



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**



**HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DERİ VE**  
**ZÜHREVİ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN VE PEMFİGUS TANISI**  
**KONULUP RİTUKSİMAB TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN**  
**SOSYODEMOGRAFİK, KLİNİK, SEROLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİYE**  
**VERDİKLERİ YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Zeynep Diri Er**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL /2023**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN VE PEMFİGUS TANISI KONULUP RİTUKSİMAB TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN SOSYODEMOGRAFİK, KLİNİK, SEROLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİYE VERDİKLERİ YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Zeynep Diri Er**

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr.Şirin Yaşar**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bana her konuda yardımcı olan, bilgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, hekimliğinin yanında hastalara olan merhameti, işine olan bağlılıkla kendime örnek aldığım, tez danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. Şirin Yaşar'a;

Eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleriyle, SBÜ çatısı altındaki tüm dermatoloji asistanlarının eğitimi için gösterdiği emek ve hassasiyetle bize değer katan, bizim için bir şans olan kıymetli hocam Prof. Dr. İlkin Zindancı'ya;

Klinikteki hasta yaklaşımı, duruşu ile hekimlik adına çok şey öğrendiğim, beraber çalıştığımız zamanları bir şans olarak gördüğüm çok kıymetli hocam Prof. Dr. Sema Aytekin'e;

Dermatocerrahi alanındaki tecrübesiyle, mesleğini icra ederken gösterdiği titizlikle çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fatih Göktay'a;

Araştırmacı kişiliği, bilimsel merakı ile dermatolojiyi bize daha çok sevdiren, enerjisi ve neşesiyle asistanlık sürecimi daha da keyifli hale getiren kıymetli hocam Doç. Dr. Güldehan Atış'a;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli uzmanlarım Dr. Ecem Zeliha Ergün'e, Dr. Ayşegül Sevim Keçici'ye, Dr. Emrah Ergin'e;

Asistanlık sürecimi keyifli hale getiren çok sevdiğim asistan doktor arkadaşlarıma;

Klinikte beraber çalıştığımız hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma;

Her zaman desteklerini hissettiğim, beni bugünlere getiren güzel aileme;

En büyük destekçim, bu yolu beraber yürüdüğümüz, hayatımı her zaman kolaylaştıran canım eşim Mehmet Onur Er'e;

Varlığıyla bana huzur veren, motivasyon ve neşe kaynağım biricik oğlum Kıvanç Efe Er'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. PEMFİGUS.....	2
2.1.1. Pemfigus Tanımı ve Sınıflandırma .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez .....	3
2.1.3.1. Genetik.....	6
2.1.3.3. İlaç Maruziyeti .....	8
2.1.3.4. Diyet.....	9
2.1.4. Klinik .....	9
2.1.4.2. Diğer Pemfigus Tipleri .....	10
2.1.5. Komorbideteler .....	11
2.1.6. Tanı .....	12
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	13
2.2. PEMFİGUSTA TEDAVİ YÖNETİMİ.....	13
2.2.1. Sistemik kortikosteroid tedavisi: .....	14
2.2.2. Azatiyoprin .....	14
2.2.3. Mikofenolat mofetil .....	14
2.2.4. Siklofosamid.....	15
2.2.5. Dapson .....	15
2.2.6. Metotreksat .....	15
2.2.7. Siklosporin .....	15
2.2.8. Rituksimab .....	15
2.2.9. IVIg .....	17
2.2.10. Plazmaferez.....	17
2.2.11. Immunadsorbsiyon.....	17
2.3 PEMFİGUSTA İNFLAMATUVAR PARAMETRELER.....	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1 ETİK KURUL.....	19
3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ.....	19
3.3 HASTA SEÇİMİ.....	19
3.4 İSTATİKSEL ANALİZ.....	20
3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	21
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR.....	47



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 4.1:</b> Hastaların genel özellikleri .....	21
<b>Tablo 4.2:</b> Hastaların rituksimab tedavisi alana kadar hastalık süreleri ve rituksimab öncesi ve sonrası aldıkları ek tedaviler .....	22
<b>Tablo 4.3:</b> Hastaların başvuru anında ve RTX sonrası şikayetleri.....	24
<b>Tablo 4.4.1:</b> Araştırmada değerlendirilen vakaların kontrol aylarına göre anti-dsg değişimleri .....	26
<b>Tablo 4.4.2:</b> İzlemlerde anti dsg1-3 değişimlerinin değerlendirilmesi .....	26
<b>Tablo 4.5.1:</b> Anti desmoglein 1 ve 3 düzeylerinin takiplerde negatifleşme oranları .....	28
<b>Tablo 4.5.2 :</b> Anti desmoglein 1 ve 3 düzeylerinin takiplerde negatifleşme oranları .....	28
<b>Tablo 4.6:</b> Sİİ tedavi öncesi ve tedavisi sonrası 6.ay .....	29
<b>Tablo 4.7:</b> Rituksimab sonrası aktif şikayete göre Sİİ değerlerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 4.8:</b> RTX sonrası hastalarda şikayete göre Sİİ öncesi ve 6.ay düzeyleri karşılaştırması.....	31
<b>Tablo 4.9.1:</b> Takip edilen hastalardan RTX sonrası aktif şikayete göre anti dsg1 ve anti dgs3 negatifleşme oranları.....	32
<b>Tablo 4.9.2:</b> Takip edilen hastalardan RTX sonrası aktif şikayete göre anti dsg 1 ve anti dgs 3 negatifleşme oranları.....	32
<b>Tablo 4.10.1:</b> Rtx sonrası aktif şikayete göre anti dsg 1-3 negatifleşme oranları.....	33
<b>Tablo 4.10.2:</b> Rtx sonrası aktif şikayete göre anti dsg 1-3 negatifleşme oranları.....	34
<b>Tablo 4.11:</b> Rtx sonrası aktif şikayete göre adjuvan alma oranları.....	34

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1: Rituksimab tedavisi öncesi aldığı tedavileri gösteren kutu grafik .....	23
Şekil 4.2: Rituksimab tedavisi sonrası aldığı tedavileri gösteren kutu grafik .....	24
Şekil 4.3: Başvuru anı ve tedavi sonrası aktif şikayeti gösteren kutu grafik.....	25
Şekil 4.4: İzlemlerde anti desmoglein 1 düzeylerinin değişimini gösteren kutu grafik .....	27
Şekil 4.5: İzlemlerde anti desmoglein 3 düzeylerinin değişimini gösteren kutu grafik .....	27
Şekil 4.6: Anti dsğ 1-3 negatifleşme oranlarını gösteren kutu grafik .....	29
Şekil 4.7: Sİİ rtx öncesi ve sonrası ortalamalarını gösteren kutu çizgi grafiği .....	30

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**Anti Dsg 1:** desmoglein1 antikoru

**Anti Dsg 3:** desmoglein3 antikoru

**DIF:** Direkt immunofloresan

**IIF:**İndirekt immunofloresan

**Ig:** Immunglobülin

**IL:** İnterlökin

**IVIg:** İntravenöz immunglobulin

**KS:** Kortikosteroid

**Mfa:** Mikofenolik asit

**Mmf:** Mikofenolat mofetil

**Mtx:** Metotreksat

**Min:** Minimum

**Max:** Maximum

**PV:** Pemfigus Vulgaris

**PF:** Pemfigus Foliaceus

**PNP:** Paraneoplastik pemfigus

**Rtx:** Rituksimab

**SD:** Standart Deviasyon

**Sİİ:** Sistemik immun inflamatuvar indeks

## ÖZET

**Amaç:** Pemfigus, keratinositlerde adezyon kaybının görüldüğü, ölümlü sonuçlanabilen, deri ve mukozaların kronik, otoimmün bir hastalığıdır. Patogenezinde epidermal adezyon molekülleri desmoglein 1 ve/veya desmoglein 3'e karşı gelişen otoantikor cevabı rol oynamaktadır. Pemfigus eğer tedavi edilmezse kendiliğinden iyileşme eğilimi gözlenmez. Tedavide amaç remisyonu sağlamak ve sürdürmektir. Tedavinin temelini ise tek başına ya da adjuvan immünoşüpresiflerle beraber sistemik kortikosteroid tedavisi oluşturur. Günümüzde bu hastalıktan ölümün başlıca nedeni hastalığın etkilerinden ziyade başta kortikosteroidler olmak üzere kullanılan immünoşüpresif tedavilerin yan etkileridir. Bu sebeple son yıllarda kortikosteroid yan etkilerini sınırlayan, etkili adjuvan tedavilerin geliştirilmesi, tedavi araştırmalarının da başlıca konusunu oluşturmaktadır. Ritüksimab, seçici olarak olgun B ve pre-B lenfositleri hedefleyen, fare Fab ve insan Fc kısmını içeren, şimerik yapıda olan monoklonal IgG1 antiCD20 antikorudur. Son yıllarda dirençli pemfigusun tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada dirençli ve yüksek kortikosteroid dozlarına bağımlı olan yani relapslara yol açmadan tedavisiz veya minimal tedavi ile remisyonun sağlanamadığı pemfigus hastalarında ritüksimabın etkinliğini ve güvenilirliğini retrospektif bir analizle ortaya koymak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2010-Kasım 2022 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji kliniğine başvuran, standart tedavilere yanıt vermeyen ya da yüksek kortikosteroid dozları relaps olmadan minimal dozlara indirilemeyen ve endikasyon dahilinde ritüksimab tedavisi almayı kabul edip yazılı onam veren pemfigus vulgaris hastaları dahil edildi. Çalışmada toplamda 35 hasta yer aldı. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Pemfigus tanısı konulup ritüksimab alan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, daha önceden kullandıkları ilaçlar, ritüksimab tedavisi alırken tedaviye verdikleri klinik yanıt, desmoglein 1-3 düzeyi ve sistemik inflamatuvar indeksindeki değişimler (tedavi öncesi ve sonrası) analiz edilerek karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 50,2±13,8 idi. Erkek/kadın oranı 1.26/1 idi. 34 hastanın araştırıldığı çalışmamızda ritüksimab tedavisinden sonraki 1 yıllık takipte hastaların %50'sinde (n=17) tam remisyon görüldü. Monoterapi ile remisyonda olan hasta sayısı 6 (%17) idi. 28 hasta (%82) düşük doz KS ya da başka bir adjuvan tedaviye ihtiyaç

duymuştu. Tedavi ncesi ve sonrası anti dsg 1-3 düzeyleri negatifleşme olarak değerlendirildiğinde her iki antikor düzeyi için negatifleşme istatistiksel olarak anlamlıydı (anti dsg 1 için  $p=0,013$ ; anti dsg 3 için  $p=0,006$ ). Ancak tedavi sonrası remisyon olan ve olmayan hastaların anti dgs 1-3 düzeyleri kıyaslandığıında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Tedavi sonrası mukozal lezyonların tutulum oranı %47,1 iken, kutanöz tutulum oranı %8,8 olduğu için, kutanöz lezyonların, mukozal lezyonlara göre tedaviye daha iyi yanıt verdiği, mukozal lezyonların daha dirençli olduğu gözlendi. SII (sistemik inflamatuvar index) düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası, tedavi sonrası ise şikayeti olan grup olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi (sırasıyla  $p= 0,416$ ,  $p=0,249$ )

**Sonuç:** Rituksimab pemfigus vulgaris tedavisinde etkili ve güvenilir bir seçenektir. Ancak tedaviden sonra hastalarda düşük doz da olsa idame tedavi gerekmektedir. Anti dsg 1-3 düzeyleri tedavi takibinde önemlidir ancak klinikle her zaman korele olmayabileceği, nksleri takip etmede yetersiz kalabileceği akılda bulundurulmalıdır. Rituksimab tedavisinin SII düzeyinde düşmeye neden olmadığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** etkinlik, pemfigus vulgaris, rituksimab

## ABSTRACT

### RETROSPECTIVE EVALUATION OF DEMOGRAPHIC, CLINICAL CHARACTERISTICS AND RESPONSE TO TREATMENT WITH LABORATORY AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH PEMPHIGUS AND RECEIVING RITUXIMAB TREATMENT

**Aim:** Pemphigus is a chronic, autoimmune disease of the skin and mucous membranes with loss of adhesion in keratinocytes, which can result in death. Autoantibody response to epidermal adhesion molecules desmoglein (Dsg) 1 and/or Dsg 3 plays a role in its pathogenesis. If pemphigus is not treated, it does not tend to heal spontaneously. The aim of treatment is to achieve and maintain remission. The basis of treatment is systemic corticosteroid therapy alone or in combination with adjuvant immunosuppressives. Today, the main cause of death from this disease is the side effects of immunosuppressive treatments, especially corticosteroids, rather than the effects of the disease. For this reason, the development of effective adjuvant therapies that limit the side effects of corticosteroids has been the main subject of treatment research in recent years. Rituximab is a chimeric monoclonal IgG1 antiCD20 antibody containing mouse Fab and human Fc fragments, selectively targeting mature B and pre-B lymphocytes. It has been used in the treatment of resistant pemphigus in recent years. In this study, it was aimed to demonstrate the efficacy and safety of rituximab in pemphigus patients who are resistant and dependent on high corticosteroid doses, that is, remission cannot be achieved with no treatment or minimal treatment without causing relapses, with a retrospective analysis.

**Materials and Methods:** Pemphigus vulgaris patients who applied to Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Dermatology Clinic between January 2010 and November 2022, who did not respond to standard treatments or whose high corticosteroid doses could not be reduced to minimal doses without relapse, and who agreed to receive

rituximab treatment within the indications and gave written consent were included in the study. A total of 35 patients were included in the study. The study was done retrospectively. All patients diagnosed with pemphigus and receiving rituximab were included in the study. The demographic characteristics of the patients, the drugs they used before, the clinical response to the treatment while receiving rituximab treatment, the desmoglein 1-3 level and the changes in the systemic inflammatory index (before and after the treatment) were analyzed and compared.

**Results:** The mean age of the patients was  $50.2 \pm 13.8$  years. The male/female ratio was 1.26/1. In our study, in which 34 patients were investigated, complete remission was observed in 50% (n=17) of the patients after rituximab treatment. The number of patients in remission with monotherapy was 6 (17%). 28 patients (82%) required low-dose CS or other adjuvant therapy. Anti dsg 1-3 levels were significantly decreased after treatment (anti dsg 1  $p=0,013$ ; anti dsg 3  $p=0,006$ ). However, when the anti dgs 1-3 levels of the patients with and without remission were compared after the treatment, no statistically significant difference was observed. It was observed that cutaneous lesions responded better to treatment and mucosal lesions were more resistant than cutaneous lesions, since the rate of involvement of mucosal lesions was 47.1% after treatment, while the rate of cutaneous involvement was 8.8%. When SII (systemic inflammatory index) levels were compared before and after treatment, no significant difference was observed (respectively  $p=0,416$ ;  $p=0,249$ )

**Conclusion:** Rituximab is an effective and safe option for the treatment of pemphigus vulgaris. However, after treatment, patients require maintenance therapy, albeit at a low dose. Anti dsg 1-3 levels are important in the follow-up of treatment, but it should be kept in mind that they may not always be correlated with the clinic and may be insufficient to follow up on recurrences. It was observed that rituximab treatment did not cause a decrease in SII levels.

