum göstermekteydi. %55'i kadın %45'i erkek olan hastaların, hastalık başlangıç yaşı ortalamaları 49,46 olarak hesaplandı.

3. Pemfigus hastalarında tanı anında en az bir komorbiditeye sahip hasta sayısı (%73,63), kontrol grubuna kıyasla (%59,34) daha yüksek saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak belirgin anlamlı değildi ($p=0.591$).

4. Pemfigus hastalarının komorbidite durumu (var/yok) ile cinsiyet, hastalık şiddeti (hafif ve orta/şiddetli) ve tanıda gecikme süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5. Pemfigus hastalarında kontrol grubuna göre artmış oranda otoimmün tiroid hastalıkları, deri dışı maligniteler, osteopeni ve psikiyatrik hastalıklar saptandı. Özellikle osteopeni ve psikiyatrik hastalıklarla pemfigus hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

6. Çalışmamızda artmış oranlarda saptansa da otoimmün hastalıklar ve internal maligniteler ile pemfigus hastalığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak literatürdeki veriler bu hastalıklar ile pemfigus arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Pemfigus ile otoimmün ve onkolojik hastalıkların muhtemel ilişkisine göz önünde bulundurulmalı; hastalar bu açıdan da yakın takip edilmelidir.

7. Çalışmamızda metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, göz hastalıkları (katarakt, glokom), benign prostat hiperplazisi, pulmoner hastalıklar, hepatobiliyer hastalıklar kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda saptanmamıştır.

8. Pemfigus hastalarında sistemik steroid tedavisine bağlı gelişen komorbid durumlardan en sık kemik kaybı ilişkili komorbideteler (%16,59) (osteopeni ve osteoporoz) görülmüştür. Kortikosteroid tedavisinin öngörülebilir bir komplikasyonu olan kemik kaybının önlenmesi için her hastanın D vitamini ve kalsiyum takviyesi almasının sağlanması; düzenli kemik ölçümlerinin yapılması ve gerektiğinde hastalara tedavi başlanması büyük önem taşımaktadır.

9. Yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan pemfigus hastalığının ve tedavide kullanılan sistemik steroidlerin ilişkili olabileceği komorbid durumların bilincinde olarak hastalığın yönetilmesi, hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasını ve tedavi sürecinde yaşanabilecek komplikasyonların minimuma indirilmesini sağlayacaktır. Pemfigus hastalarındaki yüksek mortalite ve sık hospitalizasyonların asıl sebebi olan bu komorbid durumların erken teşhis edilip tedavi edilmesi; ancak kapsamlı multidisipliner yaklaşım ve kesintisiz takip süreci ile mümkündür.

10. Bu bulguların doğrulanması; pemfigus hastalarına eşlik eden komorbid durumların yönetimi ve önlenmesi için kılavuzların tanımlanabilmesi amacıyla geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019;394(10201):882-94.
2. Sitaru C, Zillikens D. Mechanisms of blister induction by autoantibodies. *Exp Dermatol*. 2005;14(12):861-75.
3. Mohammadrezaee M, Etesami I, Mahmoudi H, Lajevardi V, Tavakolpour S, Balighi K, et al. Transition between pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a 10-year follow-up study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(11):1302-4.
4. Hofmann SC, Juratli HA, Eming R. Bullous autoimmune dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(11):1339-58.
5. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255-70.
6. Penha M, Farat JG, Miot HA, Barraviera SR. Quality of life index in autoimmune bullous dermatosis patients. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):190-4.
7. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17026.
8. Porro AM, Caetano Lde V, Maehara Lde S, Enokihara MM. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):96-106.
9. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(10):844-56; quiz 57.
10. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A379-82.
11. Yayli S, Harman M, Bulbul Baskan E, Akman Karakas A, Genc Y, Gerceker Turk B, et al. Epidemiology of pemphigus in Turkey: One-year prospective study of 220 cases. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2017;25(3):181-.
12. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol*. 2011;29(4):432-6.
13. Brenner S, Wohl Y. A survey of sex differences in 249 pemphigus patients and possible explanations. *Skinmed*. 2007;6(4):163-5.
14. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouria R, Jomaa B, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of

- pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol.* 1995;104(2):302-5.
15. Abrèu-Velez AM, Hashimoto T, Bollag WB, Tobón Arroyave S, Abrèu-Velez CE, Londoño ML, et al. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(4):599-608.
 16. Waschke J. The desmosome and pemphigus. *Histochem Cell Biol.* 2008;130(1):21-54.
 17. Getsios S, Waschke J, Borradori L, Hertl M, Müller EJ. From cell signaling to novel therapeutic concepts: international pemphigus meeting on advances in pemphigus research and therapy. *J Invest Dermatol.* 2010;130(7):1764-8.
 18. Cirillo N, Al-Jandan BA. Desmosomal adhesion and pemphigus vulgaris: the first half of the story. *Cell Communication & Adhesion.* 2013;20(1-2):1-10.
 19. Schmidt E, Waschke J. Apoptosis in pemphigus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):533-7.
 20. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by Pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol.* 2000;157(4):1377-91.
 21. Femiano F. Pemphigus vulgaris: recent advances in our understanding of its pathogenesis. *Minerva stomatologica.* 2007;56(4):215.
 22. Uzun S. Autoimmune Bullous Diseases. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2011;45(0):1-2.
 23. Sokol E. Structure of Desmosomes. In: Horváth B, editor. *Autoimmune Bullous Diseases: Text and Review.* Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 61-4.
 24. Mahoney MG, Hu Y, Brennan D, Bazzi H, Christiano AM, Wahl JK, 3rd. Delineation of diversified desmoglein distribution in stratified squamous epithelia: implications in diseases. *Exp Dermatol.* 2006;15(2):101-9.
 25. Sardana K, Garg VK, Agarwal P. Is there an emergent need to modify the desmoglein compensation theory in pemphigus on the basis of Dsg ELISA data and alternative pathogenic mechanisms? *Br J Dermatol.* 2013;168(3):669-74.

26. Koga H, Ohyama B, Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, et al. Five Japanese cases of antidesmoglein 1 antibody-positive and antidesmoglein 3 antibody-negative pemphigus with oral lesions. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):976-80.
27. Hudemann C, Maglie R, Llamazares-Prada M, Beckert B, Didona D, Tikkanen R, et al. Human Desmocollin 3–Specific IgG Antibodies Are Pathogenic in a Humanized HLA Class II Transgenic Mouse Model of Pemphigus. *J Invest Dermatol*. 2022;142(3 Pt B):915-23.e3.
28. Tateishi C, Tsuruta D, Nakanishi T, Uehara S, Kobayashi H, Ishii M, et al. Antidesmocollin-1 antibody-positive, antidesmoglein antibody-negative pemphigus herpetiformis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(1):e8-10.
29. Müller R, Heber B, Hashimoto T, Messer G, Müllegger R, Niedermeier A, et al. Autoantibodies against desmocollins in European patients with pemphigus. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):898-903.
30. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Drug-induced versus drug-triggered pemphigus. *Dermatologica*. 1991;182(4):207-10.
31. Morell-Dubois S, Carpentier O, Cottencin O, Queyrel V, Hachulla E, Hatron PY, et al. Stressful life events and pemphigus. *Dermatology*. 2008;216(2):104-8.
32. Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M, Goldsmith D, Rabinov M, Sulkes J, et al. 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*. 2000;143(2):337-42.
33. Gazit E, Slomov Y, Goldberg I, Brenner S, Loewenthal R. HLA-G is associated with pemphigus vulgaris in Jewish patients. *Hum Immunol*. 2004;65(1):39-46.
34. Vodo D, Sarig O, Sprecher E. The Genetics of Pemphigus Vulgaris. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:226.
35. Yan L, Wang JM, Zeng K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2012;167(4):768-77.
36. Li S, Zhang Q, Wang P, Li J, Ni J, Wu J, et al. Association between HLA-DQB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: A meta-analysis. *Immunol Invest*. 2018;47(1):101-12.

37. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):374-81.
38. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(2):95-106.
39. Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story. *Dermatology*. 2014;229(4):310-5.
40. Kurata M, Mizukawa Y, Aoyama Y, Shiohara T. Herpes simplex virus reactivation as a trigger of mucous lesions in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):554-60.
41. Kumar S, De D, Handa S, Ratho RK, Bhandari S, Pal A, et al. Identification of factors associated with treatment refractoriness of oral lesions in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):1583-9.
42. Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14(10):930-51.
43. Yoshida K, Takae Y, Saito H, Oka H, Tanikawa A, Amagai M, et al. Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(5):839-45.
44. Kadu PP, Kura MM. Nail Changes in Immuno-Bullous Disorders: A Cross-Sectional Study. *Indian J Dermatol*. 2023;68(2):233.
45. Zaraa I, Sellami A, Bouguerra C, Sellami MK, Chelly I, Zitouna M, et al. Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(10):1160-7.
46. Steffen C, Thomas D. The men behind the eponym: Francis E. Senear, Barney Usher, and the Senear-Usher syndrome. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(5):432-6.
47. Karray M, Badri T. Pemphigus Herpetiformis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

48. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med*. 1990;323(25):1729-35.

49. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1406-10.
50. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Coexistent Solid Malignancies in Pemphigus: A Population-Based Study. *JAMA Dermatol*. 2018;154(4):435-40.
51. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Batat E, Cohen AD. Pemphigus and hematologic malignancies: A population-based study of 11,859 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1084-9.e1.
52. Ambiel MV, Roselino AM. Prevalence of Metabolic Syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):752-6.
53. Heelan K, Mahar AL, Walsh S, Shear NH. Pemphigus and associated comorbidities: a cross-sectional study. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2015;40(6):593-9.
54. Hsu DY, Brieva J, Nardone B, West D, Silverberg JL. Association of pemphigus and systemic corticosteroid use with comorbid health disorders: a case-control study. *Dermatology online journal*. 2017;23(12).
55. Matthews R, Ali Z. Comorbid mental health issues in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2022;47(1):24-9.
56. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association Between Pemphigus and Neurologic Diseases. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):281-5.
57. Kridin K, Kridin M, Shalom G, Cohen AD. The coexistence of pemphigus and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Immunologic Research*. 2019;67(1):134-41.
58. Parameswaran A, Attwood K, Sato R, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):729-38.
59. Chiu YW, Chen YD, Hua TC, Wu CH, Liu HN, Chang YT. Comorbid autoimmune diseases in patients with pemphigus: a nationwide case-control study in Taiwan. *Eur J Dermatol*. 2017;27(4):375-81.

60. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1445-7.
61. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci.* 1995;9(2):136-41.
62. Arbabi M, Ghodsi Z, Mahdanian A, Noormohammadi N, Shalileh K, Darvish F, et al. Mental health in patients with pemphigus: an issue to worth consideration. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):541-5.
63. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association between schizophrenia and an autoimmune bullous skin disease-pemphigus: a population-based large-scale study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(2):191-8.
64. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Bipolar Disorder Associated with Another Autoimmune Disease-Pemphigus: A Population-based Study. *Can J Psychiatry.* 2018;63(7):474-80.
65. Wohl Y, Mashiah J, Kutz A, Hadj-Rabia S, Cohen AD. Pemphigus and depression comorbidity: a case control study. *European Journal of Dermatology.* 2015;25(6):602-5.
66. Durdu M. Tzanck Cytology in Diagnosis of Autoimmune Bullous Diseases. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2011;45(0):39-43.
67. David Weedon GS, Adam I. Rubin. The vesicobullous reaction pattern. *Weedon's Skin Pathology.* 3 ed: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 123.
68. Amagai M. Vesiculobullous Diseases, Pemphigus. In: Bologna JL JJ, Rapini RP editor. *Dermatology.* 2 ed: Mosby/Elsevier; 2008. p. 417-29.
69. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(11):927-47.
70. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol.* 2000;142(6):1135-9.
71. Magro CM, Roberts-Barnes J, Crowson AN. Direct immunofluorescence testing in the diagnosis of immunobullous disease, collagen vascular disease, and vascular injury syndromes. *Dermatol Clin.* 2012;30(4):763-98, viii.

72. Uzun S. Otoimmün Bülloz Hastalıklarda İmmüno Floresan Bulgular. In: Soner Uzun MD, Tamer İrfan Kaya, Şebnem Aktan, editor. Otoimmün Bülloz Hastalıklar. 4 ed. İstanbul: Türk Dermatoloji Derneği Yayınları; 2017. p. 55-7.
73. Schmidt E, Goebeler M, Hertl M, Sárdy M, Sitaru C, Eming R, et al. S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(7):713-27.
74. Payne AS, Stanley JR. Pemphigus. In: Goldsmith LA KS, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K., editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 1: McGraw Hill; 2012. p. 586.
75. Tampona M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2012;12(2):121-6.
76. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Archives of dermatology*. 2009;145(5):529-35.
77. Boulard C, Duvert Lehenbre S, Picard-Dahan C, Kern JS, Zambruno G, Feliciani C, et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):142-9.
78. Hébert V, Boulard C, Houivet E, Duvert Lehenbre S, Borradori L, Della Torre R, et al. Large International Validation of ABSIS and PDAI Pemphigus Severity Scores. *J Invest Dermatol*. 2019;139(1):31-7.
79. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):575-85.e1.
80. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1900-13.

