

T.C.
ÇALIŞMA VE SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU BAŞKANLIĞI
SAĞLIK İŞLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ

ŞEF: DOÇ.DR.MUKADDES KAVALA

PEMFİGUSLU HASTALAR VE SAĞLIKLI
KONTROLLERDE SERUM PROLAKTİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. ŞÜKRAN SARIGÜL GÜDÜK

İSTANBUL- 2004

T.C.
ÇALIŞMA VE SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU BAŞKANLIĞI
SAĞLIK İŞLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ

ŞEF: DOÇ.DR.MUKADDES KAVALA

**PEMFİGUSLU HASTALAR VE SAĞLIKLI
KONTROLLERDE SERUM PROLAKTİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. ŞÜKRAN SARIGÜL GÜDÜK

İSTANBUL- 2004

Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Hasan Erbil'e;

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgisi ve tecrübesinin yanı sıra örnek ve yol gösterici kişiliği ile yetişmemde en büyük katkısı olan Değerli Hocam, Sayın Doç. Dr. Mukaddes Kavala'ya;

İlgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Sayın Uzm. Dr. Sibel Südoğan ve Uzm. Dr. İlkin Zindancı'ya;

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen IV Dahiliye Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Yavuz Eryılmaz, Klinik Şef Yardımcısı Sayın Uzm. Dr. Zeynep Saçar ve Klinik Mikrobiyoloji ve Bakteriyoloji Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Nail Özgüneş, Klinik Şef Yardımcısı Sayın Uzm. Dr. Sadet Yazıcı'ya;

Asistanlığımın her anını büyük zevkle hatırlayacağım çok değerli ve sevgili asistan arkadaşlarıma;

Dermatoloji Servisi Hemşire ve personeline;

Emeklerini hiçbir zaman unutamayacağım, her zaman yanımda olan değerli anneme, babama ve eşime içten teşekkür ederim.

Dr. Şükran Sarıgül Gündük

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
ÖZET.....	39
KAYNAKLAR.....	41

GİRİŞ

Pemfigus, desmozomal proteinlere karşı gelişen otoantikörlerin neden olduğu intraepidermal büllerle karakterize otoimmün büllöz bir hastalık grubudur (1). Pemfigusun otoimmün bir hastalık olduğu, keratinosit hücre yüzeyine karşı gelişen dolaşan antikörlerin saptanmasıyla anlaşılmıştır (2).

Pemfigus vulgaris, epidermal adezyonu etkileyen antikör-aracılı otoimmün hastalığın klasik bir örneğidir. Ancak, patojenik otoantikör üretiminin T hücrelerine bağımlı olması ve T hücrelerinin de immün sistemi düzenleyici etkilere sahip olması nedeniyle patogeneizde T hücre yanıtlarının da humoral sistem kadar önemli olduğu gösterilmiştir (3).

Pemfigusun gerçek patogenezi bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin rolü ile birlikte ilaçlar, kimyasal maddeler, yiyecekler, fiziksel ajanlar ve stres gibi çevresel faktörlerin hastalığın tetiklenmesinde önemli olabileceği ileri sürülmüştür (4).

Yapılan araştırmalarda ön hipofiz ve immün hücreler de dahil olmak üzere çeşitli dokulardan salgılanan bir hormon olan prolaktinin, otoimmünite ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Biz de otoimmün bir hastalık olan pemfigus hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda prolaktinin serum düzeylerini inceleyerek sağlıklı kişilere oranla bir özellik olup olmadığını saptamak amacıyla çalışmamızı planladık.

GENEL BİLGİLER

Pemfigus, çok katlı skuamöz epitelin keratinosit hücre yüzeyindeki antijenlere karşı gelişen otoantikor-aracılı, yaşamı tehdit edebilen otoimmün büllöz bir hastalıktır. Gerçek patogenezi tam olarak bilinmemektedir (4). Patogenezi ile ilgili en büyük ilerleme hastaların normal epidermisin interselüler maddesine bağlanan dolaşan otoantikorlara sahip olduğunun gösterilmesidir. Klinik özellikler, histolojik bulgular ve epidemiyolojik özelliklerine göre çeşitli alt gruplara ayrılır. Histolojik olarak en önemli özelliği suprabazal intraepidermal bül oluşumudur (6). Hastalığın gelişmesinde humoral immunité kadar hücreli immunitenin de rolü olduğu ileri sürülmüştür (3).

TARİHÇE

Pemfigus, Yunanca sabun köpüğü veya su dolu kabarcık anlamına gelen “*pemphix*” kelimesinden köken almıştır (6). Hipokrat, 2400 yıl önce büllerle karakterize deri hastalıklarıyla ilgili “pemfigoid fever”ı yazmasına rağmen *pemfigus* terimi ilk kez 1791’de Wichmann tarafından kronik büllöz bir hastalığı adlandırmak için kullanılmıştır (7,8). Pemfigusun klinik formları olan pemfigus vulgaris 1808’de Willan, pemfigus foliaceus 1844’te Cazenave, pemfigus vegetans 1876’da Neumann ve pemfigus eritematozus ise 1926’da Senear tarafından tanımlanmıştır (9). Pemfigus hastalarının serumlarında bulunan otoantikorlar 1964’te Beutner ve Jordon tarafından immunfloresan yöntemler kullanılarak gösterilmiştir (8). Pemfigusun klasik formları dışında olan pemfigus herpetiformis 1975’te Jablonska, IgA pemfigus 1981’de Wallach ve Tagami, paraneoplastik pemfigus ise 1990’da Anhalt ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır (10,11).

EPİDEMİYOLOJİ

Pemfigus, dünya genelindeki insidansı yılda 0.5-3.2/100.000 arasında değişen, düzensiz coğrafi dağılım gösteren nadir bir hastalıktır (4,6). Günümüzde tropik ve subtropik iklimlerde çok daha sık görüldüğü düşünülmektedir (4). Genellikle 40-60 yaşları arasında görülen bir hastalık olmakla birlikte 3.5 ile 89 yaş arasında değişen olgular da bildirilmiştir (6,7).

Tüm etnik ve ırksal gruplarda görülebilir . Ancak Askenazi Yahudileri başta olmak üzere Yahudilerdeki insidansı daha yüksektir. Pemfigusun en sık görülen formu pemfigus vulgaristir ve pemfiguslu hastaların %80'inde görülür. Her iki cinsi de eşit oranda etkiler. Genel olarak pemfigus sporadik bir hastalık iken endemik pemfigusta ailesel yatkınlık söz konusudur (7).

ETYOLOJİ

Genetik Zemin

Hastalığın ortaya çıkmasında genetik duyarlılığın önemli olduğu düşünülmektedir (12). Hastaların yakınlarının serumlarında hücre yüzeyi antijenlerine karşı antikorların yanı sıra familyal pemfigus vakaları da bildirilmiştir (13). Pemfigus özellikle Askenazi Yahudileri ve Japonlar olmak üzere bazı etnik gruplarda daha sık görülür (7,12). Çevresel faktörlerin de hastalığın patogenezinde rolü olduğu düşünülmesine rağmen endemik pemfigus (Fogo Selvagem), genetik zeminin rolünü ortaya koymaktadır (12).

Çevresel Faktörler

Sağlıklı kontrollerde ve pemfiguslu hastaların yakınlarında, epidermal hücre yüzeyi antijenlerine karşı dolanan ya da bağlı antikorlar ve anti-desmoglein 3 T hücre klonlarının gösterilmesi, pemfigusun gelişmesinde genetik faktörlerin dışında diğer faktörlerin de rol oynadığını göstermiştir. İlaçlar,

virüsler, gıdalar, yanıklar ve UV maruziyeti gibi çevresel faktörler ileri sürülmüş ancak kesin olarak kanıtlanmamıştır (12).

Hormonlar

Pemfigus patogeneğinde hormonların (özellikle de östrojen) rolü tartışmalıdır. Yapılan öncü çalışmalarda östrojenin özellikle oral mukoza tutulumu olan büllöz hastalıklarda hem terapötik bir ajan hem de etyolojik bir ajan olabileceği ileri sürülmüştür (14). Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda östrojen reseptörlerinin ekspresyonu bulunamadığından östrojenin hastalığın patogeneindeki rolü gösterilememiştir (15).

İlaçlar

Pemfigusa neden olduğu bildirilen ilaçlar, kimyasal yapılarına göre üç gruba ayrılır:

- Penisilamin, kaptopril, altın, 5-tiyopridoksin, penisilin ve piroksikam gibi sulfidril (SH) grubu içeren ilaçlar (16).
- Sefadroksil, rifampisin, levodopa, aspirin ve eroin gibi fenoller (17).
- Nontiyol nonfenol ilaçlar: Kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, dipiron ve glibenklamid (17).

İlaçların keratinosit agregasyonunu sağlayan enzimlerin inhibe edilmesi, keratinositleri bir birinden ayıran enzimlerin (örneğin plazminojen aktivatörü) aktive edilmesi, yeni antijen oluşumuna yol açan immunolojik reaksiyonlar yoluyla akantolize neden olabilecekleri ileri sürülmüştür (18).

PATOGENEZ

Elektron Mikroskopisi

Pemfigus vulgaris'in (PV) erken lezyonlarında, desmozomlar henüz sağlamken interselüler boşluk genişler. Daha sonra desmozomlar birbirlerinden ayrılır. Akantolizin ilerlemesiyle birlikte desmozomlar kaybolur. Bazal hücreler

hemidesmozomlarıyla bazal membrana tutulu kalırlar fakat epidermal hücreler ve komşu bazal hücrelerle kontakt kaybolur (7).

İmmunopatoloji

Stratifiye epidermin interselüler ara maddesine karşı gelişmiş dolaşan ve in vivo bağlı antikorların gösterilmesi pemfigustaki dönüm noktası olmuştur . Bu ilerlemeden kısa bir süre sonra pemfigustaki antikorların bazal membrandaki bir çok antijenle reaksiyon verdiği ve farklı klinik alt tiplerle ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur. İmmunfloresan teknik, klinik sınıflamanın zor olduğu atipik durumlarda tanı konulmasını kolaylaştıran en güvenilir diyagnostik yöntemdir (19).

Direkt immunfloresan (DİF) tetkik için en uygun yer perilezyonel deridir (7). Aktif hastalığı olan PV ve pemfigus foliaceus (PF) hastalarının hepsinde lezyonel ve klinik olarak normal görünen perilezyonel deride interselüler IgG birikimi görülürken interselüler C3 birikimi hastaların %50'sinde, IgA veya IgM birikimi ise hastaların %30'unda görülür (6,7,20). PV ve çoğu PF'li hastalarda DİF incelemede epidermin tüm tabakaları boyunca interselüler boşlukta homojen bir boyanma görülür. Az sayıda PF'li hastada ise boyanma yüzeysel epidermisle sınırlıdır (21). Hastaların %80-90'ında indirekt immunfloresan (İİF) yöntemle keratinosit hücre yüzeyine karşı interselüler IgG birikimi saptanır (7).