**Key Words:** efficacy, pemphigus vulgaris, rituximab

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pemfigus, mukoza ve deride intraepitelyal büllerin oluşumuyla sonuçlanan akantoliz (keratinositlerde adezyon kaybı) ile karakterize, yaşamı tehdit eden otoimmün kronik büllöz hastalıklar grubudur (1). Akantoliz süreci, dolaşımdaki immünoglobulin G (IgG) otoantikörlerinin hücreler arası adezyon moleküllerine bağlanmasıyla indüklenir (1-3). Bu otoantikör düzeyleri hastaların serum örneklerinde serolojik yöntemlerle ölçülebilmektedir. Serum otoantikör seviyelerinin (anti dsG1-anti dsG3) hastalık kliniğiyle ilişkisini inceleyen çalışmalarda klinik ve serolojik bir korelasyon olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Pemfigus tedavi edilmezse kendiliğinden iyileşmesi beklenmez. Aksine ilerleyici bir seyir göstererek deride veya mukozada gelişen ve giderek genişleyen lezyonlara bağlı ölümlerle sonuçlanabilir. Sistemik steroidlerin tedavide kullanılmaya başlanmasıyla pemfigus mortalitesi büyük oranda azalmıştır. Ancak sağlıklı popülasyona kıyasla hala 3-4 kat daha fazla olan mortalitenin ana nedeni genel olarak tedavi bağlı yan etkilerdir. Pemfigus tedavisinde çok az sayıda randomize kontrollü çalışma olması nedeniyle tedavi seçenekleri üzerinde literatürde bir fikir birliği mevcut değildir. Özellikle son yıllarda birçok vaka serisi ile başarılı sonuçları bildirilen intravenöz immün globulin (IVIg) ve rituksimab tedavileri klinisyenler tarafından tercih edilmeye ve klinik rehberlere girmeye başlamıştır. Ancak bu tedavilerin kısa ve uzun dönem etkinlik ve güvenlikleriyle ilgili gerçek yaşam verileri, hastalığın nadir görülmesi nedeniyle literatürde kısıtlı sayıda çalışmada bildirilebilmiştir.

Bu çalışmada hastanemiz otoimmün büllöz hastalıklar polikliniğinde takipli dirençli ve yüksek kortikosteroid dozlarına bağımlı yani relaplara yol açmadan tedavisiz veya minimal tedavili remisyonun sağlanamadığı pemfigus hastalarında rituksimabın adjuvan olarak etkinliğini ve güvenilirliğini retrospektif bir analizle ortaya koymak, ayrıca yeni bir inflamatuvar belirteç olan sistemik inflamatuvar indeks(Sİİ) düzeylerini pemfigus vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PEMFIGUS

#### 2.1.1. Pemfigus Tanımı ve Sınıflandırma

Pemfigus, mukoza ve deride intraepitelyal büllerin oluşumuyla sonuçlanan akantoliz (keratinositlerin adezyon kaybı) ile karakterize, yaşamı tehdit eden kronik otoimmün büllöz hastalıktır (1). Akantoliz süreci, dolaşımdaki immünoglobulin G (IgG) otoantikörlerinin hücreler arası adezyon moleküllerine bağlanmasıyla indüklenir (1-3). Pemfiguslu hastaların cildinde gevşek büller ve/veya mukozal erozyonlar, püstüller gelişir. Pemfigus grubu hastalıklar Pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, immünoglobulin A (IgA) pemfigusu ve paraneoplastik pemfigusu olarak dört ana gruba ayrılır. Bu pemfigus tipleri, klinik özellikleri, hastalık ilişkili otoantijenleri ve laboratuvar bulgularına göre birbirinden ayrt edilir (4,5). Pemfigus terimi, Yunanca kabarcık anlamına gelen pemphix kelimesinden türemiştir.

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Pemfigusun en sık görülen formu olan Pemfigus vulgaris yılda 100.000 kişide 0,1 ile 0,5 arasındaki değişen insidanslarda rapor edilmiştir; ancak, belirli popülasyonlarda daha yüksek oranlarda görülebilmektedir (7). Yahudi kökenli bireyler (özellikle Aşkenazi Yahudileri), Güneydoğu Avrupa, Hindistan ve Orta Doğu'da yaşayan kişiler pemfigus vulgaris için en büyük riske sahiptir (8).

Çoğu bölgede pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceustan daha yaygın görülür. Ancak, Kuzey Afrika, Türkiye ve Güney Amerika gibi bazı yerlerde pemfigus foliaceus prevalansı pemfigus vulgarisi aşmaktadır (9). Endemik pemfigus foliaceus (fogo selvagem), bu ülkelerin bazılarında daha yüksek oranda pemfigus foliaceus görülmesinin sebebidir. Brezilya'nın Mato Grosso do Sul eyaletindeki endemik bir bölgede, 1990'ların ortalarında pemfigus foliaceus'un yaygınlığı yüzde 3 civarındaydı (10). Brezilya'da endemik pemfigus foliaceus bölgesinde ikamet eden az sayıda hastada endemik pemfigus vulgaris formu da bildirilmiştir (11).

Pemfigus genellikle erişkinlerde görülür ve pemfigus vulgaris ve endemik olmayan pemfigus foliaceus için ortalama başlangıç yaşı 40 ila 60'tır (12,13). Pemfigus, endemik pemfigus foliaceus dışında çocuklarda nadirdir (14).

Pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus için cinsiyet tutulumu aynı ya da benzer oranlardadır (15). Ancak, Tunus'ta pemfigus foliaceuslu kadınların erkeklere oranının 4:1 olduğunu gösteren (16) ve Kolombiya'da erkeklerin kadınlara oranının 19:1 olduğunu gösteren birkaç çalışma cinsiyet dağılımında büyük dengesizlikler ortaya koymuştur.

IgA pemfigus ile ilgili epidemiyolojik bilgi azdır. Bu tip pemfigus her yaşta ortaya çıkabilir ve kadınlarda biraz daha yaygın görülür (6). Paraneoplastik pemfigus ise nadirdir. En sık orta yaş erişkin hastalarda görülür.

### **2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez**

Pemfigusun patogenezini aydınlatmak için yapılan çalışmalar sonucunda otoantikorların epitel hücre yüzey antijenlerine bağlanmasıyla akantolizin indüklendiği ve bunun pemfigusun klinik bulgularına yol açtığı teorisi geniş çapta kabul görmüştür (2,18,19). Pemfiguslu hastaların perilezyonel dokularında hücreler arası otoantikorların saptanmasıyla bu teori desteklenmektedir. Bu teorileri destekleyen bazı deneysel çalışmalar yapılmıştır;

Yapılan *in vitro* çalışmalarda pemfigus vulgaris, Ig A Pemfigus ve pemfigus foliaceuslu hastalardan alınan IgG otoantikorlarının epidermal kohezyon kaybını indükleyebildiği gösterilmiştir (20-23).

Yapılan *in vivo* çalışmalarda, pemfigus vulgarisli hastalardan yenidoğan farelere IgG otoantikorlarının pasif transferinin, farelerde pemfigus ile uyumlu bulgulara sebep olduğu gösterilmiştir (24,25).

Yine benzer *in vivo* fare çalışmalarında Pemfigus foliaceus ve paraneoplastik pemfigusun IgG otoantikorlarının bül indükleyici potansiyeli gösterilmiştir (26-28).

Pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceuslu hastalardan alınan serum otoantikorlarının antijene özgü immünoadsorpsiyon yoluyla çıkarılması farelerde lezyon oluşumunu önlemektedir (29,30).

Antikor aracılı akantoliz için, hücre ayrılmasını tetikleyen sinyal iletim olaylarının indüksiyonu ve sterik engel yoluyla adeziv molekül fonksiyonunun inhibisyonu da dahil

olmak üzere çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (2,31,32). Özellikle, apoptoliz teorisi, akantolizin, hücrelerin yapısal olarak çökmesine ve hücre sel büzölmeye yol açan enzimatik kaskadları tetikleyen hücre sel sinyallerin otoantikör aracılı indüksiyonundan kaynaklandığını düşöndürmektedir (33).

Pemfiguslu hastalarda çeşitli epitel hücre yüzey antijenlerine, dezmozomların intraselöler ve transmembranöz bileşenlerine karşı otoantikörler tanımlanmıştır.

Kadherin (kalsiyuma bağımlı hücre adezyon molekölü) ailesinin transmembran glikoproteinleri olan desmogleinler, pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus'ta en çok çalışılan antijenlerdir. Desmogleinler, dezmozomların alt bileşenleridir ve hücreler arası adezyonu sağılayan integral yapılardır. Desmogleinlere karşı oluşun IgG otoantikörleri, pemfiguslu hastalarda enzime bağılı immünosorbent testi (ELISA) yoluyla tespit edilir ve bu otoantikörlerin ekspresyonu genellikle hastalığın tipi ile ilişkilidir (34,35). Desmoglein 3'e karşı oluşun IgG otoantikörleri mukozal pemfigus vulgaris için karakteristiktir, desmoglein 1'e karşı otoantikörler pemfigus foliaceus ve desmoglein 1 ve desmoglein 3'e karşı otoantikörler mukokutanöz pemfigus vulgaris ile ilişkilendirilmiştir. Desmogleinlerin amino-terminal kısımları patojenite için önemli epitoplardır, desmoglein 3'ün (EC1-2) amino-terminal rekombinant fraksiyonuna karşı oluşun IgG'nin, yenidoğan farelere enjekte edildiğinde veya insan derisi kültürüne uygulandığında bül oluşumuna neden olduğunu gösteren çalışmalarla bu durum kanıtlanmıştır. (36,37). Çalışmalar, karboksi-terminal EC5 epitopuna karşı oluşun IgG'nin, mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) bağımlı sinyal yolağıyla, hücre-hücre adezyon kaybını indükleyebildiğini göstermektedir (38).

Patojenik olarak kabul edilen IgG otoantikörleri immüoglobulin G4 (IgG4) alt grubundadır (25,37,39,40). Bununla birlikte, desmoglein spesifik IgG otoantikörleri da diğıer izotiplere ait olabilir. Yapılan çalışmalar, immüoglobulin G3 (IgG3) gibi diğıer IgG alt sınıflarının patojenik bir etkiye sahip olabileceğini ve desmoglein 3'e özgü IgG alt sınıflarının çeşitliliğinin hem hastalık aktivitesini hem de nüks riskini etkilediğini göstermektedir (41).

1990'lı yıllarda, pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus'un klinik özellikleri ile otoantikör profilleri arasında gözlenen korelasyonun bir açıklaması olarak desmoglein kompensasyon teorisi ortaya atılmıştır (42). Teori hala yaygın olarak alıntılanmasına

rağmen, sonraki çalışmalar bu kavramın bu hastalıkların patojenik mekanizmasını yeterince açıklayıp açıklamadığı konusunda soru işaretleri içermektedir (43).

Desmoglein kompensasyon teorisine göre, klinik bulgular ile ELISA sonuçları arasındaki korelasyon, cilt ve mukoza zarlarındaki desmoglein ekspresyonundaki doğuştan gelen farklılıklardan kaynaklanmaktadır (42). Deride, desmoglein 1, epidermin üst kısımlarında en yoğun şekilde bulunurken desmoglein 3, bazal ve parabazal tabakalarda daha fazla bulunur. Mukoza zarlarında, desmoglein 3 epitel boyunca bol miktarda bulunurken desmoglein 1'in ekspresyonu ise mukozal epitel boyunca çok daha düşüktür. Bu teorisinin pemfigustaki klinik bulgularla ilgili olarak yorumlanması aşağıdaki gibidir:

Sadece desmoglein 3'e karşı otoantikoları olan hastalarda mukozal dominant pemfigus vulgaris olmalıdır, çünkü deride desmoglein 1, desmoglein 3 kaybını telafi eder. Mukoza zarlarında, desmoglein 1'in ekspresyonu ise az sayıda olduğundan telafi için yetersizdir.

Sadece desmoglein 1'e karşı otoantikoları olan hastalar pemfigus foliaceus (yüzeysel cilt tutulumu olması ve mukozal tutulum olmaması) olmalıdır, çünkü desmoglein 1'e karşı otoantikolar yüzeysel epiteldeki hücrelerin ayrışmasına neden olurken; desmoglein 3, desmoglein 1 disfonksiyonunu iyi telafi ettiği için daha derin epitelde bu ayrışmayı beklenmez. Aynı nedenle mukoza zarları, yüksek desmoglein 3 seviyeleri ve mukozada eksprese edilen nispeten düşük desmoglein 1 seviyeleri nedeniyle korunur.

Hem desmoglein 1 hem de desmoglein 3'e karşı otoantikoları olan hastalar mukokutanöz pemfigus vulgaris olmalıdır, çünkü hem desmoglein 1 hem de 3'ün işlev bozukluğu, bu glikoproteinlerin birbirlerini kompanse etme yeteneğini önler böylece cilt ve mukoza zarlarında adezyon kaybına neden olur.

Bununla birlikte, pemfigusun patogenezinin bu modelin öngördüğünden daha karmaşık olması muhtemeldir. Klinik ve serolojik profiller arasındaki uyumsuzluk (örneğin, desmoglein 3'e karşı otoantikoları olan pemfigus foliaceuslu hastalar, desmoglein 1'e karşı otoantikoları olan saf mukozal pemfigus vulgarisli hastalar ve desmoglein 1'e karşı otoantikoları veya desmoglein 3'e karşı otoantikoları olmayan pemfiguslu hastalar) olguların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkabilir (43,44). Bu gözlem ve hem desmoglein 1 hem de desmoglein 3'e karşı IgG otoantikolarının varlığının

epitelin tamamen ayrışmasına neden olmadığı bilgisi, ek faktörlerin de bu hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Desmokolin 3'e karşı otoantikolar da bazı hastalarda pemfigus gelişimine neden olabilir. Desmogleinler gibi, desmokolinler de desmozomlarda bulunan transmembran glikoproteinlerdir. Pemfiguslu hastalardan alınan desmokolin 3'e özgü otoantikoların, ex vivo ve deney hayvanlarında keratinosit adezyon kaybına neden olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (45,46). Ayrıca, pemfigus herpetiformis veya pemfigus vejetans ile uyumlu klinik özelliklere sahip ve pemfigus ile uyumlu direkt immünofloresan bulguları olan ve desmokolline karşı otoantikoları olan ancak desmogleine karşı otoantikor olmayan bir hasta alt grubu tanımlanmıştır (47,48). Yapılan bir çalışma, desmokolin-3'e karşı IgG'nin in vitro ve in vivo hücre adezyon kaybına neden olduğunu göstermiştir. Bu süreç aynı zamanda MAPK'ya bağımlı sinyal yolağını da içerir (38).

Pemfiguslu hastaların serumlarında desmoglein 4, asetilkolin reseptörü, pemfaksine karşı otoantikolar da tespit edilmiştir (33,49-53). Bu otoantikoların pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceus'ta patojenik olup olmadığı henüz belirlenmemiştir.