81. Koshi EJ, Young K, Mostales JC, Vo KB, Burgess LP. Complications of Corticosteroid Therapy: A Comprehensive Literature Review. *Journal of Pharmacy Technology*. 2022;38(6):360-7.
82. Yavuz IH, Yavuz GO, Bayram I, Bilgili SG. Pemphigus in the eastern region of Turkey. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(4):455-60.
83. Yayli S, Harman M, Baskan EB, Karakas AA, Genc Y, Turk BG, et al. Epidemiology of Pemphigus in Turkey: One-year Prospective Study of 220 Cases. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2017;25(3):181-8.
84. Kavala M, Zindancı İ, Turkoglu Z, Kuru BC, Ozlu E, Simsek M. Nineteen-year retrospective evaluation of pemphigus in a single dermatology centre in Istanbul, Turkey. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(1):23-8.
85. Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol*. 2001;40(2):115-9.
86. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol*. 2005;44(6):470-6.
87. Wohl Y, Brenner S. Pemphigus in Israel--an epidemiologic analysis of cases in search of risk factors. *Isr Med Assoc J*. 2003;5(6):410-2.
88. Moravvej H, Mozafari N, Younespour S. Serum 25-hydroxy vitamin D level in patients with pemphigus and its association with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(2):142-7.
89. Akarsu S, Özbağçivan Ö, Dolaş N, Aktan Ş. Possible triggering factors and comorbidities in newly diagnosed autoimmune bullous diseases. *Turk J Med Sci*. 2017;47(3):832-40.
90. Lai O, Recke A, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Influence of cigarette smoking on pemphigus – a systematic review and pooled analysis of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(8):1256-62.
91. Grando SA, Dahl MV. Activation of keratinocyte muscarinic acetylcholine receptors reverses pemphigus acantholysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1993;2(2):72-86.
92. Nguyen VT, Arredondo J, Chernyavsky AI, Pittelkow MR, Kitajima Y, Grando SA. Pemphigus vulgaris acantholysis ameliorated by cholinergic agonists. *Arch Dermatol*. 2004;140(3):327-34.

93. Grando SA. New approaches to the treatment of pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(1):84-91.
94. Bardazzi F, Rucci P, Rosa S, Loi C, Iommi M, Altobrando AD. Comorbid diseases associated with pemphigus: a case-control study. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021;19(11):1613-9.
95. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadou DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol*. 2007;46(4):356-61.
96. Türkiye Sağlık Araştırması: Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK); 2022 [February 2024]. 49747:[Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747>].
97. Ambiel MV, Roselino AM. Prevalence of metabolic syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014;89:752-6.
98. Wohl Y, Dreier J, Cohen A. Pemphigus and dyslipidaemia: a case-control study. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(6):1418-20.
99. Rokni AM, Ayasse M, Ahmed A, Guggina L, Kantor RW, Silverberg JL. Association of autoimmune blistering disease, and specifically, pemphigus vulgaris, with cardiovascular disease and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Dermatological Research*. 2023;315(2):207-13.
100. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
101. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):23-30.
102. Maxwell SRJ, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgraduate Medical Journal*. 1994;70(830):863-70.
103. Fardet L, Kassar A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug safety*. 2007;30:861-81.
104. Jain R, Bali H, Sharma VK, Kumar B. Cardiovascular effects of corticosteroid pulse therapy: a prospective controlled study on pemphigus patients. *International Journal of Dermatology*. 2005;44(4):285-8.