PV ve PF'li hastalarda hastalık aktivitesi ve antikor titreleri arasında korelasyon vardır. Ayrıca indirekt immunfloresan (İİF) incelemede sürekli antikor saptanan hastalarda relapslar daha sık izlenmektedir (12).

Paraneoplastik pemfigusta (PNP) DİF incelemede epitel hücre yüzeyinde komplemanla birlikte ya da kompleman birikimi olmaksızın poliklonal IgG birikimi görülür. Hücre yüzeyindeki boyanma lineer ya da granüler olabilir.

Buna ek olarak bazal membran zonunda sıklıkla kompleman ve/veya IgG birikimi vardır. Pemfigusun diğer formlarında bazal membran zonunda birikim genellikle bulunmaz. Paraneoplastik pemfigusta DİF incelemede yanlış-negatiflik oranı yüksektir (22). İİF incelemede dolaşan antikorlar diğer pemfigus tiplerindeki serumlardan farklı olarak hem epitelyal hem de nonepitelyal substratlara (fare mesanesi, karaciğer ve kalp) bağlanırlar (12).

Pemfigus eritematozusda hem interselüler hem de bazal membran zonunda IgG ve kompleman birikimi görülür (23).

IgA pemfigusunda, pemfigusa benzer varyantta DİF incelemede epidermis boyunca IgA birikimi; Sneddon-Wilkinson'a benzer varyantta subkorneal zonda lineer ya da yüzeyel intraepidermal IgA birikimi saptanır. İİF incelemede aynı yere bağlanan dolanan antikorlar görülebilir (23).

Pemfigus Antijenleri

Pemfigusta intraepidermal bül oluşumunu açıklayan moleküler temel, epidermal keratinositlerin interselüler adezyon molekülleri olan desmozomlara karşı gelişmiş otoantikorların neden olduğu akantoliz adı verilen keratinositler arası adezyon kaybıdır (3). Desmozomlar, her ikisi de kaderin tipi hücre adezyon molekülleri olan desmoglein ve desmokollin olmak üzere iki transmembran proteini ve sitoplazmik komponentleri olan plakoglobulin ve desmoplakin içerirler (8). Pemfigus antijenlerinin biyokimyasal olarak belirlenmesi immunoblotting ve immunopresipitasyon yöntemleriyle yapılır (10).

Pemfigus antijenlerinin ilk analizi Stanley ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (8). Bu çalışmalarda yüzeyel pemfigus varyantlarındaki (PF, seboreik pemfigus, pemfigus eritematozus ve endemik pemfigus) antijenin desmoglein 1 (desmozomların 160 kD'luk transmembran glikoproteini) ve PV antijeninin desmoglein 3 (desmozomların 130 kD'luk transmembran glikoproteini) olduğu

gösterilmiştir (3,6,8,10,12,20). Desmoglein 1 (Dsg1) epiderminin üst tabakasında bulunurken, desmoglein 3 (Dsg3) temel olarak suprabazal yerleşimlidir. PV'li hastaların hepsinde Dsg3'e karşı antikor bulunmakla birlikte pek çoğunda aynı zamanda Dsg1'e karşı da antikor vardır. Ancak yapılan çalışmalarda akantoliz oluşumunda başlıca patojen otoantikorun anti-Dsg3 antikorları olduğu gösterilmiştir (3).

PNP antikorları, desmozomların hem ekstraselüler alanları hem de intraselüler plaklarının yanı sıra bazal membran zonunun hemidesmozomlarında da birikirler (12). PNP desmoplakin I (250 kD), büllöz pemfigoid antijeni I (230 kD), desmoplakin II ve envoplakin (210 kD), periplakin (190 kD) ve henüz tanımlanmamış 170 kD'lik bilinmeyen bir polipeptide karşı otoantikorlarla karakterizedir (22).

Yeni tanımlanmış pemfigus varyantları olan pemfigus herpetiformiste hastaların serumları çoğunlukla Dsg1 ve bazen Dsg3 ile reaksiyon gösterirken; IgA pemfigus hastalarının serumlarında Dsg 1, 3 ve desmokolliin 1'e (105-115 kD) karşı antikorlar bulunmuştur (12).

PATOFİZYOLOJİ

Hem klinik hem de deneysel çalışmalardan elde edilen veriler pemfigus antikorlarının patojenik olduğunu göstermiştir (6). Gerçekten de dolaşan antikor titreleri, hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir ve plazmaferez tedavisi sonrasında bazı hastalarda kısa süreli remisyon sağlanır. Pemfigusun ayrıca pemfiguslu annelerden bebeklerine geçebilmesi ve birkaç hafta sonra kendiliğinden iyileşmesi, maternal pemfigus IgG'nin bu geçici sendroma neden olduğunu göstermektedir (6,12). Hayvan modellerinde pemfigus antikorlarının akantolize neden olduğu gösterilmesine rağmen, akantolizin nasıl oluştuğu kesin değildir (12). Yapılan çalışmalarda pemfigus antikorlarının, keratinositlerden

plazminojen aktivatörü gibi proteazların salınımı yoluyla akantolize neden oldukları ileri sürülmüştür (6,12). Plazminojen aktivatörü, keratinositlerden salındıktan sonra plazminojeni plazmine çevirerek akantolize neden olabilir. Ancak bülün ortaya çıkmasında plazminojen aktivatörünün primer bir rolü olmadığı düşünülmektedir (6).

Pemfiguslu hastaların pek çoğunda dolaşan antikorlar bulunmasına rağmen bu antikorların üretilmesine yol açan stimulus henüz anlaşılamamıştır. HLA-Class II bölgesi genlerinin moleküler analizinde hastaları pemfigusa duyarlı hale getirebilen polimorfizm bildirilmiştir (6).

Bül oluşumunda komplemanın rolü biraz şüphelidir. Çünkü kompleman olmasa da antikorlar akantolize neden olabilir. Ancak immunfloresan çalışmalarda pemfiguslu hastaların epidermal hücre yüzeyinde kompleman bileşenlerinin biriktiği görülmüştür. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada Kawana ve arkadaşları, komplemanın pemfigus antikoruyla birlikte olması durumunda tek başına antikor bulunmasından daha fazla adezyon kaybı oluştuğunu göstermişlerdir (21). Bu çalışmalar kompleman aktivasyonunun, akantolizin başlaması ve çoğalması için kesin olarak gerekme bile pemfigus otoantikorlarının patojenitesini arttırabileceğini göstermektedir (6,12).

Pemfigus patofizyolojisi ile ilgili diğer potansiyel bir mekanizma ise pemfigus otoantikorlarının doğrudan hücre adezyonunu bozarak akantoliz ve büle yol açmasıdır (3,6).

Anormal İmmun Cevap

Membran bağımlı immunglobulinin, antijen spesifik hücre yüzeyi reseptörü olmasının yanı sıra çapraz bağlanma sonrası proliferasyonu uyaran mitojenik bir reseptör olduğu düşünülmektedir. B hücrelerinin 2 tip antijene sahip oldukları kabul edilir: T-bağımlı ve T-bağımsız. T-bağımlı antijenler

membran-bağımlı immunglobulinle çapraz bağ oluşturamaz. Protein antijenler T-bağımlı antijenlerin klasik örneğidir. Pemfigus antijenleri T- bağımlı antijenlerdir.

T-bağımlı antijenlerin önemli bir özelliği doğrudan B hücre proliferasyonuna yol açamamalarıdır. Bu antijenler B hücresi proliferasyonu için T-hücresi sinyallerine gereksinim duyarlar (7). Karşılıklı T-B hücre etkileşimi, her iki hücrenin aktivasyonuna yol açar; Th hücreleri IL-4 ve IL-5 gibi lenfokinler üretirken aktive B hücreleri IgM salgılanmasına neden olur. Bu nedenle T hücreleri hem B hücre proliferasyonu hem de immunglobulin üretiminde önemli rol oynarlar (7).

PV'de otoreaktif T hücreleri Dsg3'ün epitopunu tanır ve hem Th2 sitokinleri (örneğin IL-4,6,10) hem de Th1 sitokinleri (örneğin IFN- γ) salgırlar. Yapılan çalışmalarda Dsg3 ile periferik kan hücrelerinin in vitro stimülasyonu sonucunda otoantikor salgılayan B hücreleri saptanmıştır (3).

KLİNİK

Pemfigusun klasik tipleri arasında pemfigus vulgaris, pemfigus vegetans, pemfigus foliaceus, pemfigus eritematozus ve ilaca bağılı pemfigus yer alır (7). Paraneoplastik pemfigus, IgA pemfigus ve pemfigus herpetiformis sonradan tanımlanmış yeni pemfigus varyantlarıdır (12).

Pemfigus Vulgaris

Pemfigusun en sık görülen formudur (2,6,7,21). Primer lezyon normal ya da eritemli deride ortaya çıkan gevşek büldür (6). Büller frajildir, kolayca ruptüre olur ve erode alanlar bırakır. Karakteristik olarak lezyonlar oral mukozada başlar ve aylar sonra deri lezyonları görülür (2,6). Daha seyrek olarak generalize akut erupsiyon şeklinde prezente olabilir. En sık oral mukozayı tutmasına rağmen özellikle daha ağır hastalarda olmak üzere farinks, larinks,

özofagus, konjonktiva, üretra, serviks ve anal mukoza gibi çok katlı skuamöz epitelle sahip tüm mukozal yüzeylerde lezyon gelişebilir. Lezyonlar kaşıntılı olabilir fakat genellikle ağrılıdır ve yanma eşlik eder. Ağız lezyonları, ağrıdan dolayı beslenmeyi zorlaştıracığından kilo kaybına neden olabilir (20).

PV'de lezyonların dağılımı lokalize ya da generalize olmakla birlikte en sık tutulan bölgeler oral mukoza, saçlı deri, yüz ve intertriginöz bölgelerdir (20).

Bülün kenarına veya normal görünümde deriye basınç uygulandığında epidermal ayrışmanın izlendiği Nikolsky belirtisi pemfigus için karakteristik fakat tanısal olmayan bir bulgudur (6).

Pemfigus Vegetans

Pemfigusun seyrek görülen bir varyantıdır. Neumann ve Hallopeau olmak üzere iki tipi vardır. Özellikle vücut kıvrımlarında görülür. Neumann tipi, PV gibi büllelerle, Hallopeau tipi ise püstüllerle başlar. Lezyonların iyileşmesi sırasında ruptüre olan büllelerin yerinde hipertrofik, verrüköz granülasyonlar ortaya çıkar (21).

Pemfigus Foliaseus ve Fogo Selvagem

Pemfigusun daha hafif olan bu formunda primer lezyon, ruptüre olarak eritemli skuamlı krut oluşumuna yol açan yüzeyel vezikülopüstüldür. En sık tutulan bölgeler yüz, saçlı deri, göğüs üst kısmı ve sırttır. PV'den diğer bir farkı, mukozal tutulumun oldukça nadir görülmesidir (6). PF tipik olarak çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinlerde görülen bir hastalıktır. Fogo selvagem (endemik pemfigus), PF'nin Güney Amerika'nın kırsal bölgelerinde görülen bir formudur (24).