IgA pemfigus, epitel hücre yüzey antijenlerini hedef alan IgG otoantikoları ile karakterize edilen diğer pemfigus formlarının aksine, IgA alt tipinde antikeratinosit hücre yüzey otoantikoları ile karakterizedir (54). IgA pemfigusunun subkorneal püstüler dermatoz tipinde hedef antijen, desmozomlar içinde bir transmembran glikoprotein olan desmokolin 1'dir (55-57). Buna karşılık, IgA pemfigusunun intraepidermal nötrofilik dermatoz varyantında hedeflenen antijenler daha heterojen görünmektedir. Birkaç hastada desmoglein 1 ve 3'e karşı otoantikolar bildirilmiş olsa da (56,58-60), yapılan immünoelektron mikroskopi çalışmaları bu hastalarda IgA otoantikolarının henüz tanımlanmamış desmozomal olmayan bir transmembranöz proteinini hedeflediğini göstermektedir (61). Bu nedenle, ortak bir otoantijen belirsizliğini korumakta ve IgA pemfigusunda bu oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (23).

Paraneoplastik pemfiguslu hastalarda çoklu otoantikolar tespit edilmiştir.

### **2.1.3.1. Genetik**

Yapılan birçok çalışma, pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus ile insan lökosit antijeni (HLA) sınıf II alelleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Pemfigus vulgaris,

DR4 ve DR14 ile ilişkilidir, ancak etnik kökene bağlı olarak farklılıklar gösterebilir. Örneğin HLA-DRB1\*0402 antijeni, Aşkenazi Yahudilerinde daha sık tespit edilmiştir (62,63) ve bazı popülasyonlarda da DRB1\* 1401/04 ve DQB1\*0503 antijenleri, pemfigus vulgaris ile ilişkilendirilmiştir (64-69). Sporadik ve endemik pemfigus foliaceus da DR4, DR14 ve DR1 alelleri ile ilişkilidir (9).

Pemfigus vulgarisin aksine, pemfigus foliaceusta HLA alelleri ile ilişki daha azdır. Pemfigus foliaceuslu hastalarda DRB1\*0402, \*0403, \*0404, \*0406, \*1401, \*1402, \*1406 ve \*0102 alt tipleri artmış sıklıkta saptanırken, DRB1\*0301, \*0701, \*0801, \*1101, \*1104 ve \*1402 alelleri bu hastalıkla negatif ilişkilidir (70-73).

Genetik faktörlerin pemfigus etiolojisinde önemi, hem pemfigus vulgaris hem de foliaceus'lu hastaların asemptomatik akrabalarında düşük titrelerde desmoglein 3'e özgü otoantikörlerin saptanmasıyla daha da güçlenmiştir (11,74). Ek olarak yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, sağlıklı kontrollerin akrabalarıyla pemfiguslu hastaların birinci derece akrabaları karşılaştırıldığında pemfiguslu hastaların birinci derece yakınlarında otoimmün hastalık prevalansının arttığı bulunmuştur (62). Yapılan bir çalışmada, PV'li hastalarda ve aile bireylerinde artmış sıklıkta otoimmün tiroid hastalığı, romatoid artrit ve tip 1 diyabet tespit edilmiştir (75).

### **2.1.3.2. Çevresel Faktörler**

Çoğu pemfigus foliaceus vakası idiyopattir ancak, çevresel faktörler de endemik pemfigus foliaceus (fogo selvagem) gelişimine neden olmaktadır (49,76). Bir karasinek türü (*Simulium nigrimanum*) veya diğer böcekler, bu hastalığın endemik formu için bir vektör olabilir (77). Ultraviyole radyasyonun pemfigus foliaceus ve pemfigus vulgaris için tetikleyici bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (78-81) ve pemfigusun yanıklar veya elektriğe bağlı cilt yaralanmasını takiben geliştiği bildirilmiştir (82). Viral enfeksiyonlar, bazı gıda içerikleri, iyonlaştırıcı radyasyon ve böcek ilaçları bu hastalık için ek tetikleyici faktörlerdir (83-88).

Pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus ilaçlar tarafından tetiklenebilir. Penisilamin ve kaptopril dahil olmak üzere tiyol grubu içeren ilaçlar en yaygın tetikleyici ajanlardır (89). En az altı ay süreyle penisilamin ile tedavi edilen 104 hastadan oluşan bir seride, hastaların yüzde 7'sinde pemfigus foliaceus gelişmiştir (90). Pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceus ile ilişkilendirilen diğer ilaçlar arasında penisilinler, sefalosporinler, enalapril, rifampin ve nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar yer almaktadır

(89,91,92). İlaça bağı biyokimyasal ve/veya immünolojik reaksiyonlar, ilaca bağı pemfigusta akantoliz gelişimine neden olur. İlaçlar bu etkilerini, keratinosit agregasyonuna aracılık eden enzimler üzerine etki ederek, hücre adezyonunda yer alan moleküllere doğrudan bağlanarak veya neoantijen oluşumunun uyarılması yoluyla yapar (91). İlaça bağı pemfigusu olan bazı hastalarda direkt immünofloresan (DIF) ve indirekt immünofloresan (IIF) incelemeleri negatiftir. İlaça bağı pemfiguslu altı hastadan oluşan bir seride, bir hastada DIF negatif ve iki hastada IIF negatif bulunmuştur (92). Bu çalışmada dsğ 1-3 otoantikörleri ise tüm hastalarda pozitif. Çeşitli solid tümörlerin tedavisinde immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanılması, immün tolerans kaybı ve otoimmünite gelişimi dahil olmak üzere, immünolojik negatif etkiler ortaya çıkarmıştır. Likenoid dermatit, büllöz pemfigoid ve granümatöz/sarkoid benzeri reaksiyonların indüksiyonuna ek olarak, de novo gelişen veya immün kontrol noktası inhibitörünün verilmesi üzerine şiddetlendiği bulunan birkaç pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus veya paraneoplastik pemfigus vakası vardır (93).

### **2.1.3.3. İlaç Maruziyeti**

Pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus ilaçlar tarafından tetiklenebilir. Penisilamin ve kaptopril dahil olmak üzere tiyol grubu ilaçlar en yaygın tetikleyici ajanlardır (89). Penisilamin ile en az altı ay süreyle tedavi edilen 104 hastadan oluşan bir seride, hastaların yüzde 7'sinde pemfigus foliaceus gelişmiştir (90). Pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceus ile ilişkilendirilen diğer ilaçlar arasında penisilinler, sefalosporinler, enalapril, rifampin ve nonsteroidal antiinflatuar ajanlar yer alır (89,91,92). İlaça bağı immünolojik ve/veya biyokimyasal reaksiyonlar, ilaca bağı pemfigusta akantoliz gelişimine katkıda bulunabilir. Potansiyel mekanizmalar, keratinosit agregasyonuna aracılık eden enzimler üzerindeki etkileri, hücre adezyonunda yer alan moleküllere bağlanma yoluyla doğrudan müdahaleyi ve neoantijen oluşumunun uyarılmasını içerir (91). İlaça bağı pemfigusu olan bazı hastalarda direkt immünofloresan (DIF) ve indirekt immünofloresan (IIF) çalışmaları negatiftir. Bu bozukluğa sahip altı hastadan oluşan bir seride, bir hastada DIF negatif ve iki hastada karşı otoantikörler pozitif. Çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılan immün kontrol noktası inhibitörleri immünite ilişkili olumsuz sonuçları ortaya çıkarmıştır. Likenoid dermatit, büllöz pemfigoid ve granümatöz/sarkoid benzeri reaksiyonların indüksiyonuna ek

olarak, de novo gelişen veya immün kontrol noktası inhibitörünün verilmesi üzerine şiddetlendiği tespit edilen birkaç pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus veya paraneoplastik pemfigus vakası vardır (93).

#### **2.1.3.4. Diyet**

Sarımsak, soğan, pırasa, karabiber, kırmızı biber, kırmızı şarap ve çay gibi diyet faktörleri olgu bildirimlerine dayanarak pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus'un indükleyicileri arasında gösterilmiştir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar, çevresel bir faktör olarak diyet ile pemfigus arasında güçlü bir bağlantıyı desteklememektedir (87).

#### **2.1.4. Klinik**

##### **2.1.4.1. Pemfigus Vulgaris**

Pemfigus vulgarisli hastaların neredeyse tamamında mukozal tutulum mevcuttur. Oral mukoza, mukozal lezyonların en sık görüldüğü bölgedir ve sıklıkla hastalık bu bölgeden başlar (94). Burun, konjonktiva, vulva, yemek borusu, vajina, anüs ve servix dahil olmak üzere diğer bölgelerdeki mukozal alanlar da etkilenebilir (95-97). Servikal alan tutulumu olan kadınlarda ise pemfigus vulgarisin histolojik bulguları Papanicolaou (Pap) smear testinde servikal displazi ile karışabilir (98).

Mukozal büller hızlıca kaybolduğundan erozyonlar şeklinde görülür. Oral mukozada en sık tutulan alanlar bukkal mukoza ve damaktır (99).

Pemfigus vulgarisin mukozal tutulumuna bağlı olarak şiddetli ağrı görülür bu da kilo kaybı ve yetersiz beslenmeye neden olabilir.

Ayrıca çoğu hastada normal veya eritematöz deride gevşek büller olarak ortaya çıkan kutanöz tutulum vardır. Büller kolayca yırtılır ve kanayan ağrılı erozyonlara neden olur. Kaşıntı genellikle eşlik etmez. Herhangi bir deri bölgesi etkilenebilse de, avuç içi ve tabanlar genellikle korunur. Nikolsky bulgusu sıklıkla pozitifdir (100).

Nadiren, hem desmoglein 1 hem de desmoglein 3'e karşı otoantikörlerin varlığına rağmen mukozal tutulum gözlenmez ve kutanöz tip pemfigus vulgaris denir (101-103).

Pemfigus vulgarisin diğer nadir klinik prezentasyonları şunlardır:

Pemfigus vegetans: Aşırı granülasyon dokusu ve kabuklanmayla giden plaklar ile başvururlar. İntertriginöz alanlar, kafa derisi ve yüz bu hastalıkta en sık tutulan alanlardır. Pemfigus vejetansın iki klinik formu tanımlanmıştır (104). Neumann'ın pemfigus vejetansında, vejetasyon plakları pemfigus vulgarisin tipik lezyonlarından gelişir. Hallopeau'nun pemfigus vejetansı ise plakların bül oluşmadan görüldüğü daha hafif bir pemfigus vejetans formudur.

Pemfigus herpetiformis: Ürtikeryal plaklar ve grube veziküllerle kendini gösteren pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceus'u tanımlayan bir terimdir. (1,105-108). Kaşıntı sıklıkla görülür. Mukozal tutulum nadirdir.

İlaca bağlı pemfigus vulgarisin klinik özellikleri idiyopatik hastalığa benzerdir.

#### **2.1.4.2. Diğer Pemfigus Tipleri**

2.1.4.2.1. Pemfigus Foliaceus: Pemfigus foliaceus, kutanöz lezyonlarla ortaya çıkan yüzeysel bir pemfigus varyantıdır. Mukozalar tipik olarak korunur (1).

Pemfigus foliaceus genellikle seboreik alanları tutar. Kafa derisi, yüz ve gövde tutulumun sık görüldüğü alanlardır. Deri lezyonları genellikle pullu, kabuklu erozyonlara dönüşen küçük, dağınık yüzeysel büllerden oluşur. Nikolski bulgusu sıklıkla pozitifdir. Cilt lezyonları lokalize kalabilir veya geniş alanları kaplayacak şekilde birleşebilir. Pemfigus foliaceus nadiren eksfoliyatif bir eritroderma olarak tüm cilt yüzeyini içerecek şekilde ilerler. Ağrı veya yanma hissi sıklıkla kutanöz lezyonlara eşlik eder. Sistemik semptomlar genellikle yoktur.

Pemfigus foliaceus'un klinik varyantları şunları içerir:

Endemik pemfigus foliaceus (fogo selvagem): Endemik pemfigus foliaceus, hastalığın idiyopatik formuna benzer klinik özellikler gösterir (13).

Pemfigus eritematozus (Senear-Usher sendromu): Bu terim, yüzün malar bölgesine lokalize olan pemfigus foliaceus'u tanımlamak için kullanılır (12). Tarihsel olarak, terim pemfigus ile uyumlu immünofloresan bulguları ve sistemik lupus eritematozusun laboratuvar özelliklerini taşıyan hastaları ifade etmek için kullanılmıştır.

İlaca bağlı pemfigus foliaceusun klinik bulguları idiyopatik hastalığa benzerdir.

2.1.4.2.2. Ig A pemfigusu: Bu tip pemfigus püstüllere dönüşen veziküllerin subakut gelişimi ile karakterizedir (6). Vezikül ve püstüllere genellikle eritematöz plaklar eşlik eder. Herpetiform, dairesel veya sirkulat bir desen mevcut olabilir (6,57,99).

Gövde ve proksimal ekstremiteler sık tutulan bölgelerdir. Saçlı deri, postauriküler deri ve intertriginöz bölgeler daha az tutulan bölgelerdir (6,57,109). Mukozalar genellikle korunur.

IgA pemfigusunun subkorneal püstüleri dermatoz tipi klinik olarak klasik subkorneal püstüleri dermatoz (Sneddon-Wilkinson hastalığı) benzerdir. Bu hastalıkları ayırt etmek için immünofloresan çalışmaları gerekir.

2.1.4.2.3. Paraneoplastik Pemfigus: Bu tip pemfigus, neoplastik hastalıklarla ilişkili otoimmün bir çoklu organ sendromudur (27). Tipik olarak hastalar geniş, inatçı stomatit ve şiddetli mukozal tutulumdan muzdariptir. Kutanöz bulgular değişkendir ve diğer otoimmün büllü hastalıklara, eritema multiforme, greft versus host hastalığına veya liken planusa benzeyen büllü, erozyon ve likenoid tarzda lezyonlar görülebilir. Bronşiolitis obliterans ile uyumlu hayatı tehdit eden akciğer tutulumu da görülebilir (110).

2.1.4.2.4. Neonatal Pemfigus: Yenidoğan pemfigusu, pemfiguslu bir anneden otoantikorların plasental geçişine bağlı olarak yenidoğanların büllü geliştirdiği nadir görülen geçici bir durumdur. Yenidoğan pemfigus vulgarisi, neonatal pemfigus foliaceus'tan daha sık görülür (111,112). Yenidoğan pemfigusunun klinik, histolojik ve direkt immünofloresan bulguları pemfigus ile uyumludur. Hastalık belirtileri genellikle üç hafta içinde düzelir.

## **2.1.5. Komorbiditeler**

Yapılan kesitsel çalışmalarda, pemfiguslu hastalarda artmış prevalanslarda hematolojik maligniteler, solid tümörler (özofagus ve laringeal kanser), diğer otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus ve alopesi areata), psöriazis ve nörolojik hastalıklar (bunama, parkinson hastalığı) tespit edilmiştir (113-116). Bu bulguların klinik önemini kesin olarak belirlemek için ileri çalışmalar gereklidir.