105. Shahidi-Dadras M, Pishgahi M, Tabary M, Kheradmand Z, Araghi F, Dadkhahfar S, et al. Cardiac function in pemphigus vulgaris patients before and after steroid pulse therapy. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(7):855-9.
106. Baican A, Chiorean R, Leucuta DC, Baican C, Danescu S, Ciuce D, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:48.
107. Yaylı S, Topbaş M, Aksu Arıca D, Tuğcigil S, Çapkın E, Bahadır S. The prevalence of psoriasis in Trabzon. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2016;50(4):141-4.
108. Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B, Bahçetepe N, Keskin S, Antonova M, et al. The prevalence of psoriasis and vitiligo in a rural area in Turkey. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*. 2012;6(1).
109. Kridin K, J. Ludwig R, Damiani G, D. Cohen A. Increased Risk of Pemphigus among Patients with Psoriasis: A Large-scale Cohort Study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2020;100(17):1-4.
110. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, Tsai PI, Schenkel B, Zhang M, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. 2011;63(1):40-6.
111. Kridin K, Kridin M, Shalom G, Cohen AD. The coexistence of pemphigus and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Immunologic Research*. 2019;67:134-41.
112. Kwong Y, Au W, Liang R. Acute myeloid leukemia after azathioprine treatment for autoimmune diseases: association with $-7/7q-$. *Cancer genetics and cytogenetics*. 1998;104(2):94-7.
113. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer*. 2009;100(5):822-8.
114. Warshavsky K, Zeeli T, Mekiten O, Sprecher E, Silverman BG, Barzilai A, et al. Coexistence of malignancies in pemphigus vulgaris. *Immunologic Research*. 2023:1-6.
115. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16(2):217-26, 29; discussion 30-2.

116. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM, et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol.* 1998;110(2):103-9.
117. Zeng L, Huang X, Yao Y, Zhang G. Pemphigus and thyroid disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Inflammation.* 2023;21:1721727X231177815.
118. Kavala M, Kural E, Kocaturk E, Zindanci I, Turkoglu Z, Can B. The Evaluation of Thyroid Diseases in Patients with Pemphigus Vulgaris. *The Scientific World Journal.* 2012;2012:146897.
119. Sajda T, Hazelton J, Patel M, Seiffert-Sinha K, Steinman L, Robinson W, et al. Multiplexed autoantigen microarrays identify HLA as a key driver of anti-desmoglein and -non-desmoglein reactivities in pemphigus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(7):1859-64.
120. Apalla Z, Chloros D, Argyropoulou P, Georgopoulos D, Patakas D, Spanos D, et al. Respiratory function in patients with pemphigus vulgaris-a small clinical study. *Journal of Dermatological Case Reports.* 2011;5(1):1.
121. Reggiani V, Porro AM, Alonso CR, Dias A, Almeida FAd. Posterior subcapsular cataract in patients with pemphigus and pemphigoid using oral corticosteroid. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2004;79:539-45.
122. Wohl Y, Dreier J, Cohen AD. Pemphigus and Osteoporosis: A Case-Control Study. *Archives of Dermatology.* 2010;146(10):1126-31.
123. Satyam A, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Involvement of T(H)1/T(H)2 cytokines in the pathogenesis of autoimmune skin disease-Pemphigus vulgaris. *Immunol Invest.* 2009;38(6):498-509.
124. Feliciani C, Toto P, Amerio P. In vitro C3 mRNA expression in Pemphigus vulgaris: complement activation is increased by IL-1alpha and TNF-alpha. *J Cutan Med Surg.* 1999;3(3):140-4.
125. Kotake S, Udagawa N, Hakoda M, Mogi M, Yano K, Tsuda E, et al. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44(5):1003-12.

126. Shigeyama Y, Pap T, Kunzler P, Simmen BR, Gay RE, Gay S. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2523-30.
127. Rodríguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6156-65.
128. Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Invest Dermatol.* 2009;129(7):1643-9.
129. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, Escárcega RO, Jiménez-Hernández M, Etchegaray-Morales I, et al. Risk factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2009;28(1):65-70.
130. Chmielnicka M, Woźniacka A, Torzecka JD. Original paper The influence of corticosteroid treatment on the OPG/RANK/RANKL pathway and osteocalcin in patients with pemphigus. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2014;31(5):281-8.
131. Summey BT, Yosipovitch G. Glucocorticoid-Induced Bone Loss in Dermatologic Patients: An Update. *Archives of Dermatology.* 2006;142(1):82-90.
132. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Sirikudta W, Pinkaew S. Clinical features and course of pemphigus in Thai patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011;29(2):161-8.
133. Xiao J-l, Xu G-c, de Hoog S, Qiao J-j, Fang H, Li Y-l. Oral Prevalence of *Candida* Species in Patients Undergoing Systemic Glucocorticoid Therapy and the Antifungal Sensitivity of the Isolates. *Infection and Drug Resistance.* 2020;13(null):2601-7.