Pemfigus Eritematozus (Senear-Usher Sendromu)

Pemfigus ve lupus eritematozusun birleşimi olan bir sendrom olduğu düşünülmektedir. Lezyonlar klinik olarak PF'ye benzer fakat baş, boyun ve gövdenin üst kısmıyla sınırlıdır. Hastalar, SLE'nin bazı immunolojik ve klinik özelliklerine sahiptir (24). Kutanoz lezyonlar burun ve malar bölgede eritemli, skuamli hiperkeratozik yamalarla karakterizedir (6).

Pemfigus Herpetiformis

Dermatitis herpetiformisin klinik özellikleri ile prezente olur. Şiddetli kaşıntı ve eritemli zeminde küçük grupe veziküller görülür (2,12).

IgA Pemfigus

Pemfigus vulgarise benzeyen intraepidermal nötrofilik dermatoz ve subkorneal püstüler dermatoz olmak üzere iki tipi vardır. Pemfigusa benzer tip, birkaç gün içinde püstüle dönüşen veziküllerle başlar, periferi yayılır ve ruptüre olarak merkezinde krut oluşur. Subkorneal püstüler dermatoma benzeyen tipte ise serpijinöz ve anüler püstüller izlenir. Baş, boyun ve gövde sık tutulan alanlardır (23).

Paraneoplastik Pemfigus

Çoğunlukla lösemi ya da lenfoma olmak üzere bir neoplazm varlığında şiddetli mukokutanöz erozyonlarla karakterizedir. Vakaların %22.2'sinde oral lezyonlar, malign proçesin ilk bulgusudur. En çok tutulan bölgeler multipl, şiddetli ve persistan erozyonların görüldüğü dudak ve oral mukozadır (2). Deri lezyonları, erozyon ve büllerden eritemli ve papüloskuamöz lezyonlara kadar değişen bir polimorfizm gösterir (24).

İlacı Bağlı Pemfigus

Pemfigusun ortaya çıkmasına pek çok ilaç neden olabilmesine rağmen en sık karşılaşılan ajan penisilamindir. Penisilamle tetiklenen vakaların çoğu foliaseus ve eritematozus tipindedir ve genellikle ilacın kesilmesiyle geriler (6).

PEMFIGUSLA BİRLİKTE GÖRÜLEN HASTALIKLAR

Pemfigusun pek çok otoimmün hastalık ve diğer hastalıklarla birlikteliği bildirilmiştir (7). Timoma ve/veya myastenia gravisle pemfigus birlikteliği konusunda bugüne kadar 50'den fazla olgu yayınlanmıştır (10).

Pemfigus ve internal malignite ilişkisi halen şüphelidir. Pemfigusa en sık eşlik eden ve timüs orijinli olmayan maligniteler lenforetiküler neoplazmalardır. Pemfigus ve malignite arasında bir ilişki olup olmadığı halen kesin değildir (7).

HİSTOPATOLOJİ

Pemfigusun tüm tiplerinde görülen en önemli bulgu, epidermal hücrelerin birbirlerinden ayrılmasıyla oluşan akantolizisdir. Akantolizisi ayrılma ve sonrasında bül oluşumu izler. Bül kavitesinde akantolitik hücreler görülebilir. Pemfigusun vulgaris ve vegetans tipinde bül tavanını skuamöz keratinositler, bül tabanını ise bazal keratinositler oluşturur. Bazal keratinositler, bazal membran ile olan bağlantılarını korumalarına rağmen kendilerine komşu bazal hücrelerle bağlantıları koptuğundan "mezar taşı" olarak adlandırılan bir görünüm oluşur.

Pemfigus vegetansta bu özelliklere ek olarak papillomatoz, hiperkeratoz ve eozinofilik infiltrat izlenir.

PF'de akantolitik ayrışma stratum granulozum seviyesindedir ve yüzeyel dermal polimorfonükleer bir hücre infiltrasyonu vardır. Pemfigus eritematozusun histolojisi PF'ye benzerdir.

İlaca bağlı pemfigus üst epidermal veya suprabaziler akantoliz ve lenfosit, nötrofil ve eozinofillerden oluşan dermal bir infiltratla karakterizedir (24).

Keratinosit nekrozu, epidermal akantoliz, suprabazal kleft oluşumu, diskeratotik keratinositler ve bazal vakuolar dejenerasyon PNP'nin başlıca histolojik bulgularıdır (23).

TANI

Normal veya eritemli zeminde flask büller görüldüğünde ve oral lezyonların bulunması halinde pemfigus düşünülmelidir (24). Tzanc sitolojik tetkiki, akantolitik hücrelerin görüldüğü ancak histolojik incelemenin yerini alamayan bir ön tanı testidir (23). Pemfigus tanısında klasik histolojik yöntemlere ilave olarak 1960'lı yıllardan itibaren gündeme gelen immunfloresan yöntemler, 1970'li yılların sonundan itibaren kullanıma giren immunoenzimatik yöntemler ve 1990'lı yıllardan itibaren başarılı bir şekilde kullanılan immunoblotting bu hastalıkların tanısında oldukça etkili yöntemlerdir (7,12).

AYIRICI TANI

Erken mukozal lezyonlar oral tutulumu sahip olan diğer durumlarla karışabilir. Büllöz pemfigoid, sikatrisyel pemfigoid, erozif liken planus, lupus eritematozus, eritema multiforme, sistemik vaskülit, el-ayak-ağız hastalığı, Behçet hastalığı, nekrotizan jinjivostomatit, rekürren aftöz stomatit, akut herpetik stomatit pemfigusun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklardır (24).

Pemfigusta gözlenebilen gergin büller büllöz pemfigoide benzeyebilir fakat oral lezyonlar ve pozitif Nikolsky belirtisi, pemfigusun ayırt edilmesine yardımcı olur. Eritema multiforme ise genellikle kısa sürede ortaya çıkar (24).

PF, fasyal ve üst gövde kısmına lokalize olduğunda ve erozyon yerine skuam ve krutlarla prezente olduğunda seboreik dermatitle karışabilir. Paraneoplastik pemfigusun başlıca ayırıcı tanısı eritema multiforme ile yapılmalıdır (22).

Pemfigus eritematozus klinik olarak sistemik lupus eritematozusla (SLE) karışabilir (23).

TEDAVİ

Kortikosteroidlerin pemfigus tedavisinde kullanılmaya başlandığı 1950'li yıllardan önce pemfiguslu hastaların yaklaşık %75'i 1 yıl içinde kaybedilmekteydi. İmmüsupresif ajanların 1970'lerde tedaviye ilave edilmesiyle birlikte mortalite giderek daha çok azalmıştır (25).

Kortikosteroid tedavisi

Kortikosteroidler halen pemfigus tedavisinin temelidir. Ancak pemfigusta ölümlerin başlıca sebebi kortikosteroidlere bağlı komplikasyonlardır. Pemfigusta kortikosteroidlerin kullanılması ile ilgili 4 protokol vardır (25).

Lever ve Schamburg-Lever Protokolü:

a. Hafif ve orta şiddette hastalar

Gün aşırı 40 mg prednizolon + immüsupresif ilaç (1 yıl)

b. Daha şiddetli ve progresif hastalar

200-400 mg/gün (5-10 hafta)

40 mg/gün (bir sonraki hafta)

30 mg/gün (bir sonraki hafta)

25 mg/gün

(bir sonraki hafta)

40 mg/gün aşırı prednizolon + immunsupresif ilaç (1 yıl süre ile) (25).

Bystryn Protokolü

- a. Hafif şiddette hastalarda öncelikle tedaviye prednizolon 20 mg/gün başlanır.
- b. Tedaviye yanıt alınamayan ve progresif hastalar : Prednizolon 80-90 mg/gün dozda başlanır ve hastalık kontrol altına alınıncaya kadar (yeni lezyonun çıkmaması ve kaşıntının kaybolması) 4-7 günde bir %50 artırılır. Lezyonların %80-90'ı iyileştikten sonra bu doz her iki haftada bir %50 azaltılır. Bu protokolde steroid tedavisi için rölatif kontrendikasyon, steroide bağlı önemli yan etkiler olmadığı sürece veya alevlenmeler nedeniyle steroid dozunu azaltamama söz konusu değilse adjuvan tedavi önerilmemektedir (25).

Viyana Protokolü

Hastanın kilosuna, hastalık şiddetine ve antikor titrelerine göre ayarlanan günlük 80-200 mg prednizolon ile tedaviye başlanır. Bu tedaviye adjuvan olarak 250 mg/gün'ü aşmayacak şekilde 2-3 mg/kg azatiyopirin eklenir. Hastada klinik düzelme gözlenene kadar 2-8 hafta devam edilir. Klinik düzelme gözlemlendiğinde prednizolon 80 mg/gün ve azatiyoprin 1-2 mg/kg dozuna azaltılır. Prednizolon alterne günlerde azaltılarak kesilir. Azatiyoprin ise prednizolon tedavisi sonlandırıldıktan 2 ay sonra kesilir (26).

Anhalt Protokolü

Prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozda başlangıçta bölünmüş dozlar halinde daha sonra da günde tek doz olarak verilir. Klinik yanıtın alınması üzerine önce haftada 5-10 mg daha sonra ise alterne günlerde azaltılarak devam edilir. Prednizolon azaltıldığında tedaviye siklofosfamid eklenebilir.

Kortikosteroidler, bu protokollere ilave olarak yüksek doz oral steroidlere yanıt vermeyen hastalarda mega doz pulse tedavi (ard arda 5 gün süreyle 1 gr/gün metilprednizolon) ve inatçı mukozal lezyonlarda steroid dozunu azaltmak amacıyla intralezyonel steroid tedavisi şeklinde de uygulanabilmektedir (20,25,26).

Adjuvan Tedaviler

Pemfigusun tedavisinde kortikosteroidlere adjuvan tedavilerin eklenmesinin amacı kortikosteroid gereksinimini azaltmak, böylece yan etki oluşumunu en aza indirmektir (6,20,25). Adjuvan tedaviler etki mekanizmalarına göre immunsupresif ajanlar, antiinflamatuvar ajanlar ve immunmodulator yöntemler olarak sınıflandırılabilir (25).

a. İmmunsupresif Ajanlar

Pemfigus tedavisinde steroidlere adjuvan olarak kullanılan immunsupresifler azatiyopirin, siklofosamid, mikofenolat mofetil, siklosporin ve metotreksattır. Azatiyopirin ve siklofosamid bu güne kadar hem tek başına hem de steroidlerle birlikte kullanılmıştır. Bu ajanların steroidle kombine kullanımlarının tek başlarına kullanılmalarına göre mortalite ve remisyon açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Metotreksat ise yan etkileri nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (6). Siklosporin tek başına etkili olmamakla birlikte 5 mg/gün dozda kortikosteroidlerle kombine edildiğinde steroid dozunu ve steroide bağlı yan etki oranını azaltmaktadır (23).