Pemfiguslu hastalarda artmış malignite prevalansı bildirilmesine rağmen, genel olarak malignite nadirdir (113,117). Pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceus'lu 1985 hasta ve 9874 kontrol grubundan oluşan kesitsel bir çalışmada, kronik lösemi, miyelom ve non-Hodgkin lenfoma prevalanslarında ılımlı oranda artış tespit edildi (117).

### **2.1.6. Tanı**

Pemfigus tanısı, detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Mukozal lezyonların varlığı pemfigus hastalığının alt tiplerini ayırt etmede kullanıldığından, mutlaka sorgulanmalıdır. PV ve PNP her zaman mukozayı tutarken, PF ve IgA pemfigus tipik olarak tutmaz. Daha da önemlisi, pemfigus hastalığında mukozal tutulum standart fizik muayene sırasında göze çarpmayabilir, rutin olarak görülen gözler ve dudaklar gibi mukozal yüzeyler tutulmayabilir. Örneğin, PV'li bir hasta posterior orofarinksin mukozal tutulumuna bağlı ses kısıklığı ve yutma güçlüğü ile başvurabilir. Bu nedenle, tüm mukozal yüzeylerin tutulumunu değerlendirmek için oküler semptomları, ses kısıklığını, disfajiyi ve disparoniyi sorgulamak gerekir.

İlaçlar ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Klinik ve laboratuvar bulguları, idiyopatik pemfigus ile ilaca bağlı pemfigusu ayırt etmede yeterli değildir. Son araştırmalar, en sık tiyol ve fenol bazlı ilaçların ilaca bağlı pemfigus ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir (29).

Pemfigus hastalığının tanısı koymak için kullanılan kriterler; hastaların klinik özellikleri, histopatolojik inceleme (H&E), perilezyonel deriden direkt immünofloresan (DİF) incelemesi, epitel hücre yüzeyi antijenlerine karşı gelişmiş otoantikörlerin indirekt immünofloresan (İİF) ve/veya ELİSA testleri ile serolojik olarak tespit edilmesinden oluşur.

Hematoksilen ve eozin (H&E) boyama ve rutin histopatolojik inceleme için erken evre bir lezyonun veya erozyonun kenarından 4 mm biyopsi alınmalıdır. Direkt immünofloresans (DIF) için ise, bir vezikül veya erozyondan 4 mm mesafede perilezyonel sağlam deriden biyopsi alınmalıdır (21,44). Lezyonlu deriden DIF inceleme için alınan biyopsilerin, altta yatan pemfigus hastalığının enflamatuar sürecinde yer alan immünoreaktanların yıkımının bir sonucu olarak yanlış negatif sonuçlanabileceği bilinmelidir. Klinisyenler ayrıca DIF biyopsilerini formalin içine yerleştirmekten

kaçınmalı ve bunun yerine Michel veya Zeus solüsyonunu tercih etmelidir. ELISA ve IIF incelemesi ise hastaların serum örneklerinden yapılır.

### **2.1.7. Ayırıcı Tanı**

Pemfigusun tüm formları, laboratuvar incelemeleri ve immünoopatolojik testlerle genellikle diğer hastalıklardan kolayca ayırt edilir.

Pemfigus vulgaris, diğer otoimmün büllü hastalıklardan ayırt edilmelidir. Pemfigus vulgaristeki büllerin morfolojisi ayırıcı tanıyı daraltmada yardımcı olabilir. Pemfigus vulgariste gevşek büller görülürken, büllöz pemfigoid, lineer IgA büllöz dermatozu ve epidermolizis bülloza akizita gibi subepitelyal büllü hastalıklarda gergin büller görülür. Pemfigus vulgaristeki mukozal lezyonlar, mukozaların diğer büllü veya eroziv bozukluklarıyla karışabilir. Örnek olarak, pemfigusun diğer varyantları, mukozal pemfigoid, mukozal lineer IgA büllöz dermatozu veya edinilmiş epidermolizis bülloza, eritema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu ayırıcı tanıya giren hastalıklardır.

Pemfigus foliaceusun lezyonları ise seboreik dermatit, impetigo, subakut kutanöz lupus eritematozus, IgA pemfigusu ve subkorneal püstüler dermatoz gibi diğer inflamatuvar hastalıklarla ayırıcı tanıya girebilir.

IgA pemfigusun ayırıcı tanısına ise pemfigus foliaceus girer. Ek olarak, dermatitis herpetiformis, büllöz impetigo, lineer IgA büllöz dermatozu ve püstüler psoriasis gibi gruplanmış veziküler lezyonlar veya püstüllerle ortaya çıkabilen hastalıklar da ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.

## **2.2. PEMFIGUSTA TEDAVİ YÖNETİMİ**

PV eğer tedavi edilmezse ölüm oranı %60-90 arasındadır (118). Ayrıca sepsis, sıvı ve elektrolit dengesizlikleri, bozulmuş termoregülasyon , kalp ve böbrek yetmezliği gibi hayatı tehdit eden çok sayıda komplikasyon meydana gelebilir. Sistemik kortikosteroidler ve adjuvan tedaviler, PV hastalarının ölüm oranını yaklaşık %10'a kadar indirmiştir (118). Pemfigus tedavisinde temel amaç en düşük ilaç dozu ve en az yan etki ile remisyonu sağlamak, remisyonu sürdürmek ve kür elde etmektir (119-121).

### **2.2.1.Sistemik kortikosteroid tedavisi:**

Birinci basamak tedavide, hızlı etkileri nedeniyle (günler içinde) kortikosteroidler yer alır. Kortikosteroidler uzun süre uygulandığında diyabet, hipertansiyon veya osteoporoz gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Yan etkilerden kaçınmak için sistemik kortikosteroidlerin genellikle immünosupresif bir ajanla kombine edilmesi tercih edilir (122,123). Bu çoklu yan etkiler, kötü prognostik sonuçlara ve ölüme bile neden olabilir ve bu amaçla birçok çalışma, remisyonu başlatmak ve sürdürmek için gereken minimum dozu belirlemeye çalışmıştır (123). Tedavide genellikle prednisolon veya metilprednisolon gibi orta etkili kortikosteroidler kullanılır. Dozlama şemaları büyük oranda ampirik olup daha çok klinik deneyimlere dayandırılmaktadır. Son yapılan pemfigus tedavisine yönelik randomize kontrollü çalışmaların analiz edildiği Kokreyn çalışması da bunu desteklemekte ve standart olarak kullanılabilen bir doz şemasına işaret etmemektedir. Bu nedenle sıradışı yüksek dozlarda kortikosteroidlerle tedaviye başlama yaklaşımı artık terk edilmektedir.

### **2.2.2. Azatiyoprin**

Azatiyoprin ve mikofenolat mofetil, pemfigusta güvenli ve etkili kabul edilen birinci basamak immünosüpresif ajanlardır (124). Azatiyoprin remisyonu sağlayan, kümülatif steroid dozunu azaltan dünya çapında en sık kullanılan koruyucu ajandır (125). Genellikle günde 2,5-3 mg/kg dozunda kullanılır. Etkili ve ucuz bir ajan olmakla beraber yan etki profilinin yüksek olması kullanımını kısıtlamaktadır. Pansitopeni, miyelosupresyon, bulantı kusma, hepatotoksisite başlıca gözlenen yan etkilerdir.

### **2.2.3. Mikofenolat mofetil**

Mikofenolat mofetil, azatiyoprine göre pürin sentezini daha selektif inhibe ettiği için daha az yan etkiye sahip, PV'yi kontrol etmede azatiyoprinden daha etkili olan ve steroid tedavisine eklendiği zaman daha hızlı ve uzun süreli tedavi yanıtına sebep olan ajandır (126,127). En etkili dozu 25-35 mg/kg/gün'dür. Mikofenolat mofetil tedavisi sırasında hafif nötropeni, gastrointestinal semptomlar, kemik ağrısı ve halsizlik gibi yan etkiler görülebilir.

#### **2.2.4. Siklofosfamid**

PV'de adjuvan ajan olarak kullanılan alkilleyici bir ajandır. Pulse kortikoterapi ile birlikte veya tek başına oral (1-3 mg/kg/gün) veya intravenöz olarak uygulanabilir. İnfertilite, lenfopeni, neoplaziye yatkınlık gibi yan etkileri olduğu için sadece mikofenolat mofetil veya azatioprine dirençli olgularda kullanılması önerilmektedir (127).

#### **2.2.5. Dapson**

Dapson PV'de adjuvan ilaç olarak kullanılabilen, antiinflamatuvar ve anti-TNF aktivitesine sahip bir ilaçtır. Hastalığın idame döneminde kortikoterapiye adjuvan olarak 50-200 mg/gün oral olarak uygulanabilir. Yan etkileri genellikle doza bağlıdır ve geri dönüşümlüdür (120,127).

#### **2.2.6. Metotreksat**

Mtx, kemoterapötik ve immünosüpresif bir ajandır; PV'de MTX ile ilgili ilk vaka serisi 1969'da yayınlandı. 2012'de PV'de metotreksat kullanımına ilişkin retrospektif bir inceleme, orta-şiddetli pemfigus vakalarında yardımcı tedavi olarak metotreksatın etkinliğini gösterdi. Çalışmaya hastalık şiddet skoru ve prednizon dozu ile değerlendirilen 30 hasta dahil edildi. Metotreksat dozu haftada 15 mg idi. Sadece dört hasta hafif yan etkiler gösterdi; metotreksat tedavisinin diğer hastalarda güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır (128).

#### **2.2.7. Siklosporin**

B ve T lenfositlerine karşı güçlü immünosüpresif aktiviteye sahip bir kalsinörin inhibitörüdür. PV tedavisinde adjuvan olarak nadiren 3-5 mg/kg/gün dozlarında kullanılır. Olszewska ve arkadaşları tarafından yapılan, PV'li 101 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada siklosporinle tedavi edilen hastaların genel durumunda herhangi bir iyileşme olmadığı gösterilmiştir (129).

#### **2.2.8. Rituksimab**

Pemfigus patogenezinde asıl etken patojenik antikor üreten B hücreleridir. Rituksimab, selektif olarak pre-B ve olgun B lenfositleri hedefleyen, fare Fab ve insan Fc kısmı içeren, kimerik/murin yapıda bir monoklonal IgG1 anti-CD20 antikorudur. Dolaşan B hücrelerini ve bu hücrelerin plazma hücrelerine dönüşümünü baskılar. Bu antikor,

CD20 antijeni içermeyen plazma hücrelerini veya kök hücrelerini etkilemez. RTX, Romatoid artrit tedavisinde ve B hücreli lenfoma'da FDA onayı almıştır. Pemfigus tedavisinde rituksimab 2 şekilde kullanılabilir bunlardan birisi lenfoma protokolü 4 defa haftada bir 375 mg/m<sup>2</sup> ya da romatoid artrit protokolü 15 gün ara ile 2 defa 1000 mg/gün infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Bu protokollerin etki ve yan etkiler açısından birbirlerine karşı üstünlükleri saptanmamıştır. Uygulama kolaylığı olması nedeniyle genellikle tercih edilen romatoid artrit protokolüdür.

Son çalışmalar, pemfigus tedavisinde monoklonal bir anti-CD20 antikoru olan rituksimabın avantajlarını göstermiştir (130). Yakın zamanda Fransa'da orta ila şiddetli pemfigus vakaları için birinci basamak tedavi olarak randomize bir rituximab çalışması yapıldı. Tedaviden iki yıl sonra, rituksimab artı kısa süreli prednizon verilen 46 hastadan 41'i (%89) tamamen remisyondayken tek başına prednizon tedavisi verilen 44 hastadan 15'i (%34)i remisyondaydı. Rituksimab artı prednizon grubunda, tek başına prednizon grubuna göre daha az yan etki bildirilmiştir. Bu nedenle, pemfiguslu hastalarda rituximab uygulamasının kortikoterapiden çok daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. Rituksimab uluslararası uzmanlar tavsiyesine göre ilk seçenek tedavi olmakla birlikte ülkemizde pemfigus tedavisi için endikasyon dışı kategorisinde olup hasta konvansiyonel tedavilere dirençli ise kullanılabilir (130).

İnfüzyon sırasında şiddetli yan etkiler nadir olmakla birlikte şimdiye kadar %10 oranında sistemik infeksiyon bildirilmiştir. Bu infeksiyonların ise %3'ü ölümlü sonuçlanmıştır. Ayrıca hipogammaglobulinemi, derin venöz trombozu ve nötropeni de bildirilmiştir. Baş ağrısı, titreme, ateş, ürtiker, kaşıntı ve hipotansiyon infüzyon esnasında görülebilen hafif yan etkilerdir. Ancak rituksimab tedavisi öncesi uygulanan premedikasyon (prednisolon, parasetamol ve anti-histaminikler) hem şiddetli infüzyon reaksiyonu riskini azaltmakta hem de bu yan etkileri büyük oranda kontrol altına almaktadır. Son yıllarda rituksimab tedavisi sonrası gelişen hepatit B reaktivasyonları sıklıkla bildirilmektedir. Bu sebeple rituksimab tedavisine başlamadan önce her hastada HBsAg/anti-HBc taraması yapılmalı ve gerekirse gastroenteroloji veya enfeksiyon bölümlerine danışarak aktivasyonu önlemek için profilaksi başlanmalıdır. Ayrıca rituksimab alan hastalarda pneumocystis carinii pnömonisi profilaksisinin yapılması da önerilmektedir.

### **2.2.9. IVIg**

Dolaşımdaki pemfigus antikorlarını hızlı ve selektif bir biçimde nötralize eder. Pemfigus için adjuvan tedavi olarak kabul edilirler, konvansiyonel immünoşüpresanlarla karşılaştırıldığında, intravenöz immünoşüpresan ile tedavi edilen hastalar enfeksiyon veya kronik enfeksiyonların yeniden aktivasyonu açısından daha az risk taşırlar. IVIg 0,4 g/kg/gün dozunda 5 gün süreyle uygulanır ve ayda bir kortikosteroid tedavisine ek olarak kullanılır (127). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, intravenöz immünoşüpresanın pemfigus hastalarında etkinliği değerlendirildi. İmmünoşüpresan alan hastaların terapötik yanıtının plasebo grubuna göre çok daha iyi olduğu bulunmuştur (131). Ayrıca bu tedavi, gebelerde pemfigus için en güvenli adjuvan tedavi olarak kabul edilmektedir (132).

### **2.2.10. Plazmaferez**

Serum IgG antikorlarını uzaklaştırmak için albümin veya taze donmuş plazma ile plazma değişimini içerir. Bu prosedür, çeşitli antikor aracılı otoimmün bozuklukların tedavisinde kullanılmıştır. Bu terapötik alternatif genellikle kortizon tedavisinde yan etki yaşayan hastalarda, gebelerde veya konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır (120,133). Guillaume ve arkadaşları, 40 pemfigus hastasının yer aldığı çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada plazmaferezin rolünü incelemiş ve pemfigus tedavisinde herhangi bir ek fayda göstermediğini bulmuşlardır (133).