Mikofenolat mofetil, pemfigus tedavisinde başarılı olduğu bildirilen diğer bir immunsupresif ajandır. Steroidlerle kombinasyon halinde günlük 2.5 g/gün dozda önerilmektedir (27).

b. Antiinflamatuvar Ajanlar

Pemfigusta altın, dapson, antimalaryal ilaçlar ve tetrasiklinle birlikte nikotinamid kombinasyonu adjuvan tedavi olarak kullanılabilir (20).

c. İmmunmodulator Yöntemler

Plazmaferez, ekstrakorporeal fotoferez ve intravenöz immunglobulin tedavisi, özellikle tedaviye dirençli vakalarda baş vurulabilecek seçeneklerdir (20,28).

PROGNOZ

Glukokortikosteroidlerin tedaviye girmesinden sonra pemfigusun mortalitesi %5-15'lere düşmüştür. Günümüzde pemfigus tedavisindeki asıl problem hastalıktan ziyade kullanılan tedaviye bağlı yan etkiler ve komplikasyonlardır. Mortalitenin en önemli nedenini immunsupresif tedavi sonucu kolaylıkla oluşan infeksiyonlar (özellikle *Staphylococcus aureus*) ve pulmoner emboli oluşturmaktadır (6,23,25).

Pek çok prognostik faktörün hasta neticesinde önemli olduğu bildirilmiştir. Yaş, prognozu belirleyen önemli bir faktördür ve yaşlı hastalarda prognoz daha kötüdür. Hızlı progresyon gösteren hastalar, hastalık aktivitesi uzun süre minimal düzeyde seyredenlere göre daha kötü yanıt verirler. Hastalığın tutulum oranı da prognozda önemli diğer bir faktördür. Yaygın tutulumu olan hastalarda mortalite daha yüksektir (24).

Bu faktörlere ilave olarak pemfigusun klinik tipi de prognozun önemli bir belirleyicisidir. PV, en yüksek mortaliteye ve en kötü prognoza sahiptir. Fogo selvagem, PF, pemfigus vegetans ve pemfigus eritematozus genellikle daha selim bir seyir ve daha düşük bir mortalite gösterir (6) .

PROLAKTİN ve OTOİMMUNİTE

Prolaktin (PRL), temel olarak hipofizin ön kısmından salgılanan 23-kDa ağırlığında polipeptid yapıda bir hormondur. Nöronlar, prostat, desidua, meme epiteli, endotelial hücreler, deri hücreleri ve immün sistemin pek çok hücresi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (5,29). Salınımı fizyolojik olarak tiotropin –salgılayıcı hormon (TRH) ve tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından uyarılırken hipotalamik dopamin tarafından inhibe edilir. İnsanlarda prolaktin salınımı egzersiz, cerrahi ve psikolojik stres ve meme başı stimülasyonu ile artar. Plazma prolaktini uyku süresince de yüksektir. Bunun dışında prolaktin salınımını yükselten faktörler arasında gebelik, östrojenler, hipotiroidi, fenotiyazinler, butirofenonlar ve opiatlar yer alır. Prolaktin salınımının inhibe edilmesi ise L-Dopa, apomorfine, bromokriptin ve benzer diğer ergo türevleri tarafından sağlanır (30).

Prolaktinin salınım hızı günde yaklaşık olarak 400 mikrogramdır. Normal plazma prolaktin konsantrasyonu yaklaşık olarak kadınlarda 8 ng/ml, erkeklerde 5 ng/ml'dir (30).

Prolaktin başta meme dokusu olmak üzere salgı bezlerinin diferansiasyonunu ve meme epiteli, pankreatik beta hücreleri, astrositler, anterior pituitar hücreler, adipositler ve T hücrelerinin proliferasyonunu düzenler (29). Bugüne kadar prolaktinin 300'ün üzerinde farklı fonksiyonu olduğu bildirilmiştir (5). Günümüzde, endokrin etkisinin yanı sıra parakrin ve otokrin etkiye sahip hemopoetin/sitokin ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmiş ve bir hormon olarak sınıflandırılmasının yetersiz olduğu belirtilmiştir (31,32). Prolaktin reseptörü ise sitokin /hemopoetin reseptör süper-ailesinin bir üyesidir. Bu ailede bulunan diğer reseptörlerden bazıları IL-2, IL-3,-4,-6,-7,-9,-12,-15, GM-CSF, G-CSF'dir (33).

Prolaktin humoral ve hücresele immun yanıtı stimüle eder ve immun yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle otoimmünitede ve otoimmun hastalıklarda önemli olduğu düşünülmektedir (5,29,31-33).

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda prolaktinin immunstimulator özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (29). Bu çalışmalarda prolaktinin T hücreleri, B hücreleri, natural killer hücreler, makrofajlar, nötrofiller, CD 34+ hematopoetik hücreler ve antijen sunucu dendritik hücreleri stimüle ettiği gösterilmiştir. Prolaktinin immun sistem hücreleri tarafından üretildiği ilk olarak Hiestand ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. 1989'da Hartmann ise anti PRL antikörlerinin kültür lenfositlere ilave edilmesinin hücre proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini ortaya koymuştur. Bu inhibisyon daha sonra PRL ilavesiyle ortadan kalkmıştır. Prolaktinin in vitro makrofajlara uygulanmasıyla NO ve IL-2 üretiminde artış izlenmiştir. Prolaktin aynı zamanda interferon düzenleyici faktör 1 (IRF-1) aracılığı ile IFN-gama üretimini stimüle eder ve lenfositler üzerindeki IL-2 etkisini artırır (5). IRF, T-ve B-hücre diferansiasyonu ve matürasyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Bu nedenle otoantikor üretimini uyarır ve total ve CD2+ lenfositlerin oranında artışa neden olur (29).

Jacobi ve arkadaşları tarafından SLE'li hastalarda yapılan ve prolaktinin in vitro IgG üretimi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, SLE'li hastalarda ölçülen spontan IgG üretimi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde yüksek ve hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur (32). Prolaktinin SLE patogenezindeki yeri ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış ve önemli olduğu ileri sürülmüştür (5,29,33).

Patogenezinde prolaktinin rolü olduğu ileri sürülen diğer otoimmun hastalıklar ise greft rejeksiyonu, multipl skleroz, romatoid artrit, üveit, otoimmun diabetes mellitus ve otoimmun tiroidittir (34,35).

Barzegari ve arkadaşları, otoimmün hastalıkların patogeneğinde etkili olabileceği gösterilen PRL'nin, otoimmün bir hastalık grubu olan büllöz hastalıklarda olası rolünü incelemek için yaptıkları çalışmada büllöz deri hastalığına sahip hastalar ve kontrol grubunda serum prolaktin değerlerini karşılaştırmışlar ve hasta grubunda hiperprolaktinemi prevalansını araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda hasta grubunda ortalama serum prolaktin konsantrasyonları ve hiperprolaktinemi oranı daha yüksek bulunmuştur (36).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 1997 - Şubat 2004 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dermatoloji Kliniği Büllü Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran klinik, histopatolojik ve immunfloresan bulgular ile pemfigus tanısı konulan 16 erkek ve 33 kadın olmak üzere toplam 49 hasta alındı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet oranı hasta grubu ile uyumlu 44 sağlıklı kişi seçildi.

Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Hastalar görme bozukluğu, premenapozal dönemdeki kadın hastalarda görülen amenore, empotans, libido gibi hiperprolaktinemi düşündürebilecek şikayetler açısından sorgulandı.

Serum prolaktin düzeyini etkilediği bilinen ilaçları kullananlar ile (östrojen, tiroid hormon preparatları, fenotiyazidler, L-Dopa, bromokriptin ve benzer ergot türevleri, opiyatlar) hipotroidi, böbrek yetersizliği, gebelik ve emzirme dönemi gibi hiperprolaktinemiye neden olabilecek durumları bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Her iki grupta da uyku ve yemekten etkilenmemesi için kan örnekleri aç karnına ve sabah 08: 30- 10:30 saatlerinde alındı.

Serum prolaktin düzeyleri DPC Immulite 2000 Prolactin kiti (Katalog numarası: L2KPR2) kullanılarak immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Kadınlar için 1.9-25.0 ng/mL, erkekler için 2.5-17.0 ng/mL normal değerler olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanılarak bilgisayar

ortamında gerçekleştirildi. Karşılaştırmalarda Student's t, Mann Whitney u, Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız pemfigus tanısı konulmuş 16 (%32.7) erkek, 33 (% 67.3) kadın olmak üzere toplam 49 kişiden oluşan hasta grubu ile 14 (%31.8) erkek ve 30 (%68.2) kadından oluşan toplam 44 kişilik kontrol grubunda yapıldı. Çalışmaya alınan 49 hastanın 40'ında pemfigus vulgaris, 2'sinde pemfigus foliaceus, 2'sinde seboreik pemfigus, 2'sinde paraneoplastik pemfigus, 2'sinde pemfigus herpetiformis ve 1'inde IgA pemfigus'u saptandı. Hasta ve kontrol grubuna ait cinsiyet dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

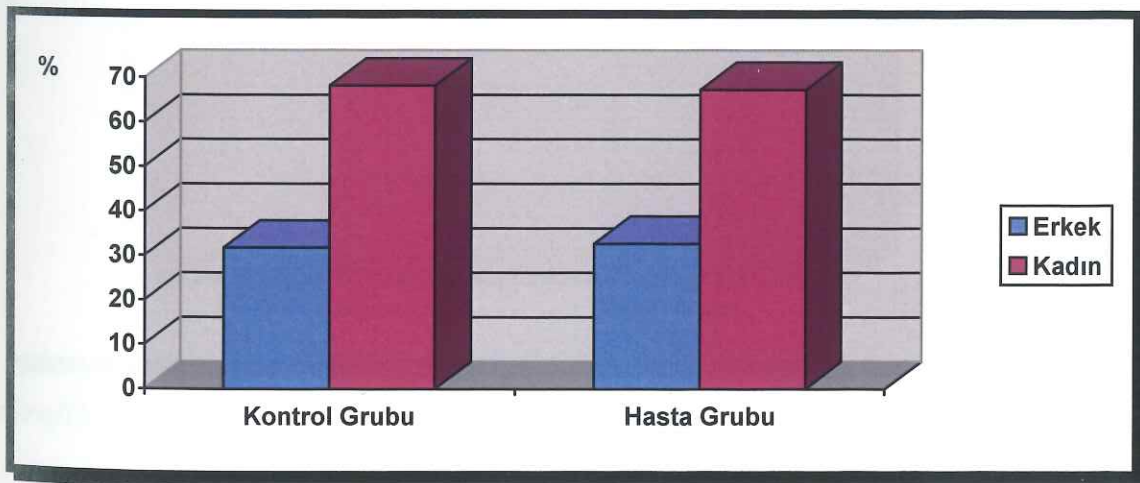
Tablo I: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı.

	KONTROL GRUBU		HASTA GRUBU	
	n	%	n	%
CİNSİYET				
Erkek	14	31,8	16	32,7
Kadın	30	68,2	33	67,3

$$\chi^2=0,007 \quad p=0,931$$

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubuna ait cinsiyet oranları Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı ($p>0.05$).

Hasta grubunda ortalama yaşı 53.24 ± 11.22 (34-74) idi. Yaş ortalaması cinsiyet göz önüne alındığında erkeklerde 55.44 ± 9.57 (40-71), kadınlarda 52.18 ± 11.93 (34-74) olarak bulundu.

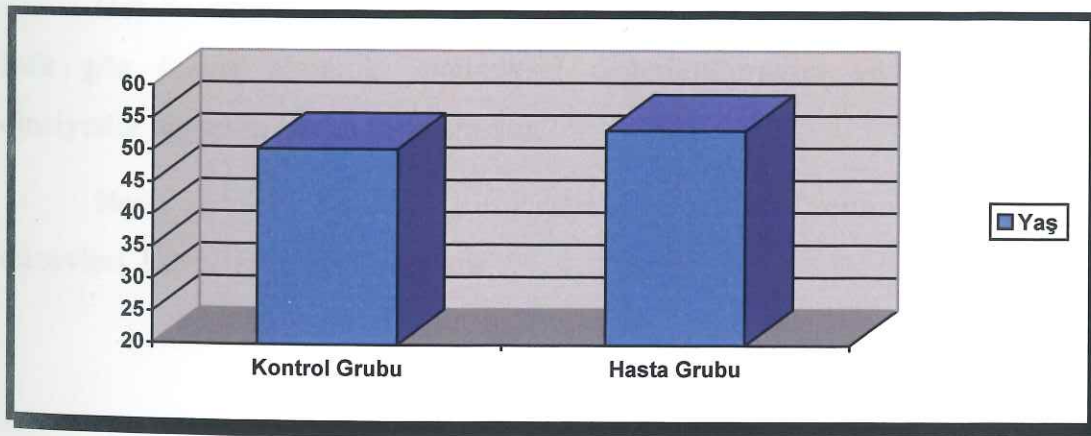
Kontrol grubunda genel yaş ortalaması 50.32 ± 10.79 (21-74) idi. Kontrol grubundaki erkeklerde yaş ortalaması 55.14 ± 9.28 (38-70) bulunurken kadınlarda 48.07 ± 10.84 (21-74) olarak saptandı.

Hasta ve kontrol gruplarına ait yaş ortalamaları ile ilgili bilgiler Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Hasta ve kontrol gruplarında yaş ortalamaları

YAŞ	KONTROL GRUBU		HASTA GRUBU		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Erkek	55,14	9,28	55,44	9,57	0,933
Kadın	48,07	10,84	52,18	11,93	0,158

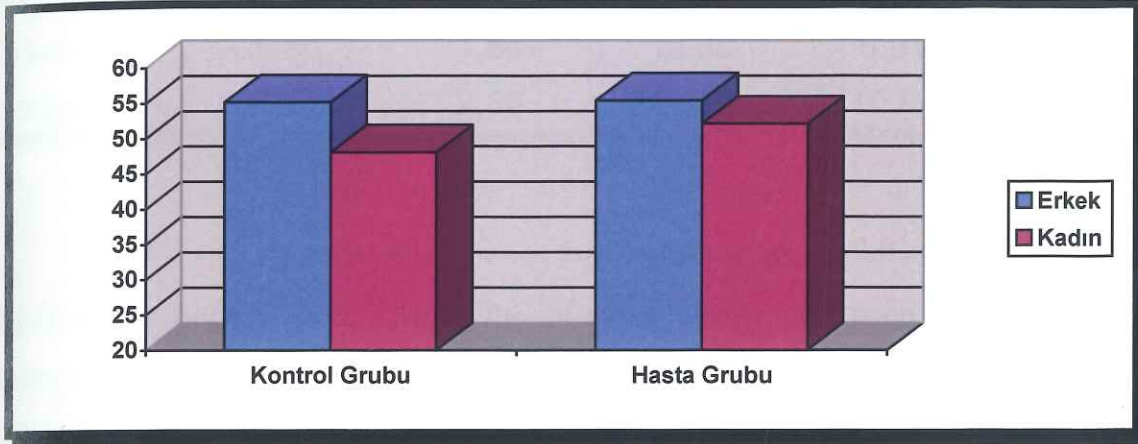
Yapılan istatistiksel değerlendirmede hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol gruplarındaki yaş dağılımı Grafik 2'de gösterilmiştir.



Grafik 2: Hasta ve kontrol gruplarında yaş dağılımı.

Benzer şekilde iki grup arasında cinsiyetlere göre yaş ortalamaları bakımından da anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetlere göre yaş dağılımı Grafik 3'te gösterilmiştir.



Grafik 3: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre yaş dağılımı.

Hiperprolaktinemi, hasta grubunda 5 (%10.2) hastada izlenirken kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde saptanmadı. Ancak gruplar arasında hiperprolaktinemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamakla birlikte p değeri anlamlılık sınırındaydı ($p=0.058$).

Her iki grupta da kadın ve erkek gruplar arasında cinsiyetin doğurduğu fark göz önüne alınarak istatistiksel değerlendirmeler ve karşılaştırmalar cinsiyetler arasında gerçekleştirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre ortalama serum prolaktin (PRL) düzeyleri Tablo III'te gösterilmiştir.

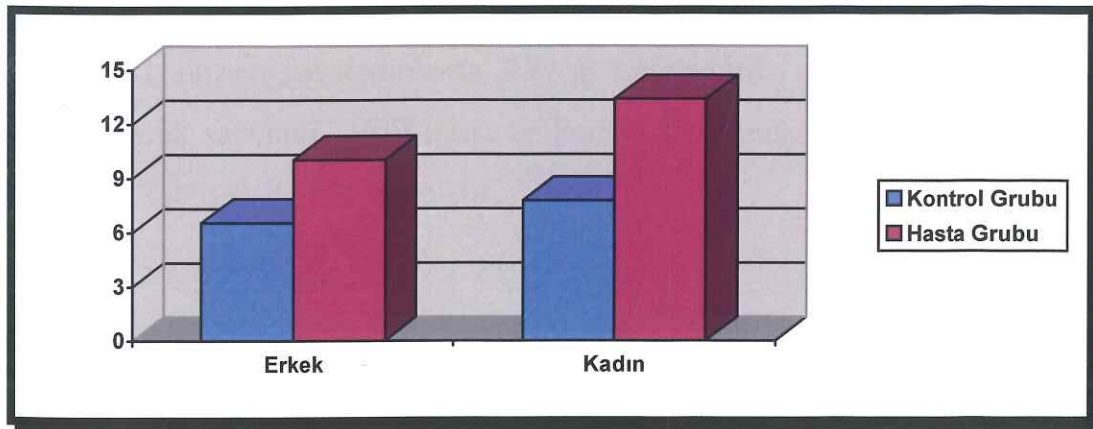
Tablo III: Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre ortalama serum PRL düzeyleri.

Prolaktin ng/mL	KONTROL GRUBU		HASTA GRUBU		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Erkek	6,55	1,84	10,03	6,01	0,070
Kadın	7,77	2,66	13,39	10,84	0,032

Erkeklerde ortalama PRL düzeyi pemfiguslu grupta 10.03 ± 6.01 ng/mL, kontrol grubunda 6.55 ± 1.84 ng/mL olarak bulundu. İki grup arasında PRL düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

Kadınlarda ortalama PRL düzeyi pemfiguslu grupta 13.39 ± 10.84 ng/mL, kontrol grubunda 7.77 ± 2.66 ng/mL olarak saptandı. Çalışma grubundaki kadın hastaların ortalama serum PRL düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

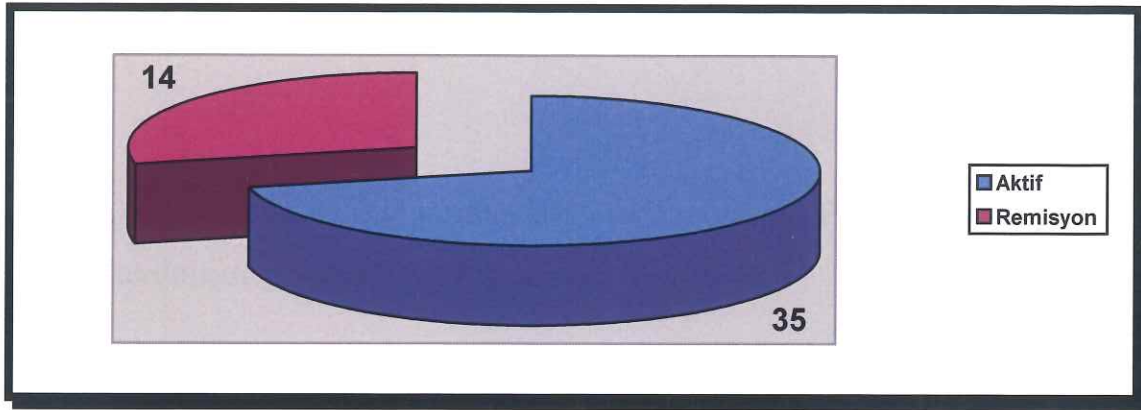
Kontrol ve hasta grubundaki kadın ve erkek hastaların ortalama serum PRL düzeyleri Grafik 4'te gösterilmiştir.



Grafik 4: Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre ortalama serum PRL düzeyleri.

Klinik ve immunfloresan bulgulara göre pemfiguslu hastalar aktif ve remisyonda olmak üzere ikiye ayrıldı. Direkt immunfloresan (DİF) ve indirekt immunfloresan (İİF) incelemeleri (+) olan lezyonlu hastalar aktif; DİF incelemesi (+), İİF incelemesi (-) olan lezyonsuz hastalar remisyonda olarak kabul edildi. Buna göre aktif olan grupta 35 (%37.6) ve remisyonda olan grupta 14 (%15.1) hasta saptandı.

Aktif ve remisyondaki hastalar Grafik 5'te gösterilmiştir.



Grafik 5 : Hasta grubunda aktif ve remisyondaki hastalar.

Bu iki gruptaki ortalama serum PRL düzeyleri, kontrol grubu ve birbirleri ile karşılaştırıldı.