### **2.2.11. Immunadsorpsiyon**

Plazmafereze göre daha güvenli bir yöntemdir. Şiddetli ve dirençli PV'nin tedavisinde kullanılabilir. Bu prosedür, desmoglein 1 ve desmoglein 3'e karşı dolaşımdaki otoantikorların hızla uzaklaştırılmasına yol açar, sadece IgG'ler ve immün kompleksler absorbe edilir ve dolaşımdan uzaklaştırılır. Bazı çalışmalar, immünoadsorpsiyonun kortikosteroidler, azatiyoprin ve rituksimab gibi immünoşüpresif ajanlarla birlikte kullanıldığında daha etkili olduğunu vurgulamıştır (134,135).

## **2.3 PEMFİGUSTA İNFLAMATUVAR PARAMETRELER**

Hematolojik parametrelerle değerleri hızlı ve kolayca tespit edilen hematolojik inflamatuvar belirteçler son yıllarda hastalık takiplerinde çok farklı hastalıklar için kullanılmaya başlanmıştır ve bu konuda çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu amaçla nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet /lenfosit oranı (PLO), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve lenfosit/monosit oranı (LMO) değerleri kullanılmaktadır. Son yıllarda sistemik immün inflamatuvar index (Sİİ) (nötrofil x trombosit /lenfosit) tedavi yanıtlarını değerlendirmede ve hastalık takiplerinde çok sayıda hastalık için (maligniteler, sepsis, ateroskleroz, emboli ,psöriazis) araştırılmaya başlanmıştır (136-137). Yine ESR ve CRP değerleri uzun yıllardır inflamasyon göstergesi olarak, hasta takiplerinde kullanılan inflamatuvar belirteçlerdir. Daha önce pemfigus grubu hastalıklarda NLO oranını araştıran çalışma yapılmıştır ve anlamlı bulunmuştur (138). Pemfigus takibinde Sİİ hastalığın takibinde ya da nökslerde antikor düzeyleri beraber kullanılacak kolay erişilebilir bir belirteç olabilir mi merak konusudur.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 ETİK KURUL**

Bu çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022- 27/13 karar numarası ile onay alınmıştır.

#### **3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ**

Çalışma klinik tabanlı, analitik, retrospektif, gözlemsel ve tek merkezli olarak planlanmıştır.

Çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak hastane otomasyon sistemindeki medikal kayıtların taranması ile yapılmıştır. Çalışmaya 2010- 2022 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği veya yataklı servisinde klinik, histopatolojik ve immünolojik testlerle pemfigus vulgaris tanısı alan, tedaviye dirençli olup rituksimab kullanan hastalar dâhil edilmiştir. İncelemede hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, rituksimab tedavisi alana kadar geçen süre ve öncesinde kullandıkları tedaviler, ek hastalıklar, RTX tedavisi öncesi ve 3., 6. Ay ve 1.yıl Anti Dsg1-3 düzeyleri, RTX öncesi ve 6.ay sistemik inflamatuvar indeksleri (desmogleinle eş zamanlı), RTX tedavisi öncesi ve sonrası aktif şikayet ve tedavi sonrası kullandıkları ilaçlar değerlendirildi. Elisa yöntemiyle çalışılan Anti Dsg 1-3 düzeyleri <20 RU/ml: negatif, >20 RU/ml>pozitif olarak kabul edildi. Hastaların sistemik inflamatuvar düzeyleri desmoglein düzeyleri ile eş zamanlı olarak değerlendirilmiştir. Trombosit x nötrofil / lenfosit olarak hesaplanan bir değerdir. Bu değerler tedavi öncesi ve sonrası 6. ay aralıklarında değerlendirilmiş olup ortalaması alınarak karşılaştırıldı.

#### **3.3 HASTA SEÇİMİ**

Çalışmaya 2010-2022 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği veya yataklı servisinde klinik, histopatolojik ve immünolojik testlerle pemfigus vulgaris tanısı alıp, tedaviye dirençli olup sonrasında rituksimab kullanan tüm hastalar dâhil edilmiştir.

Gerekli verilere ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 3.4 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımlı gruplarda ordinal değişkenlerin analizleri Friedman Testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Wilcoxon Analizi ile yapıлып Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenler, farklar normal dağılım koşulunu sağlamadığından ve ordinal değişkenlerin değişimi Wilcoxon Testi ile analiz edildi. Bağımlı ikiden çok grupta oranlar Cochran's Q testi ile iki grupta Mc Nemar Testi ile karşılaştırıldı. Alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### 3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi veya tez danışmanı çalışmanın değerlendirilme sürecinde karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hazırlanma aşamasında, verilerin toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanı bulunmamaktadır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR VE KLİNİK ÖZELLİKLER

2010 Ocak-2022 Aralık tarihleri arasında; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, büllü hastalıklar polikliniğinde takip edilen dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan PV tanılı olup rituksimab tedavisi alan 34 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 4.1:** Hastaların genel özellikleri

<b>Başvuru yaşı Ort.±SD (Min-Maks)</b>		50,2±13,8 (21-75)
<b>Cinsiyet n (%)</b>	Erkek	19 (55,9)
	Kadın	15 (44,1)
<b>Ek hastalık n (%)</b>	Yok	15 (44,1)
	Var	19 (55,9)
	<b>DM</b>	7 (20,6)
	<b>HT</b>	9 (26,5)
	<b>KAH</b>	2 (5,9)
	<b>Astım</b>	1 (2,9)
	<b>Guatr</b>	1 (2,9)
	<b>Hipotiroidi</b>	2 (5,9)
	<b>BPH</b>	1 (2,9)
	<b>Hiperlipidemi</b>	2 (5,9)
	<b>Depresyon</b>	2 (5,9)
	<b>Aritmi</b>	1 (2,9)
	<b>Ooferektomi</b>	1 (2,9)
	<b>Burger hastalığı</b>	1 (2,9)
	<b>Tek göz</b>	1 (2,9)
	<b>Katarakt</b>	1 (2,9)
	<b>Tek böbrek</b>	1 (2,9)

Araştırmada değerlendirilen vakaların 19'u (%55,9) erkek, 15'i kadındı (%44,1). Vakaların ortalama tanı yaşı 50,2±13,8 (minimum= 21,00; maximum = 75,00), hastaların 15'inde (%44,1) ek hastalık yok, 19 'unda (%55,9) ek hastalık mevcuttu. Ek hastalıklar

içinde en sık hipertansiyon hastaların 9'unda (%26,5), 2.en sık diyabetes mellitus hastaların 7'sinde (%20,6) görülmekteydi. (Tablo 4.1)

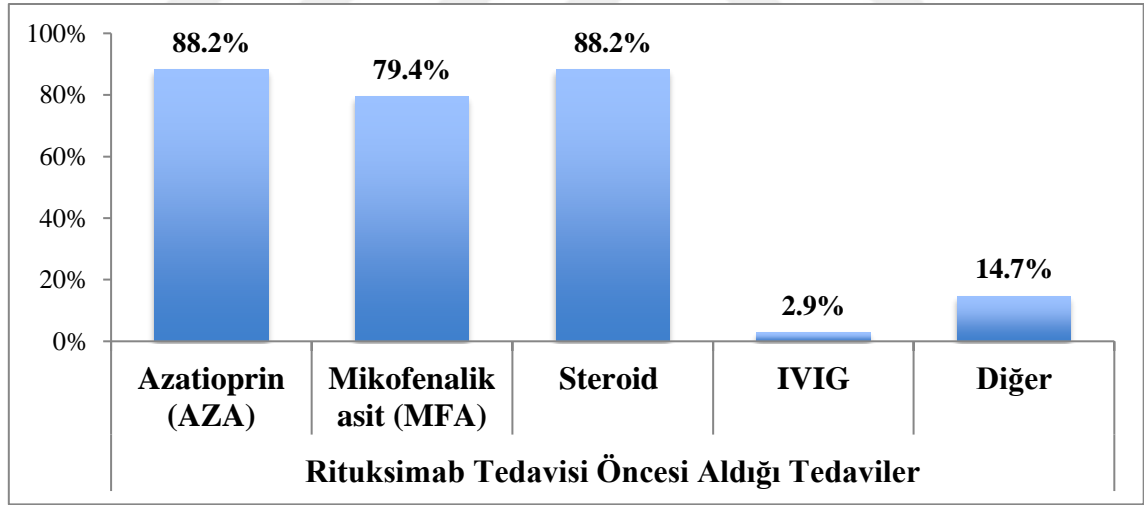
#### 4.2 HASTALARIN TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

**Tablo 4.2:** Hastaların rituksimab tedavisi alana kadar hastalık süreleri ve rituksimab öncesi ve sonrası aldıkları ek tedaviler

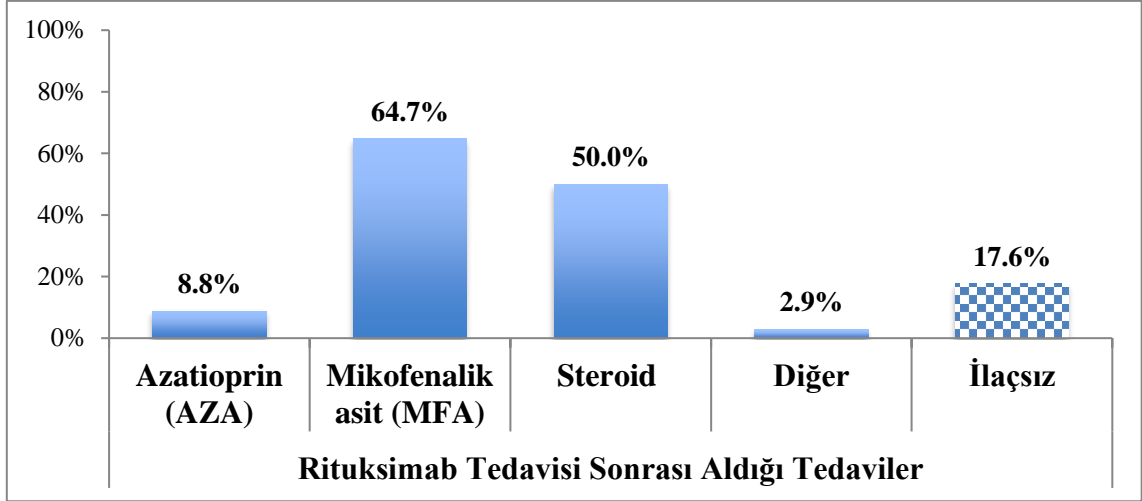
<b>Hastalık süresi Ort.±SD (Min-Maks)</b>		69,2±46,9 (5-206)
<b>Ritüksimab (RTX) n (%)</b>		34 100
<b>Rtx kaç doz almış n (%)</b>	2	11 32,4
	3	7 20,6
	4	8 23,5
	5	5 14,7
	7	3 8,8
<b>Rtx ortalama doz Ort.±SD (Min-Maks)</b>		3,56±1,52 (2-7)
<b>Ritüksimab tedavisi öncesi aldığı tedaviler</b>		
<b>Azatioprin(AZA)</b>		30 88,2
<b>Mikofenolik asit (MFA)</b>		27 79,4
<b>Steroid</b>		30 88,2
<b>IVIG</b>		1 2,9
<b>Diğer tedaviler</b>		5 14,7
	<b>Dapson</b>	2 5,9
	<b>Psöretin</b>	1 2,9
	<b>Kolşisin</b>	1 2,9
<b>Ritüksimab tedavisi sonrası adjuvan tedaviler</b>		
<b>İlaçsız</b>		6 17,6
<b>Mikofenolik asit (MFA)</b>		8 23,5
<b>MFA+Steroid</b>		13 38,2
<b>Azatioprin (AZA)</b>		2 5,9
<b>AZA+MFA</b>		1 2,9
<b>Steroid</b>		3 8,8
<b>Steroid+Dapson</b>		1 2,9

Hastaların rituksimab tedavisi alana kadar takip süreleri ay olarak ortalama  $69,2 \pm 46,9$  (min =5 ay – max= 206). Hastalardan 11'i sadece indüksiyon dozu almışlardı (2 hafta arayla 1000 mg olacak şekilde). Geri kalan hastalar indüksiyon dozuna ilave olarak idame dozu almışlardı (idame dozu ortalama 6 ayda bir olacak şekilde 500 mg). Bu kalan 23 hastadan 7'si 3 kez, 8'i 4 kez, 5'i 5 kez, 3'ü 7 kez rituksimab tedavisi almışlardı, ortalama rituksimab dozu  $3,56 \pm 1,52$  (min=2, maximum=7). Rituksimab tedavisinden önce hastaların 30'u (%88,2) azatioprin, 30'u (%88,2) sistemik kortikosteroid, 27'si (%79,4) azatioprin, 1'i IVIg, 4'ü diğer tedaviler (2'si dapson, 1'i psöretin, 1'i kolşisin) almışlardı. (Tablo 4.2) (Şekil 4.1)

Hastaların rituksimab tedavisi sonrası ise 6'sı (%17,6) ilaçsız olarak takip edilmekteydi ve remisyon olarak kabul edildiler. Geri kalan hastalar tedavi sonrası remisyon sağlanamadığı için 13'ü (%38,2) MFA+steroid, 8'i (%23,5) MFA, 3'ü (% 8,8) steroid, 2'si (%5,9) azatioprin, 1'i azatioprin sonrasında MFA, 1'i de steroid ile beraber dapson tedavisi almıştı. (Tablo 4.2) (Şekil 4.2)



**Şekil 4.1:** Rituksimab tedavisi öncesi aldığı tedavileri gösteren kutu grafik

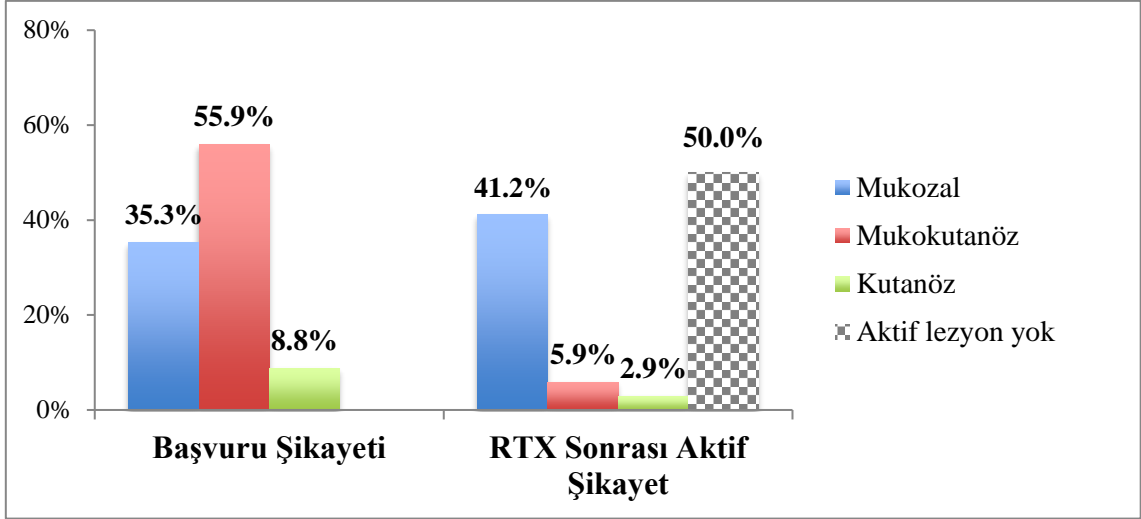


**Şekil 4.2:** Ritüksimab tedavisi sonrası aldığı tedavileri gösteren kutu grafik

**Tablo 4.3:** Hastaların başvuru anında ve RTX sonrası şikayetleri

Şikayet n (%)	Başvuru Şikayeti	RTX Sonrası Aktif Şikayet
Mukozal	12 (35,3)	14 (41,2)
Mukokutanöz	19 (55,9)	2 (5,9)
Kutanöz	3 (8,8)	1 (2,9)
<b>Aktif lezyon yok (Remisyon)</b>		<b>17 (50,0)</b>