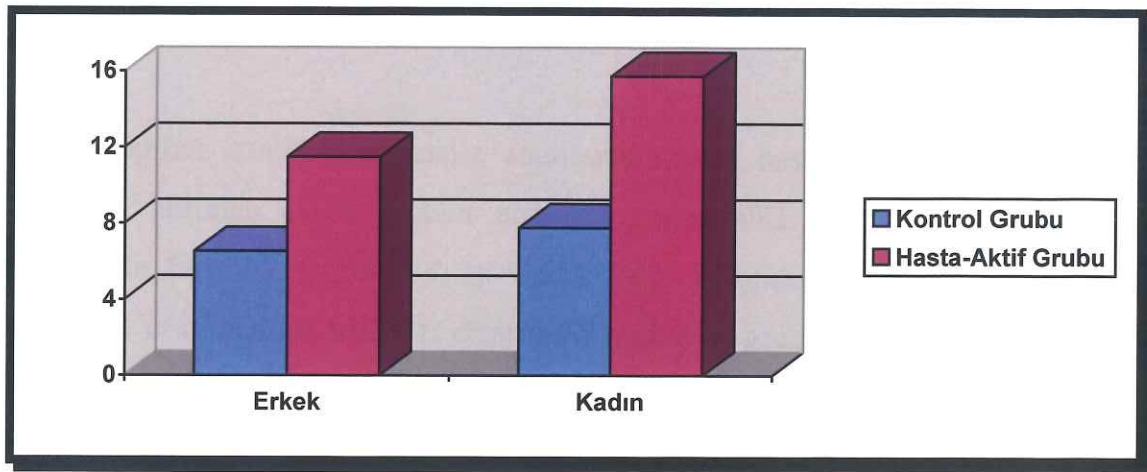
Aktif hasta grubunda ortalama serum PRL düzeyi kadınlarda 15.76 ± 11.78 ng/mL, erkeklerde 11.49 ± 6.44 ng/mL idi. Kontrol grubunda ortalama serum PRL düzeyi ise kadınlarda 7.77 ± 2.66 ng/mL, erkeklerde 6.55 ± 1.84 ng/mL olarak saptandı. Aktif hasta ve kontrol grubundaki ortalama serum PRL düzeyleri Tablo IV'te gösterilmiştir.

Tablo IV: Aktif hasta ve kontrol grubunda ortalama serum PRL düzeyleri

Prolaktin	KONTROL GRUBU		AKTİF		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Erkek	6,55	1,84	11,49	6,44	0,013
Kadın	7,77	2,66	15,76	11,78	0,002

Aktif pemfiguslu erkek ve kadın hastaların ortalama serum PRL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.05$ ve $p < 0.01$).

Aktif hasta ve kontrol grubundaki ortalama serum PRL düzeyleri Grafik 6'da gösterilmiştir.



Grafik 6: Aktif hasta ve kontrol grubundaki ortalama serum PRL düzeyleri

Aktif pemfiguslu hastaların serum PRL düzeyleri remisyonadaki hastalarla da karşılaştırıldı. Remisyonadaki hastalarda ortalama serum PRL düzeyleri erkeklerde 6.80 ± 3.57 ng/mL iken, kadınlarda 7.04 ± 2.94 ng/mL bulundu.

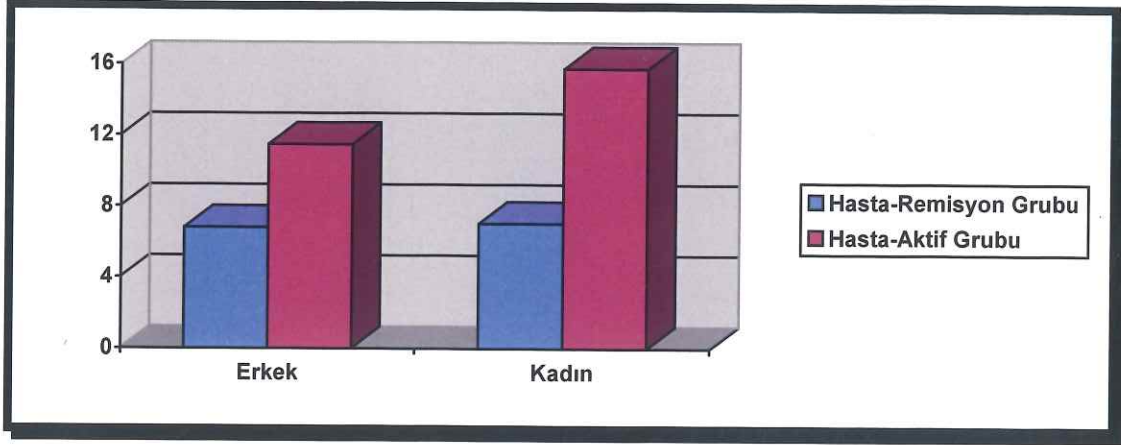
Aktif hasta ve remisyon grubundaki ortalama serum PRL düzeyleri Tablo V'te gösterilmiştir.

Tablo V: Aktif hasta ve remisyon grubundaki hastalarda ortalama serum PRL düzeyleri.

Prolaktin (ng/mL)	REMİSYON		AKTİF		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Erkek	6,80	3,57	11,49	6,44	0,090
Kadın	7,04	2,94	15,76	11,78	0,007

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda aktif hasta grubu ile remisyon grubunda bulunan erkek olgular arasında serum PRL düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Buna karşılık aktif durumdaki kadın hastaların ortalama serum PRL düzeyleri, remisyon grubundaki kadın hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$).

Aktif hasta grubu ve remisyon grubundaki ortalama serum PRL düzeyleri Grafik 7'de gösterilmiştir.



Grafik 7: Aktif hasta ve remisyon grubundaki serum PRL düzeyleri (erkek hastalar için $p>0.05$ ve kadın hastalar için $p<0.01$).

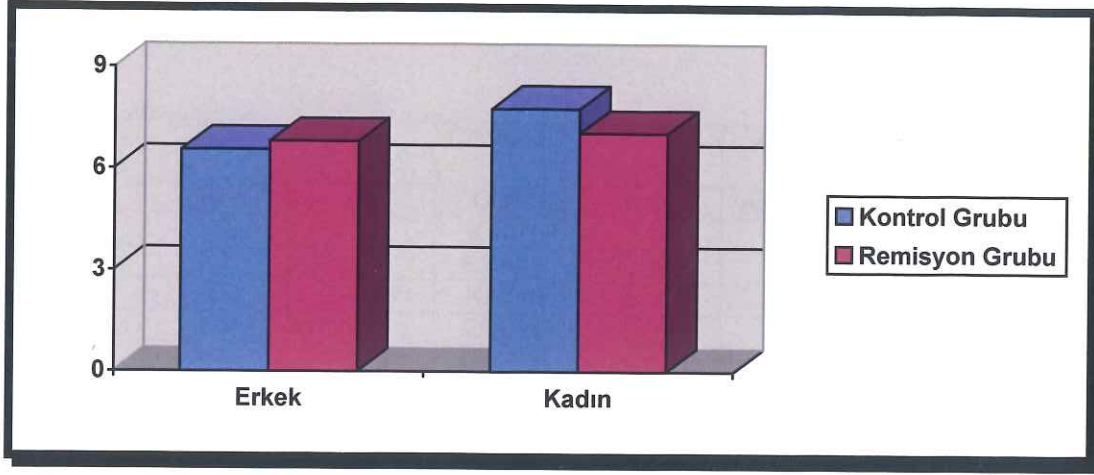
Remisyonadaki pemfiguslu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem erkek hem de kadınlar arasında ortalama serum PRL düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

Remisyon ve kontrol grubuna ait ortalama serum PRL düzeyleri ile ilgili bilgiler Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI: Remisyon ve kontrol grubunda ortalama serum PRL düzeyleri

Prolaktin	KONTROL GRUBU		REMİSYON		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Erkek	6,55	1,84	6,80	3,57	0,964
Kadın	7,77	2,66	7,04	2,94	0,402

Remisyon ve kontrol grubuna ait veriler Grafik 7'de karşılaştırılmıştır.



Grafik 7: Remisyon ve kontrol grubunda ortalama serum PRL düzeylerinin karşılaştırılması.

Çalışmaya alınan hasta grubuna ait yaş, cinsiyet, hastalık tipi ve hastalık durumu (aktif, remisyon) hakkındaki bilgiler ve kontrol grubuna ait yaş ve cinsiyet verileri Tablo VII ve Tablo VIII’de özetlenmiştir.

Tablo VI: Hasta grubuna ait yaş, cinsiyet, klinik özellikler ve hastalık durumu ile ilgili veriler

SIRA	ADI	YAŞ	CİNSİYET	SPRL (ng/mL)	KLİNİK TİP	AKTİVİTE
1	GA	59	KADIN	8.28	paraneop	AKTİF
2	KA	57	KADIN	4.16	PV	AKTİF
3	NT	57	ERKEK	3.28	PF	remisyon
4	NB	66	KADIN	6.12	PV	AKTİF
5	OY	71	ERKEK	6.93	PV	remisyon
6	ARA	54	ERKEK	4.89	PV	AKTİF
7	HA	70	ERKEK	7.28	PV	AKTİF
8	GE	45	KADIN	7.94	PV	AKTİF
9	AB	51	ERKEK	10.2	PV	AKTİF
10	YB	63	ERKEK	27.9	PV	AKTİF
11	AÖ	56	ERKEK	11.9	PV	AKTİF
12	SÜ	50	KADIN	8.4	PV	AKTİF
13	HÇ	69	KADIN	15.4	PV	AKTİF
14	OT	54	ERKEK	9.10	PV	remisyon
15	ZT	37	KADIN	16.8	PV	AKTİF
16	FT	52	KADIN	4.70	PV	remisyon
17	BU	52	KADIN	26.94	PV	AKTİF
18	CU	69	KADIN	5.11	PV	AKTİF
19	HV	45	ERKEK	13.1	PF	AKTİF
20	NA	48	ERKEK	10.6	PS	AKTİF
21	HD	66	ERKEK	3.31	PV	remisyon
22	GÜ	74	KADIN	2.92	PV	remisyon
23	SÇ	35	KADIN	9.09	paraneop	remisyon
24	MA	58	KADIN	7.45	PV	remisyon
25	HÖ	60	KADIN	9.01	PV	AKTİF
26	ZŞ	44	KADIN	12.7	PV	remisyon
27	AE	63	KADIN	6.14	PV	AKTİF
28	RA	61	KADIN	7.51	PV	remisyon
29	GD	37	KADIN	31.7	PV	AKTİF
30	AA	34	KADIN	16	PV	AKTİF
31	AA	68	KADIN	7.89	PV	AKTİF
32	HY	55	KADIN	17.9	PV	AKTİF
33	YB	35	KADIN	20.4	PH	AKTİF
34	ME	46	ERKEK	15.9	PV	AKTİF
35	ŞÇ	52	KADIN	4.28	PV	remisyon
36	ZY	42	KADIN	15.5	PV	AKTİF
37	DG	62	KADIN	6.32	PV	remisyon
38	SE	38	KADIN	8.40	PV	remisyon
39	HG	47	KADIN	15.6	PH	AKTİF
40	ZU	43	ERKEK	12.2	PV	AKTİF
41	GM	58	KADIN	57.5	PS	AKTİF
42	DE	45	KADIN	20.5	PV	AKTİF
43	HK	38	KADIN	12.3	PV	AKTİF
44	AlK	63	ERKEK	4.79	IgA pem	AKTİF
45	RÖ	38	KADIN	9.04	PV	AKTİF
46	SK	40	ERKEK	11.4	PV	remisyon
47	HK	69	KADIN	9.48	PV	AKTİF
48	MT	60	ERKEK	7.69	PV	AKTİF
49	ŞG	53	KADIN	30.3	PV	AKTİF

Tablo VII: Kontrol grubuna ait yaş ve cinsiyetle ilgili veriler

SIRA	ADI	YAŞ	CİNSİYET	sPRL
1	GE	37	KADIN	9.16
2	EY	38	KADIN	10.3
3	GA	60	KADIN	4.33
4	SH	58	KADIN	5.61
5	ŞU	52	KADIN	5.35
6	HD	44	KADIN	6.27
7	EY	44	KADIN	8.83
8	MK	42	KADIN	7.16
9	MK	39	KADIN	13.8
10	BK	47	KADIN	6.77
11	EIT	45	KADIN	10.4
12	NO	44	KADIN	6.51
13	NG	54	KADIN	8.72
14	FP	61	KADIN	6.47
15	MY	66	KADIN	9.92
16	MY	74	KADIN	3.64
17	AA	21	KADIN	12.6
18	KG	47	KADIN	7.77
19	AE	42	KADIN	7.86
20	AZE	57	KADIN	4.91
21	NE	49	KADIN	11.5
22	HA	46	ERKEK	8.84
23	RT	62	ERKEK	5.76
24	ŞK	63	ERKEK	4.03
25	AG	59	ERKEK	8.89
26	KA	68	ERKEK	7.43
27	İH	51	ERKEK	9.11
28	HÖ	57	ERKEK	7.48
29	HD	55	ERKEK	3.70
30	AA	70	ERKEK	7.46
31	AG	52	ERKEK	4.67
32	AH	38	ERKEK	7.77
33	ST	58	KADIN	8.8
34	SK	42	KADIN	7.21
35	HK	51	KADIN	7.73
36	AÖ	56	ERKEK	6.08
37	RY	41	ERKEK	5.70
38	MG	54	ERKEK	4.80
39	RA	36	KADIN	10
40	ŞS	60	KADIN	3.5
41	EC	55	KADIN	2.5
42	FM	38	KADIN	8.6
43	AS	39	KADIN	9.10
44	FH	42	KADIN	7.9

TARTIŞMA ve SONUÇ

Pemfigus, keratinositler arasındaki adezyon kaybı ile karakterize intraepidermal büllöz bir hastalıktır. Pemfigusun otoimmün bir hastalık olduğu, Beutner ve Jordan tarafından 1964 yılında immunfloresan yöntemlerle hasta serumlarında epidermisin interselüler ara maddesine karşı dolanan antikorların gösterilmesiyle anlaşılmıştır (21).

Pemfigusun etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte hastalığın meydana gelmesinde genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu ileri sürülmüştür (12). Yapılan çalışmalarda pemfiguslu hasta serumlarında bulunan otoantikorların hastalığın patogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir. Dolaşan otoantikorların hastalık aktivitesi ile doğrudan korelasyon göstermesi, PV'li annelerden doğan neonatal dönemdeki bebeklerde otoantikorların transplasental yolla geçerek PV'ye neden olması ve hasta serumlarında bulunan IgG'nin farelere pasif transferi sonucunda akantolize neden olması ile otoantikorların patojenik olduğu ortaya konulmuştur. Antidesmoglein (AntiDsg) antikorlarının pemfigus lezyonlarına neden olduğu kesin olmasına rağmen bu otoantikorların üretimine yol açan immun disfonksiyon tam olarak anlaşılamamıştır (37).

Pemfigusta humoral immun sistem tarafından üretilen antikorlar patojenik olmalarına rağmen interselüler IgG otoantikor birikiminin lezyonlu deriyle sınırlı olmaması, bül oluşumunda antikor birikiminin yanı sıra diğer mekanizmaların da önemli olduğunu düşündürmektedir (38). Protein antijenlere karşı antikor yanıtının T-hücrelerine bağımlı olması ve T hücrelerinin immun sistemin düzenlenmesi görevinde önemli olmaları nedeniyle son zamanlarda hastalığın patogenezinde B hücrelerinden ziyade T hücrelerinin rolü üzerinde durulmuştur (37). Yapılan çalışmalarda otoreaktif T hücrelerinin Dsg 3'ün ekstraselüler bölümlerini tanıdıktan sonra IFN- γ gibi Th1sitokinleri ve

IL-4, IL-6 ve IL-10 gibi Th2 sitokinleri salgıladıkları ve periferik lenfositlerin in vitro Dsg3 ile uyarılmasından sonra B hücreleri tarafından anti-Dsg3 otoantikörleri ürettikleri gösterilmiştir (39,40).

Prolaktin (PRL), fizyolojik ve otoimmün hastalıklar gibi patolojik durumlarda humoral ve hücrel immün yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynayan polipeptid yapıda bir hormondur (32). İnsanlarda timus hücreleri, periferik lenfositler, mononükleer hücreler ve B hücreleri tarafından salgılandığı gösterilmiştir (41). İmmunolojik etkilerini B lenfositleri tarafından üretilen antikor üretimini artırarak, T lenfositleri, naturel killer (NK) hücreler, makrofajlar, nötrofiller ve antijen sunucu dendritik hücreleri stimule ederek gösterdiği ve bu işlevleri PRL reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiği saptanmıştır (29,41). PRL'nin ayrıca T lenfositler ve NK hücrelerinden B hücre proliferasyonu ve diferansiasyonuna neden olan IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 gibi çeşitli sitokinlerin sentez ve salınımını arttırdığı gösterilmiştir (5,33,42).

PRL'nin B hücre immün yanıtı üzerindeki etkileri in vitro olarak B hücre aktivasyonu ve diferansiasyonuna neden olması, in vivo ise antikor salınımına yol açması ile gösterilmiştir. Bunun dışında hayvanlarda ve hiperprolaktinemili hastalarda yapılan çalışmalarda PRL'nin otoantikörlerin varlığını etkileyebileceği de ileri sürülmüştür (42).

PRL'nin immün sistem üzerinde pek çok etkiye sahip olduğunun anlaşılması, araştırmacıları bu hormonun immün hastalıkların patogenezindeki rolünü araştırmaya yönlendirmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda SLE gibi kollajen doku hastalıkları, multipl skleroz, transplant rejeksiyonu gibi otoimmün hastalıklarda serum PRL düzeyleri yüksek bulunmuştur (34).

Barzegari ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum PRL düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda ortalama serum PRL düzeyleri, kontrol grubundan yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada hiperprolaktinemi prevalansı % 16 olup ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (36). Bizim çalışmamızda ise hasta grubundaki ortalama serum PRL düzeyleri hem kadın hem de erkeklerde (kadınlarda 13.39 ng/mL, erkeklerde 10.3 ng/mL) kontrol grubundan (kadınlarda 7.77 ng/mL, erkeklerde 6.55 ng/mL) yüksek bulundu. Kadın hastalarla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken erkek hastalar ile kontrol grubu PRL düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalarımızdaki hiperprolaktinemi prevalansı da kontrol grubundan yüksek (%10.2'ye karşılık % 0) olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılık sınırındaydı ($p=0.058$).

PRL'nin otoimmün bir hastalık olan SLE patogenezindeki rolü ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (34). Bu çalışmalarda SLE'li hastalarda hiperprolaktinemi prevalansının daha yüksek olduğu, serum PRL düzeylerinin otoimmün hastalığı olmayan kontrollerden daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Bazı otörler PRL yüksekliği ile hastalık aktivitesi ve antikor titresinin korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (5,34). SLE'de yapılan diğer bir çalışmada ise PRL'nin lenfositler tarafından immunglobulin ve anti-ds DNA sentezini indüklediği gösterilmiştir (42). SLE'nin kadınlarda daha sık görüldüğü dikkate alınarak erkeklerde yapılan bir araştırmada da serum PRL düzeyleri kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (43).

Pemfigus ile SLE'nin etyopatogenezi göz önüne alındığında bu iki hastalığın ortak olan bazı özelliklere sahip olduğu göze çarpar. Her iki hastalık da otoimmün özelliktedir ve patogenezinde otoantikor sentezi söz konusudur. Ayrıca pemfigusun klinik bir varyantı olan pemfigus eritematozusda erken lezyonlar klinik olarak SLE'ye benzer ve hastaların % 30'unda antinükleer

antikor (ANA) pozitifliği izlenir (23). SLE'nin ortaya çıkmasında pemfigusa benzer şekilde kalıtsal faktörlerle birlikte UV maruziyeti, viral infeksiyonlar ve ilaçlar gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır. SLE ile pemfigus eritematozus, dermatitis herpetiformis ve büllöz pemfigoid gibi büllöz hastalıklar arasında ilişki olabileceğine dair anekdotlar da mevcuttur (44). Bunların dışında SLE'de de pemfigusda olduğu gibi Th2 sitokinleri hastalığın ortaya çıkmasında kritik rol oynamaktadır (33,37,39,40). Bu nedenle bu iki hastalığın patofizyolojik açıdan da ortak bazı yönleri söz konusu olabilir.

Bizim çalışmamızda, aktif pemfiguslu kadın hastalarımızda ortalama serum PRL düzeyleri (15.76 ng/mL) remisyondaki ve kontrol grubundaki kadın hastalardan (7.04 ve 7.77 ng/mL) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aktif hasta grubundaki erkeklerin ortalama serum PRL düzeyleri (11.49 ng/mL) ise hem remisyon (6.80 ng/mL) hem de kontrol grubuna (6.55 ng/mL) göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark, kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı remisyon grubuyla ise anlamsız bulunmuştur. Aktif pemfigus ile remisyondaki erkek hastalar ve genel hasta grubu ile kontrol grubundaki erkek hastalar arasında izlenen PRL düzeylerindeki farklılığın kadın hastalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı olmaması PRL'nin kadın hastalarda pemfigus patogenezinde erkeklere göre daha önemli olabileceğini düşündürülebilir. Çalışmamızın sonuçları SLE'li hastalarda yapılan araştırmaların sonuçlarına benzer şekilde PRL'nin sadece hastalığın patogenezinde rolü olmadığını, aynı zamanda PRL düzeyi ve hastalık aktivitesi arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir.

Remisyon ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada ise serum PRL düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuç, remisyona giren hastalarda serum PRL düzeylerinin normal kişilerdeki değerlere yakın olabileceği düşüncemizi destekler nitelikteydi.

Pemfigus tedavisinde adjuvan olarak kullanılan siklosporin A, T lenfosit aracılı immun yanıtları selektif olarak inhibe eder. Siklosporin A'nın pemfigusta hangi mekanizma ile etki gösterdiği açık değildir (25). Ancak bu ilacın, T lenfositler üzerinde bulunan PRL reseptörlerine bağlandığı ve immunsupresif etkisini PRL ile yer değiştirerek gösterebileceği ileri sürülmüştür (45,46). Siklosporin A'nın pemfigustaki immunsupresif etkisini, PRL'nin immunstimulator etkilerini baskılama sonucu gösterdiği düşünülebilir. Ancak bizim çalışmamızda tedavi altındaki hastalarımızın hiç biri siklosporin tedavisi almıyordu. Bu nedenle hastaların serum PRL düzeylerinde siklosporine bağlı bir azalma olasılığı söz konusu değildi.