Hastaların başvuru anında 12'sinin (%35,3) mukozal ,19'unun (%55,9) mukokutanöz, 3'ünün(%8,8) kutanöz tutulumu mevcuttu. Hastaların ritüksimab tedavisi aldıktan sonra 17'si (%50) ek ilaçlı veya ilaçsız remisyondaydı. 14'ünün (%41,2) dirençli mukozal şikayetleri, 2'sinin(%5,9) mukokutanöz, 1'inin (%2,9) kutanöz şikayetleri mevcuttu. (Tablo 4.3)(Şekil 4.3)



**Şekil 4.3:** Başvuru anı ve tedavi sonrası aktif şikayeti gösteren kutu grafik

Hastaların anti dsg 1 ve anti dsg 3 düzeyleri izlemlerde tedavinin hemen öncesi, 3.ay, 6.ay ve 1.yılda kaydedilmiştir. <20 RU/ml değerleri negatif olarak kabul edilmektedir. Ve hastaların antikör düzeyleri <20, 20-100 arası, 100-200 arası, 200-300 arası olarak derecelendirilmiştir. Hastanemiz sisteminde >200 RU/ml değerleri belli bir sayı olarak belirtilmemiş olup, >200 olarak verildiği için bu şekilde bir derecelendirme sistemi belirlenmiştir.

Tüm izlemlerde takip edilen hastaların anti desmoglein 1 düzeylerinde istatistiksel olarak sınırda anlamlı değişim saptandı ( $p=0,056$ ). Alt grup analizlerinde Rtx öncesi anti dsg 1 düzeyi ile 3. ve 6.ay anti dsg 1 düzeyleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ( $p=0,003$   $p=0,005$ ). Rtx öncesine göre değerlendirilen anti dsg 1 düzeyi 1.yıl, 3.ay düzeyi 6.ay, 6.ay düzeyi 1.yıl anti desmoglein 1 düzeyleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (sırası ile  $p=0,025$   $p=0,244$   $p=1,000$ ). (Şekil 4.4)

Tüm izlemlerde takip edilen hastaların anti desmoglein 3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptandı ( $p<0,001$ ). Yapılan alt grup analizlerinde rituksimab öncesi anti dsg 3 düzeyi tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 1.yıl anti desmoglein 3 düzeyleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ( $p=0,002$   $p=0,002$   $p=0,005$ ). Ancak 3.aya göre 6.ay, 6.aya göre 1.yıl anti desmoglein 3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı ( $p=0,257$   $p=0,107$ ). (Tablo 4.4.1-4.4.2)(Şekil 4.5)

**Tablo 4.4.1 : İzlemlerde değerlendirilen vakaların takiplerde anti-dsg 1-3 değişimleri**

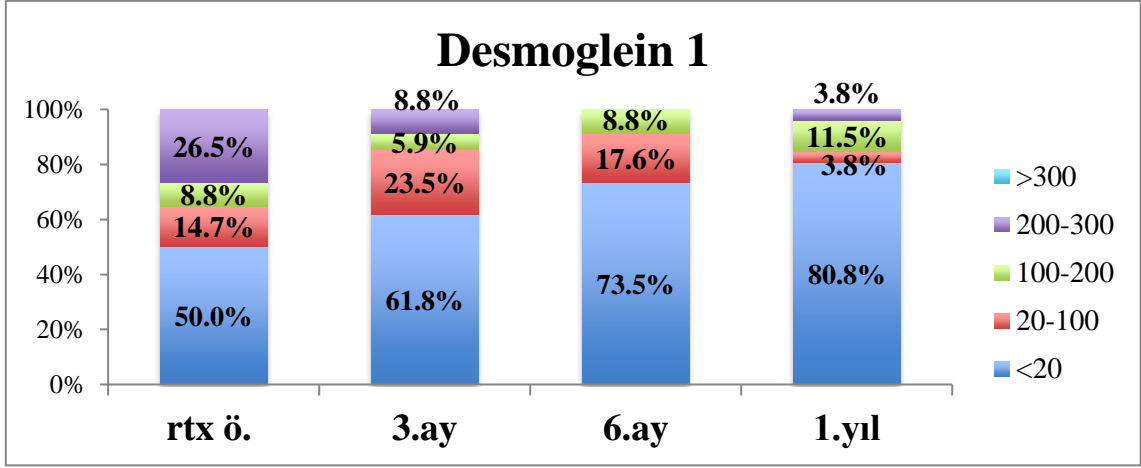
Desmoglein	rtx ö.		3.ay		6.ay		1.yıl		p*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Anti dsg1</b>									
<20	17	50,0	21	61,8	25	73,5	21	80,8	0,056
20-100	5	14,7	8	23,5	6	17,6	1	3,8	
100-200	3	8,8	2	5,9	-	-	3	11,5	
200-300	9	26,5	3	8,8	3	8,8	1	3,8	
>300	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bilinmiyor							8	23,5	
<b>Anti dsg3</b>									
<20	9	26,5	18	52,9	19	55,9	16	47,1	<0,001
20-100	7	20,6	4	11,8	5	14,7	4	11,8	
100-200	7	20,6	7	20,6	6	17,6	3	8,8	
200-300	11	32,4	5	14,7	3	8,8	3	8,8	
>300					1	2,9			
Bilinmiyor							8	23,5	

\*Freadman Testi

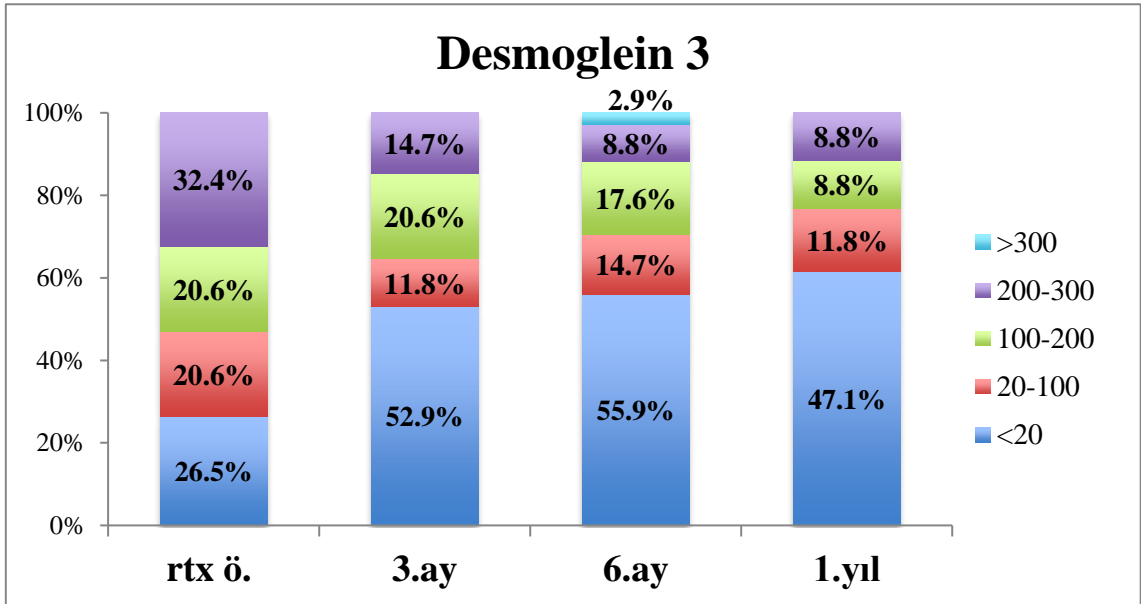
**Tablo 4.4.2: İzlemlerde anti dsg1-3 değişimlerinin değerlendirilmesi**

	dg1	dg3
	p <sup>#</sup>	p <sup>#</sup>
<b>Rtx ö. Vs. 3.ay</b>	0,003	0,002
<b>Rtx ö. Vs. 6.ay</b>	0,005	0,002
<b>Rtx ö. Vs. 1.yıl</b>	0,025	0,005
<b>3.ay vs. 6.ay</b>	0,244	0,257
<b>6.ay vs. 1.yıl</b>	1,000	0,107

#Wilcoxon Testi Bonferroni düzeltmesi p&lt;0,01



**Şekil 4.4:** İzlemlerde anti desmoglein 1 düzeylerinin değişimini gösteren kutu grafik



**Şekil 4.5:** İzlemlerde anti desmoglein 3 düzeylerinin değişimini gösteren kutu grafik

Tüm izlemlerde takip edilen hastaların anti dsğ 1 negatifleşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ( $p=0,013$ ). Rtx öncesine göre 3.ayda negatifleşme oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı ( $p=0,219$ ). Rtx öncesine göre 6.ayda ve 1.yılda anti desmoglein 1 negatifleşme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (her ikisi için  $p=0,021$ ). 3.aya göre 6.ay, 6.aya göre 1.yıl anti desmoglein 1 negatifleşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı. (sırası ile  $p=0,289$   $p=1,000$ ). (Tablo 4.5.1-4.5.2) (Şekil 4.6)

Tüm izlemlerde takip edilen hastaların anti dsğ 3 negatifleşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ( $p=0,006$ ). Rtx öncesine göre 3.ayda, 6.ayda ve

1.yılda Desmoglein 3 negatifleşme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,012 p=0,006 p=0,012). 3.aya göre 6.ay, 6.aya göre 1.yıl desmoglein 3 negatifleşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (sırası ile p=1,000 p=0,453). (Tablo 4.5.1-Tablo 4.5.2)(Şekil 4.6)

**Tablo 4.5.1:** Anti desmoglein 1 ve 3 düzeylerinin takiplerde negatifleşme oranları

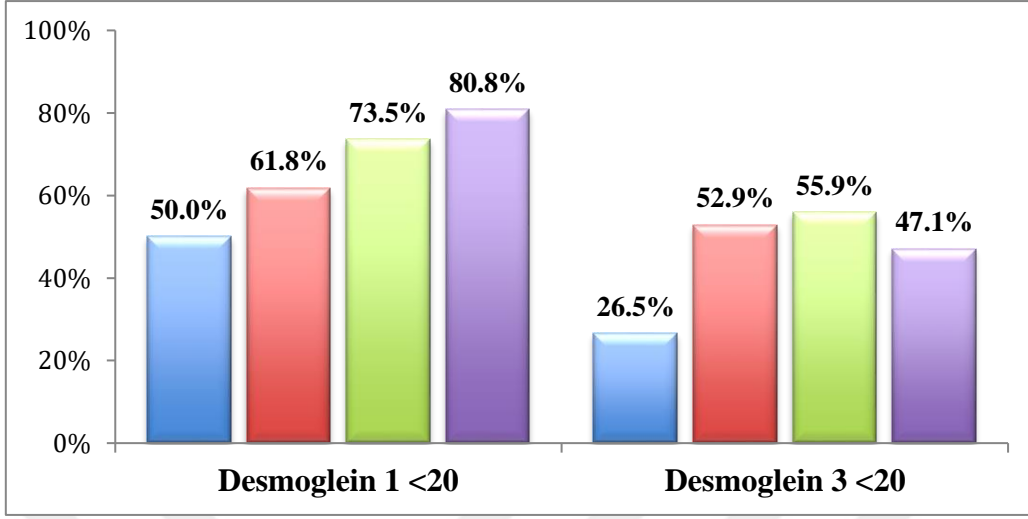
	rtx ö.		3.ay		6.ay		1.yıl		**
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Anti desmoglein</b>									
<b>dsg1</b> <20	17	50,0	21	61,8	25	73,5	21	80,8	<b>0,013</b>
≥20	17	50,0	13	38,2	9	26,5	5	19,2	
Bilinmiyor							8	23,5	
<b>dsg3</b> <20	9	26,5	18	52,9	19	55,9	16	47,1	<b>0,006</b>
≥20	25	73,5	16	47,1	15	44,1	10	38,5	
Bilinmiyor							8	23,5	

\*Cocran's Q Testi

**Tablo 4.5.2 :**Anti desmoglein 1 ve 3 düzeylerinin takiplerde negatifleşme oranları

	Anti dsg1	Anti dsg3
	p <sup>#</sup>	p <sup>#</sup>
<b>Rtx ö. Vs. 3.ay</b>	0,219	<b>0,012</b>
<b>Rtx ö. Vs. 6.ay</b>	<b>0,021</b>	<b>0,006</b>
<b>Rtx ö. Vs. 1.yıl</b>	<b>0,021</b>	<b>0,012</b>
<b>3.ay vs. 6.ay</b>	0,289	1,000
<b>6.ay vs. 1.yıl</b>	1,000	0,453

<sup>#</sup>Mc Nemar Testi



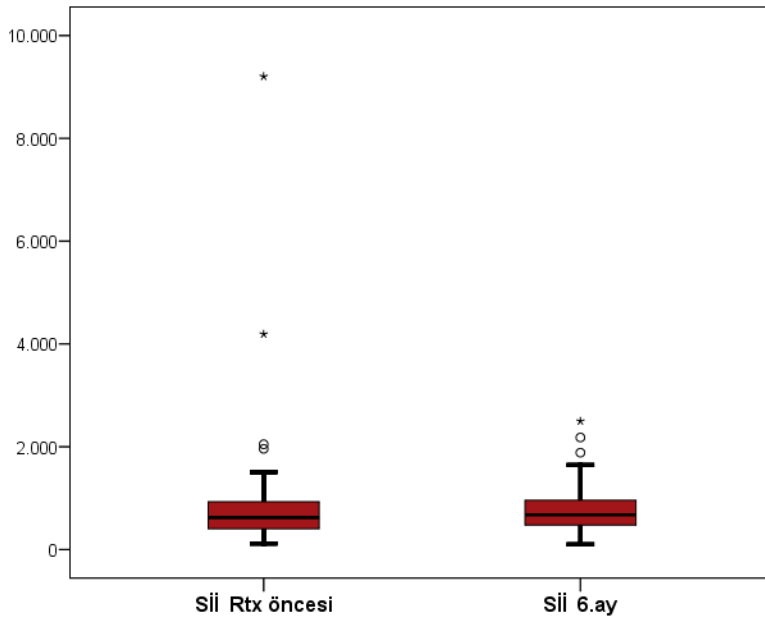
**Şekil 4.6:** Anti dsg 1-3 negatifleşme oranlarını gösteren kutu grafik