PRL ve pemfigus arasında olası bir ilişkiyi düşündürebilecek başka bir ipucu ise PRL ve HLA antijeni (Human Leukocyte Antigen) genlerinin altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde lokalize olmasıdır (5). Yapılan pek çok çalışmada HLA-A13, HLA-A10, HLA-A26, HLA-BW28 ve HLA-DR4'ün pemfigus ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Bu iki genin aynı kromozom üzerinde yer alması ve pemfigusda bazı HLA antijenlerinin sık görülmesi, bu hastalıkla PRL arasında da bir bağlantı olduğunu düşündürebilir.

Çalışmamız, immunmodulator bir hormon olan PRL ve pemfigus arasında bir ilişki olabileceğini ve serum PRL düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda öncü sayılabilecek çalışmamızın pemfigus alt tipleri ve antikor titreleri de incelenerek daha büyük hasta gruplarında yapılması, PRL'nin pemfigus ve diğer otoimmun hastalıkların patogeneziindeki rolünü aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

ÖZET

Pemfigus, etyopatogenezi tam olarak aydınlanmamış otoimmün büllöz bir hastalıktır.

Bu çalışmada pemfigus hastalarında serum PRL düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışmaya Eylül 1997 - Şubat 2004 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dermatoloji Kliniği Büllü Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran klinik, histopatolojik ve immunfloresan bulgular ile pemfigus tanısı konulan 49 hasta alındı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından benzer 44 kişi seçildi.

Hiperprolaktinemi, pemfigus grubunda 5 hastada (% 10.2) izlenirken kontrol grubundaki hastaların hiç birinde (% 0) saptanmadı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan bir farklılık olmamakla birlikte p değeri anlamlılık sınırındaydı ($p=0.058$). Erkeklerde ortalama PRL düzeyleri pemfiguslu grupta 10.03 ± 6.01 ng/mL, kontrol grubunda 6.55 ± 1.84 ng/mL olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Kadın hastalarda ise ortalama PRL düzeyleri pemfiguslu grupta 13.39 ± 10.84 ng/mL, kontrol grubunda 7.77 ± 2.66 ng/mL olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede kadın grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Pemfiguslu hastalar klinik ve immunfloresan bulgulara göre aktif ve remisyonda olmak üzere iki gruba ayrıldı. Aktif pemfiguslu grupta ortalama PRL düzeyleri erkeklerde 11.49 ± 6.44 ng/mL iken kadınlarda 15.76 ± 11.78 ng/mL idi. Remisyondaki hasta grubunda ise ortalama PRL düzeyleri erkeklerde 6.80 ± 3.57 ng/mL, kadınlarda 7.04 ± 2.94 ng/mL olarak saptandı. Aktif hasta grubu PRL düzeyleri, kadın ve erkeklerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

anlamalı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$ ve $p<0.05$). Aktif pemfiguslu hastaların serum PRL düzeylerinin, remisyonadaki hastalara göre erkeklerde yüksek, kadınlarda ise istatistiksel olarak anlamalı derecede yüksek olduğu görüldü. Remisyonadaki hastalarla kontrol grubu serum PRL düzeyleri arasında anlamalı bir farklılık izlenmedi.

Sonuç olarak çalışmamız PRL'nin diğeri otoimmün hastalıklar gibi pemfigus patogeneğinde de önemli bir rolü olabileceğini ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Ohyama M, Amagai M, Hashimoto T, Nousari H. C, Anhalt G, Nishikawa T: Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 593-8.
2. Bickle KM, Roark T. R, Hsu S: Autoimmune Bullous Dermatoses: A Review. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1861-70.
3. Hertl M: Humoral and Cellular Autoimmunity in Autoimmune Bullous Skin Disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122: 91-100.
4. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V: Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2000; 39: 104-8.
5. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR: Prolactin and Autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002 Dec; 1 (6): 360-4.
6. Korman NJ: Pemphigus. *Dermatol Clin.* 1990 Oct;8(4):689-700.
7. Becjer BA, Gaspari AA: Pemphigus Vulgaris and Vegetans. *Dermatol Clin* 1993; 11: 429-51.
8. Nishikawa T, Hashimoto T, Shimizu H, Ebihara T, Amagai M: Pemphigus: From Immunofluorescence to Molecular Biology. *J Dermatol Sci* 1996;12:1-9.
9. Birol A, Anadolu R, Tutkak H, Gürgey E:HLA-Class I and Class II Antigens in Turkish Patients with Pemphigus. *Int J Dermatol* 2002; 41: 79-83.
10. Thivolet J: Pemphigus: Past, Present and Future. *Dermatology* 1994; 189 (suppl): 26-29.
11. Jablonska S, Chorzelski TP, Beutner EH, Chorzelska J:Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 1975;14(5):353-9.
12. Martel P, Joly P: Autoimmun Diseases of Keratinocyte's Adhesion Molecules. *Clin Dermatol* 2001; 19: 662-674.
13. Revenga-Aranz F, Martinez-Lasso J: Pemphigus Vulgaris in Two MHC-Haploidentical Brothers. *Dermatology* 1996; 193: 71-72.

14. Nally FF. Pemphigus vulgaris - report of six cases including a good response with oestrogen therapy. *Ir J Med Sci* 1971;140:353-357.
15. Yin WY, Richardson Z, Kratchurl FJ, et al. Expression of estrogen receptors in desquamative gingivitis. *J Periodontol* 2000;7:482-487.
16. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998;16:393-397.
17. Goldberg I, Kashman Y, Brenner S. The induction of pemphigus by phenol drugs. *Int J Dermatol* 1999;38:888-892.
18. Ruocco V, De Angelis E, Lombardi ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol* 1993; 11:507-513.
19. Thivolet J, Jablonska S: Bullous Disorders: From Histology to Molecular Biology. *Clin Dermatol*. 2001; 19: 538-543.
20. Korman NJ: New Immunomodulating Drugs in Autoimmune Blistering Diseases. *Dermatol Clinic* 2001; 19 (4): 637-648.
21. Singer KH: Pathogenesis of Autoimmunity in Pemphigus. *Ann Rev Immunol* 1985; 3: 87-108.
22. Kimyai-Asadi, Jih MH: Paraneoplastic Pemphigus. *Int J Dermatol* 2001; 40: 367-372.
23. Odom BO, James W, Berger T: Chronic Blistering Dermatoses. *Andrew's Diseases of the Skin*. 9.baskı. Philadelphia, Saunders Company, 2000; 574-605.
24. Scott JE, Ahmed AR: The Blistering Diseases. *Med Clin North Am*. 1998 Nov;82(6):1239-83.
25. Bystryn C, Steinman NM: The Adjuvant Therapy of Pemphigus. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203-212.
26. Memişoğlu HR, Uzun S. İmmünübüllöz Dermatozlarda Tedavi. XV. Lütüfî Tat Simpozyumu, Ankara-Türkiye, Ekim 1997.
27. Noursari HC et al: Mycophenolate mofetil in autoimmune and İnflammatory Skin Disorder. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 265-268.

28. Stanley JR: Therapy of Pemphigus Vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 76-78.
29. Yu-Lee LY: Prolactin Modulation of Immune and Inflammatory Responses. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 435-455.
30. Ganong WF: Physiology of Reproduction. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 7th Ed. Pernoll ML Connecticut, Prentice Hall International, 122-141.
31. Dogusan Z, Hooghe R, Verdood P, Hooghe-Peters EL: Cytokine-like Effects of Prolactin in Human Mononuclear and Polymorphonuclear Leukocytes. *J Neuroimmunol* 2001 Nov 1; 120 (1-2): 58-66.
32. Jacobi AM, Rohde W, Volk HD, Dörner T, Burmester GR, Hiepe F: Prolactin enhances the in vitro production of IgG in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus but not from healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 242-247.
33. Matera L, Mori M, Geuna M, Buttiglieri S, Palestro G: Prolactin in Autoimmunity and Antitumor Defence. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 47-55.
34. Pacilio M, Migliaresi S, Meli R, Ambrosone L, Bigliardo B, Di Carlo R: Elevated Bioactive Prolactin Levels in Systemic Lupus Erythematosus-Association with Disease Activity. *J Rheumatol* 2001; 28: 2216-2221.
35. Velkeniers B, Dogusan Z, Naessens F, Hooghe R, Hooghe-Peters EL: Prolactin, growth hormone and immune system in humans. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54: 1102-1108.
36. Barzegari M, Chamse DS, Kiafar: Comparison of Serum Prolactin Levels Between Autoimmune Skin Patients and a Control Group. 20th World Congress of Dermatology, Paris-France, July 1-5 2000.
37. Udey MC, Stanley JR: Pemphigus: Diseases of Antidesmosomal Autoimmunity. *JAMA* 1999; 282: 572-576.
38. Zillikens D, Ambach A, Zentner A, Dummer R, Schussler M, Burg G, Brocker EB: Evidence of Cell-Mediated Immune Mechanisms in the Pathology of Pemphigus. *Br J Dermatol* 1992; 636-643.

39. Eming R, Budinger L, Riechers R, Christensen O, Bohlen H, Kalish R, Hertl M: Frequency Analysis of Autoreactive T-Hlper 1 and T-Helper 2 Cells in Bullous Pemphigoid and Pemphigus Vulgaris by Enzyme-Linked Immunospot Assay.
40. Hertl M, Veldman C: T-Cellular Autoimmunity Against Desmogleins in Pemphigus, an Antibody-Mediated Bullous Disorder of the Skin. *Autoimm Rev* 2003; 278-283.
41. Matera L: Endocrine, Paracrine and Autocrine Actions of Prolactin on Immune Cells. *Life Sci* 1996; 59 (8): 599-614.
42. Gutierrez MA, Molina JF, Jara LJ, Garcia C, Gutierrez-Urena S, Cuellar ML, Ghavari A, Espinoza LR: Prolactin-Induced Immunoglobulin and Autoantibody Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Systemic Lupus Erythematosus and Normal Individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 229-235.
43. Chang DM, Chang CC, Kuo SY, Chu SJ, Chang MI: Hormonal profiles and Immunological Studies of Male Lupus in Taiwan. *Clin Rheumatol*. 1999;18(2):158-62.
44. Sontheimer RD: Lupus Erythematosus. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eds: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1999: 1993-2009.
45. Jara LJ, Lavalle C, Fraga A, Gomez-Sanchez C, Silveira LH, Martinez-Osuna P: Prolactin, Immunoregulation and Autoimmune Diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20 (5): 273-284.
46. Hiestand PC, Mekler P, Nordman R, Grieder A, Permmongkol C: Prolactin as a Modulator of Lymphocyte Responsiveness Provides a Possible Mechanism of Action of Cyclosporine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83 (8): 2599-603.