Rtx öncesine Sİİ düzeyi ile tedavi sonrası 6.ay Sİİ düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı ( $p=0,416$ ). (Tablo 4.6)

**Tablo 4.6:** Sİİ tedavi öncesi ve tedavisi sonrası 6.ay

		Ort.±SD (Min-Maks)
<b>Sİİ</b>	<b>Rtx ö.</b>	1100,0±1644,9 (116,2-9204,4)
	<b>6.ay</b>	833,0±554,7 (100,4-2498,7)
	<b>p</b>	0,416 <sup>#</sup>

<sup>#</sup>Wilcoxon Testi



**Şekil 4.7:** Sİİ rtx öncesi ve sonrası ortalamalarını gösteren kutu çizgi grafiği

RTX sonrası aktif şikayeti olan hastalarla, aktif şikayeti olmayan(remisyon) hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ay Sİİ düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,773$   $p=0,249$ ). (Tablo 4.7)

**Tablo 4.7:** Rituksimab sonrası aktif şikayete göre Sİİ değerlerinin karşılaştırılması

RTX Sonrası Aktif Şikayet					
	Yok		Var		p*
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	
<b>Sİİ öncesi</b>	1313,9±2169,8	116,2-9204,4 (696)	898,6±953,4	157,3-4191,5 (623,6)	0,773
<b>Sİİ 6.ay</b>	970,3±682,8	100,4-2498,7 (753,7)	703,8±376,5	305,2-1885,1 (590)	0,249

\*Mann Whitney U Testi

RTX sonrası aktif şikayeti olan hastaların tedavi öncesi ve 6.ay Sİİ düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,334$   $p=0,355$ ). (Tablo 4.8)

**Tablo 4.8:** RTX sonrası hastalarda şikayete göre Sİİ öncesi ve 6.ay düzeyleri karşılaştırması

			Sİİ öncesi	Sİİ 6.ay
<b>RTX sonrası Lezyon</b>	<b>Yok</b>	Ort.±SD	1313,9±2169,8	970,3±682,8
		Min-Maks (Median)	116,2-9204,4 (696)	100,4-2498,7 (753,7)
	<b>Mukozal</b>	Ort.±SD	885,7±1046,1	679,3±390,8
		Min-Maks (Median)	157,3-4191,5 (566,9)	305,2-1885,1 (572,8)
	<b>Muko kutanöz</b>	Ort.±SD	1126,9±366,6	932,9±395,4
		Min-Maks (Median)	867,7-1386,1 (1126,9)	653,3-1212,5 (932,9)
	<b>Kutanöz*</b>	Ort.±SD	623,6	589,6
		p <sup>#</sup>	0,334	0,355

\*Analize dahil edilmedi <sup>#</sup>Kruskal Wallis Testi

RTX sonrası aktif şikayet olan hastaların Rtx öncesi anti dsg 1 <20 (negatiflik) düzeyi, aktif şikayet olmayan hastaların tedavi öncesi anti dsg 1 negatiflik oranı ile kıyaslandığında şikayeti olan hastaların tedavi öncesi anti dgs 1 negatiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,016). RTX sonrası aktif şikayet olan ve olmayan hastaların 3.ay, 6.ay, 1.yıl anti dsg 1 düzeyleri 20'nin altı (negatiflik), 20 ve üstü(pozitiflik) olarak kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,078 p=0,438 p=1,000).

RTX sonrası aktif şikayeti olan grupla, aktif şikayeti olmayan grubun Rtx öncesi (0.) ve tedavi sonrası 3.ay, 6.ay, 1.yıl anti dsg 3 düzeyleri 20'nin altı (negatiflik), 20 ve üstü(pozitiflik) düzeyleri olarak kıyaslandığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1,000 p=0,169 p=0,084 p=1,000).

Rituksimab tedavisi sonrası aktif şikayeti devam eden hastaların takiplerde anti dsg 1 ve anti dsg 3 negatifleşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (p=0,585 p=0,179). Hastaların Rtx tedavisi öncesiyle (0.) ; 3.ay, 6.ay, 1.yıl anti dsg 1 ve anti dgs3 düzeyleri negatifleşme olarak kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktu (Desmoglein 1 p=1,000 p=0,625 p=0,625 Desmoglein 3 p=0,625 p=0,625 p=1,000).

Rituksimab tedavisi sonrası aktif şikayeti olmayan hastaların (remisyon) takiplerde anti dsg1 ve anti dsg 3 negatifleşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0,021 p=0,008). Alt grup analizlerinde ise, Anti dsg 1 Rtx öncesine göre 3.ayda negatifleşme oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı (p=0,250). Rtx

öncesine (0.) göre 6.ayda ve 1.yılda anti dsg 1 negatifleşme oranı ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (her ikisi için p=0,063). Anti dsg 3düzeyi Rtx öncesine göre 3.ayda, 6.ayda negatifleşme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,016 p=0,008). Rtx öncesine göre 1.yıl anti dgs 3 negatifleşme oranında ise istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı (sırası ile p=0,063). (Tablo 4.9.1-Tablo 4.9.2)

**Tablo 4.9.1:** Takip edilen hastalardan RTX sonrası aktif şikayete göre anti dsg 1 ve anti dgs 3 negatifleşme oranları

		RTX sonrası aktif şikayet				p*
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
<b>Anti Dsg 1</b>						
rtx ö.	<20	5	29,4	12	70,6	0,016
3.ay	<20	8	47,1	13	76,5	0,078
6.ay	<20	11	64,7	14	82,4	0,438
1.yıl	<20	9	81,8	12	80,0	1,000
	p#	0,021		0,585		
<b>Anti Dsg 3</b>						
rtx ö.	<20	4	23,5	5	29,4	1,000
3.ay	<20	11	64,7	7	41,2	0,169
6.ay	<20	12	70,6	7	41,2	0,084
1.yıl	<20	7	63,6	9	60,0	1,000
	p#	0,008		0,179		

\*Ki Kare Testi #Cocran's Q Testi

**Tablo 4.9.2:** Takip edilen hastalardan RTX sonrası aktif şikayete aylar arası anti dsg 1 ve anti dgs 3 negatifleşme oranları

	Desmoglein 1		Desmoglein 3	
	RTX sonrası aktif şikayet		RTX sonrası aktif şikayet	
	Yok	Var	Yok	Var
	p#	p#	p#	p#
<b>Rtx ö. Vs. 3.ay</b>	0,250	1,000	0,016	0,625
<b>Rtx ö. Vs. 6.ay</b>	0,031	0,625	0,008	0,625
<b>Rtx ö. Vs. 1.yıl</b>	0,031	0,625	0,063	0,219

#Mc Nemar Testi

RTX sonrası aktif şikayeti olan grubun, tedavi öncesi ve 3.ay anti dsg 1 <20 (negatiflik) oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,014 p=0,001). Tedavi sonrası mukozal aktif şikayeti olan hastaların Rtx öncesi (0.) ve 3.ay anti dsg 1<20 (negatiflik) oranı yüksekti. RTX sonrası aktif şikayeti olan hastaların 6.ay, 1.yıl anti dsg

1 20' nin altı (negatiflik), 20' nin üstü (pozitiflik) hasta oranlarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,421 p=0,651).

RTX sonrası aktif şikayeti olan hastaların Rtx öncesi (0.), 3.ay, 6.ay, 1.yıl anti dsğ 3 <20 (negatiflik), >20 (pozitiflik) hasta oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,477 p=0,284 p=0,160 p=0,679).

RTX sonrası aktif şikayeti olan hastalardan tutulumu mukozal ve mukokutanöz alanlarda olan hastalarda takipler boyunca anti dsğ 1 ve anti dsğ 3 negatifleşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (anti dsğ 1 p=0,494 p=0,392 anti dsğ 3 p=0,522 p=0,261). Yine aynı hasta grubunun Rtx öncesine göre 3.ay (0-3), 6.ay(0-6), 1.yıl(0-1) düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında negatifleşme oranında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (anti dsğ1 p=1,000 p=0,625 p=0,625 antidsg 3 p=0,625 p=0,625 p=1,000 ). (Tablo 4.10.1-Tablo 4.10.2)

**Tablo 4.10.1:** Rtx sonrası tutulum alanlarına anti dsğ 1-3 negatifleşme oranları

		RTX sonrası aktif şikayet								p
		Yok		Mukozal		Mukokutanöz*		Kutanöz*		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Anti dsğ 1</b>										
rtx ö.	<20	5	29,4	11	78,6	1	50,0	0	0,0	0,014
3.ay	<20	8	47,1	13	92,9	0	0,0	0	0,0	0,001
6.ay	<20	11	64,7	12	85,7	1	50,0	1	100	0,421
1.yıl	<20	9	81,8	10	83,3	1	50,0	1	100	0,651
	p <sup>#</sup>	0,021		0,494		0,392		-		
<b>Anti dsğ 3</b>										
rtx ö.	<20	4	23,5	4	28,6	0	0,0	1	100	0,477
3.ay	<20	11	64,7	5	35,7	1	50,0	1	100	0,284
6.ay	<20	12	70,6	5	35,7	1	50,0	1	100	0,160
1.yıl	<20	7	63,6	6	50,0	2	100,0	1	100	0,679
	p <sup>#</sup>	0,008		0,522		0,261				

\*Analize dahil edilmedi

**Tablo 4.10.2:** Rtx sonrası tutulum alanlarına göre anti dgs 1-3 negatifleşme oranlarının aylara göre kıyaslanması

	Anti desmoglein 1			Anti desmoglein 3		
	RTX sonrası aktif şikayet			RTX sonrası aktif şikayet		
	Yok	Mukozal	Mukokutanöz	Yok	Mukozal	Mukokutanöz
	p <sup>#</sup>	p <sup>#</sup>	p <sup>#</sup>	p <sup>#</sup>	p <sup>#</sup>	p <sup>#</sup>
<b>Rtx ö. Vs. 3.ay</b>	0,250	0,500	1,000	0,016	1,000	1,000
<b>Rtx ö. Vs. 6.ay</b>	<b>0,031</b>	1,000	1,000	<b>0,008</b>	1,000	1,000
<b>Rtx ö. Vs. 1.yıl</b>	<b>0,031</b>	1,000	1,000	0,063	0,625	0,500

#Mc Nemar Testi

RTX sonrası aktif şikayeti olan ve şikayeti olmayan (remisyon) hastaların RTX sonrası adjuvan tedavi alma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,656). (Tablo 4.12)

**Tablo 4.11:** Rtx sonrası aktif şikayete göre adjuvan alma oranları

		RTX sonrası aktif şikayet				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
<b>RTX sonrası adjuvan</b>	<b>İlaçsız</b>	4	23,5	2	11,8	0,656
	<b>İlaçlı</b>	13	76,5	15	88,2	
	AZA	2	11,8	0	0,0	
	AZA+MFA	0	0,0	1	5,9	
	MFA	3	17,6	5	29,4	
	MFA+steroid	5	29,4	8	47,1	
	Steroid	2	11,8	1	5,9	
	Steroid+dapson	1	5,9	0	0,0	

## 5. TARTIŞMA

Araştırmada değerlendirilen vakaların 19'u (%55,9) erkek, 15'i kadın (%44,1) olmak üzere erkek dominansı (1.26/1) vardı. Vakaların ortalama tanı yaşı 50,2 idi, hastaların 15'inde (%44,1) ek hastalık yok, 19 'unda (%55,9) ek hastalık mevcuttu. Ek hastalıklar içinde en sık hipertansiyon olmak üzere hastaların 9'unda (%26,5), 2. en sık diyabetes mellitus olmak üzere hastaların 7'sinde (%20,6) görülmekteydi. Ülkemizden Aşkın ve ark.'nın yaptığı 320 pemfigus vulgaris hastasını içeren retrospektif bir çalışmada hastaların tanı anında yaş ortalaması 50, kadın erkek oranı 1.39 bulunmuştur, yine aynı çalışmada eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde en sık HT, 2.en sık DM bulunmuştur (139). Kanokrungee ve ark.'nın yaptığı 55 pemfigus hastasını içeren çalışmada da en sık eşlik eden hastalık HT, 2.en sık DM idi (140). Sharma ve ark.'nın 2019 yılında rituksimab tedavisi alan 61 hastaya yaptığı retrospektif incelemede erkek kadın oranı 1,03 olarak raporlanmıştır (141). Tüm bu bulgular bizim çalışmamızla uyumluydu.

Sharma ve ark.'nın yaptığı çalışmada rituksimab tedavisi öncesi ortalama hastalık süresi 37,4 aydı (2-168 ay) Tedavi sonrası hastaların %90'una prednizolon, %93,4 üne immunsupresif tedavi, 4 hastaya immun supresiflere ek olarak dapson tedavisi başlanmıştır. Rituksimabı monoterapi olarak hasta sayısı sadece 3'tü (141). Bizim çalışmamızda hastaların rituksimab tedavisi alana kadar takip süreleri ay olarak ortalama 69,2 (5- 206 ay) aydı. Bizim ortalamanın bu çalışmadan fazla olmasının sebebi, ülkemizde rtx tedavisinin ilk basamakta verilememesi, ancak konvansiyonel ajanlara dirençli hastalarda 2. ya da 3. basamak olarak tercih edilebilmesiyle açıklanabilir.

Pemfigusun alt tiplerini tanımlamak üzere yapılan çalışmalar sonucu pemfigus vulgaris 3 klinik alt tipe ayrılmıştır. Humoral otoimmün yanıtı göre ayrılan bu 3 tip; mukokutanöz alt tip, mukozal alt tip, ve sadece deri tutulumun görüldüğü kutanöz alt tiptir(4). Chams-Davatchi ve ark.'nın yaptığı 1111 PV hastasını içeren çalışmada, PV tanılı hastalarda %70 oranında mukokutanöz tutulum olduğu bulunmuştur (125). Jelti ve ark.'nın Fransa'da yaptıkları 155 PV hastasını içeren çalışmada PV'li hastaların %68'inde mukokutanöz tutulum, %26'sında mukozal tutulum ve 6'sında kutanöz tutulum saptanmıştır (142). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak hastaların başvuru anında %55,9'u mukokutanöz, %35,3'ü mukozal, , %8,8'inin kutanöz tutulumu olmak üzere başvuru anında en sık mukokutanöz tutulum görülmekteydi. Hastaların

ritüksimab tedavisi aldıktan sonra %50'si ek ilaçlı veya ilaçsız remisyondaydı. %41,2'sinin dirençli mukozal şikayetleri, %5,9'unun mukokutanöz, %2,9'unun kutanöz şikayetleri mevcuttu.

RTX ilk olarak 1997 yılında Non Hodgkin Lenfoma için onaylanmış ve ilk olarak 2001 yılında paraneoplastik pemfigusta ve 2002 yılında pemfigus vulgariste (PV) kullanılmıştır (143-144). Artan endikasyon dışı kullanımı olgu sunumlarında ve serilerde, sistemik kortikosteroidle beraber ve çoğunlukla şiddetli veya inatçı pemfigusta diğer konvansiyonel ajanlarla ile kombinasyon halinde bildirilmiştir. Rtx, 2 farklı protokolde uygulanabilir, 4 hafta boyunca haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> infüzyon şeklinde uygulanan lenfoma protokolü (LP), 2 hafta arayla 1000 mg'lık iki infüzyon şeklinde uygulanan romatoid artrit protokolü (RAP)(145). RAP daha az infüzyon ve ilaç gerektirdiği için şu anda en çok kullanılan protokoldür (146). Her iki protokolü karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma mevcut değildir ve meta-analizler her iki rejim arasındaki genel sonuçlarda anlamlı bir fark göstermemiştir (147-149) Böylece, RTX tedavisi için her iki protokol de pemfigusta kullanılabilir. Biz kliniğimizde romatoid artrit protokolünü uygulamaktayız. Ritüksimabın ilk kez kullanıldığı 2002'den beri özellikle standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, giderek artan sayılarda oldukça umut verici sonuçlar bildirilen olgu sunumları ve vaka serileri yayınlanmıştır.

Lehem ve ark.'nın yaptığı çalışmada tedaviye dirençli 10 PV hastasında romatoid artrit protokolü ile uygulanan ritüksimab tedavisi ortalama 22 ay boyunca takip edilmiş olup %90 oranında hastada tam remisyona sağlanmıştır. Relaps %67 oranında ortalama 10.ayda görülmüştür (145).

Balighi ve arkadaşlarının 45 PV tanılı hastada yaptıkları çalışmada RTX lenfoma protokolünde uygulanmış olup, hastalara başlangıçta kortikosteroid, takiplerde ise konvansiyonel ajanlar eklenmiş olup 12 ay boyunca takip edilmiş ve hastaların tamamı tam remisyona ulaşmıştır ancak %52.4 hastada relaps meydana gelmiştir. Ortalama relaps süresi 8 ay olarak raporlanmıştır (150). Chiahinni ve ark.'nın İtalya'da yaptığı tek merkezli ve 42 hastanın beş yıl boyunca izlendiği bir çalışmada RTX RAP'de uygulanmış olup, relapslarda ek olarak tek doz 500 mg/gün şeklinde idame uygulanan hastaların başka bir immünoşüpresif ajana ihtiyaç göstermeksizin uzun süre remisyonda kaldığı gösterilmiştir. Hastaların %86'sında tam remisyona gözlenmiş olup, relaps %47 oranında ve ortalama 16. ayda saptanmıştır (146). Vinay ve ark.'nın 2018 yılında yaptığı bir

çalışmada hastalar rtx'ü ilk basamak olarak kullanan 9 hasta ve konvansiyonel ajanlara dirençli olan 20 hasta olarak 2 gruba ayrılmış olup hastalara RAP'de uygulanmıştır. İlk grubun remisyon oranı %87.5, 2.grubun remisyon oranı % 66.5 olarak raporlanmıştır (151). Ülkemizden Bilgiç Temel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 13 dirençli PV hastasına 1 LP,12 RAP olacak şekilde rtx tedavisi uygulanmış olup hastalar ortalama 18 ay boyunca izlenmiş ve hastaların %83,3 ü tam remisyona ulaşmıştır, relaps oranı ise %58,3 olup ortalama 13.ayda görülmüştür (152). Tüm bu çalışmalarda remisyonun devamını sağlamak için düşük dozlarda bir idame tedavisine ihtiyaç olduğu görüşü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda tam remisyon görülen 17 (%50) hastanın sadece 6 tanesi monoterapi olarak rituksimab almıştı 11 hasta ise relaps ya da direnç görüldüğü için ek adjuvan ya da kısa süreli KS tedavisine ihtiyaç duymuşlardı bu da remisyonu sağlamak için düşük dozlarda idame tedavisine ihtiyaç olduğu görüşünü belirten yukardaki çalışmalarla uyumluydu.

Yapılan bazı çalışmalar, KS ile birlikte uygulanan tek bir RTX döngüsünün, naif hastalarda veya konvansiyonel ajanların kesildiği hastalarda tam klinik remisyon sağladığını göstermiştir (146,150). RTX'in kortikosteroidle birlikte adjuvan tedavi olarak kullanıldığında veya diğer konvansiyonel ajan kullanan hastalarda veya oral kortikosteroide kontrandikasyonu olan hastalarda ilk basamak tedavide kullanıldığında uzun süreli takipte tam remisyonu sağladığını gösteren birden çok çalışma mevcuttur (145,153,154,155,156). Wang H-H ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasında çoğu hastanın RTX'e yanıt verdiği ve 4-6 hafta içinde hastalık kontrolünün sağlandığı gösterilmiştir. Tam klinik remisyon %76-90 oranında, bir döngü rituksimab tedavisinden sonra ortalama 6 ayda elde edilmiş olup, hastaların yaklaşık %27-40'ı ise ortalama 15 aylık bir süreden sonra tedavisiz tam remisyona girmiştir (148). Ortalama remisyon süresi 15 ila 17 ay arasında değişmekte olup, konvansiyonel ajanların ve kortikosteroidin güvenli bir şekilde azaltılmasına izin vermiştir, ancak hastaların % 40-100' ünde nüksler bildirilmiştir (147,148,157)

Bu çalışmaların ve iki meta-analizin yanı sıra, RTX'in yeni tanı konmuş orta-siddetli pemfigus hastalarında geniş prospektif, çok merkezli, randomize bir çalışmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (158). Bu Ritux 3 çalışmasında, RTX'in (0. ve 14. günlerde 1000 mg ve 12. ve 18. aylarda 500 mg) kısa süreli prednizon (0.5-1.0 mg / kg / gün, 3-6 ay boyunca azaltarak) ile kombine şekilde ilk basamakta kullanımının, tek başına

prednizondan (1.0-1.5 mg / kg / gün, 12-18 ay boyunca azaltılarak) daha etkili ve daha güvenli olduğu kanıtlanmıştır; anti-dsg oto antikor düzeyleri ve B-hücre sayısının da takiplerde azalmasına paralel olarak rtx alan grupta daha düşük bir nüks oranı ile çalışma sonuçlanmıştır. 2 yılın sonunda RTX ve kısa süreli kortikosteroid kombinasyonu kullanan hastaların %89'u, tek başına kortikosteroid kullanan hastaların ise %34'ü tedavisiz tam remisyona ulaşmıştır. RTX + KS kolunda kümülatif kortikosteroid dozunda (üç kat daha az) ve advers olaylarda (iki kat daha az) sadece KS alan hastalara kıyasla dramatik bir azalma gözlemlendi. Bu sonuçlar, 2 yıllık bir takipten sonra PV'li hastalara odaklanan post-hoc analizde de doğrulanmıştır (159).

Ritux 3 çalışması, RTX'in pemfigus hastalarında hastalık kontrolü, güvenlik ve uzun süreli klinik remisyon ve eş zamanlı immünosüpresif kullanımının azaltılması açısından birinci basamak tedavi olarak yararını göstermiştir. Bu çalışmalara dayanarak, RTX yakın zamanda orta-şiddetli pemfigus tedavisinde ilk basamak kullanım için ABD FDA ve EMA (European Medicines Agency) tarafından onaylanmıştır. Yeni başlayan orta-şiddetli pemfigusta veya tek başına KS ile kontrol edilemeyen veya diğer konvansiyonel ajanlarla kombinasyon halinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmasını önermektedir (160,161). Son zamanlarda, EADV kılavuzları da, rituksimabın hafif pemfigus foliaceus veya vulgaris için KS ile kombinasyon halinde veya tek başına ilk seçenek olarak kullanılmasını önermiştir (162). Ancak rituksimab maliyetli bir tedavi olduğu için ülkemizde ancak tedaviye dirençli hastalarda konvansiyonel ajan ve steroide dirençli hastalarda ikinci veya üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.

135 orta-şiddetli pemfigusta RTX ve mikofenolat mofetilin (MMF) etkinliğini ve güvenliğini karşılaştıran randomize, çift kör, çok merkezli bir (NCT02383589) Faz III çalışmasında hastalar 1:1 oranında 2 gruba ayrılmış olup 67 hasta rituksimab (1000 mg 1, 15, 168, and 182. günlerde) 68 hasta (günde 2 gr) olacak şekilde mikofenolat mofetil tedavisi alıp iki gruba da aynı kortikosteroid dozları aynı azaltma şemasıyla eklenmiş olup 52 hafta boyunca takip edilmiş. Bu çalışmada rituksimab, mikofenolat mofetile üstün bulunmuştur. 52 hafta sonunda rtx alan grupta tam remisyon oranı %40 iken MMF alan grupta %10 idi. Ancak rtx alan grupta yan etkiler daha fazla gözlemlenmişti. Bu çalışmada, rituksimab grubundaki hastalar, mikofenolat mofetil grubuna göre daha fazla oranda kortikosteroidleri bırakabilmişti ve rituksimab grubundaki hastalar 52 hafta boyunca mikofenolat mofetil grubundakilere göre daha düşük kümülatif KS maruziyetine sahipti

(158). Oral KS kullanımının azaltılması pemfigus vulgaris tedavisinde ana hedefdir (163). Yapılan tüm bu çalışmalar hastaların kortikosteroid bağımlılığını azalttığı için rituksimab tedavisinin etkinliğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda rituksimab tedavisinden önce hastaların %88,2'si azatioprin, %88,2'si kortikosteroid, %79,4'u MMF (n=27), 1'i IVIg, 4'ü diğer tedavileri (2'si dapson, 1'i psöretin ,1'i kolşisin) almışlardı. Hastaların rituksimab tedavisi sonrası ise %17,6'sı ilaçsız olarak takip edilirken, hastaların %64,7'si MMF, %50'si KS (kısa dönem), %8,8'i AZA tedavisi kullanmaktaydı. Bizim çalışmamızda da rituksimab tedavisi, hastaların kortikosteroid ve eşzamanlı immunsupresif ajan kullanımında azalma imkanı sağlamıştır ve önceki tedavilere dirençli hastaların 1 yıllık takibinde % 50 remisyona sağladığı için tüm bu çalışmalarla uyumlu olarak rituksimabın etkinliğini gözler önüne sermiştir.

Ritüksimab sonrası nüksleri değerlendirecek olursak, uzun vadeli sonuçları olan serilerde, eş zamanlı konvansiyonel ajan kullanımına, RTX idame infüzyon planına veya eşzamanlı diğer tedavilere bağlı olarak, ortalama 6 ila 24 ay arasında değişen bir süre içinde %60-100 oranında bir nüks meydana gelmiştir (164). İlk döngüyü takip eden 6 ila 18 aylık dönemde yapılan ek infüzyonlarla daha uzun süreli remisyona elde edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (165,164). Ritux 3 çalışmasında, 12. ve 18. ayda 500 mg rituksimab idame protokolü alan rituksimab grubundaki hastaların %24'ünde nüks meydana geldi ve bu gruptaki hastaların %89'u 24. ayda tedavisi tam remisyona ulaştı (158). Bu tür idame infüzyon uygulamalarının gerekliliği, pemfigus hastalarının %80'e varan bir kısmının yetersiz yanıtları veya nüksetmelerini önlemek için ek infüzyonlara ihtiyaç duyduğunu gösteren önceki çalışmalara dayanıyordu (147). 59 hastayı içeren uzun dönem sonuçlu yakın tarihli büyük bir retrospektif çalışmada, hastaların %63'ü nüksetmiş ancak %95'i 1- 4 döngü RTX ile bir noktada tam remisyona ulaşmıştır; son infüzyondan 36 ay sonra ise tam remisyona oranının %27 olduğu tahmin edilmiştir (164). Bizim çalışmamızda 11 hasta tek siklus (0-2.hf) rituksimab tedavisi almıştı ve bunlardan sadece bir tanesi bir yıllık takipte hem klinik hem serolojik remisyona girmişti, diğer 10 hasta ise relaps ya da tedaviye direnç olduğu için ek tedaviye ihtiyaç duymuştu. Ve 7 hastaya ek adjuvan tedavilerle (MMF-AZA-dapson-KS) remisyona sağlanabilmişti. Bu da rituksimab tedavisinin etkili olmasına rağmen düşük doz adjuvan tedavi gerekliliğini ve nüksleri engellemek için idame doz gereksinimi olduğunu vurgulayan yukardaki çalışmalarla uyumluydu. Yine bu sonuçlara göre RTX tedavisinin uzun dönemde kullanımı remisyona sağlayabilecektir sonucu doğmaktadır.

Bu nedenle, rituksimabın ilk küründen sonra idame dozları gerekmektedir. Literatürde, yetersiz yanıt veya nüksetme durumunda ek RTX siklusları verilirken, bazı ekoller ampirik olarak planlanmış, 6 ay arayla ve birkaç yıl boyunca progresif aralıklarla idame infüzyon programını benimsemiştir ve bu konuda henüz kesin bir fikir birliği yoktur (166,167,165). Avrupa Deri ve Zührevi Hastalıklar Akademisi'nin (EADV), pemfigus tedavisine ilişkin yayınladığı yeni kılavuzda rituximab tedavisi ve idame protokollerinin başarısız olması durumunda (3-4 haftada hastalık kontrolü olmaması) klinik ve biyolojik parametrelere dayanan bir yönetim algoritması önermektedir (162). Biz kliniğimizde ilk siklus rituksimab uygulamasından sonra 6.ayda ampirik rituksimab uygulamaktayız. Hastanın devam eden takiplerinde nüks veya direnç olması durumunda 500 mg olacak şekilde idame uygulamalar yapmaktayız. Bu idame uygulamaları yapılırken hastaların klinik ve serolojik özellikleri değerlendirilmektedir. Yaptığımız çalışmada 34 hastanın 11 tanesi henüz ilk rituksimab kürünü almışken, hastalardan 7'si 3 kez, 8'i 4 kez, 5'i 5 kez, 3'ü 7 kez olmak üzere ortalama 3,56 kez rituksimab tedavisi almışlardı (min=2,max=7).

Tedavide ana hedeflerden biri, gereksiz infüzyonları ve yan etkileri önlemek ve hem maliyetleri hem de hastalık yükünü azaltmak için idame tedavisi programını daha iyi tanımlamaktır. EADV kılavuzlarında önerildiği gibi, idame tedavisi için klinik veya biyolojik prediktif belirteçlerin iyi tanımlanması ve bu belirteçlerin izlenmesi yoluyla nüksetme riski taşıyan hastaların belirlenmesi gerekir. Biz de çalışmamızda tedavi sonrası hastaların anti-dsg 1-3 düzeylerini değerlendirdik. Bunların hastalığın kliniğiyle korelasyonu var mı ve nüksü öngörmeye faydalı olabilir mi diye değerlendirdik.

Ritüksimab tedavisinde takipte kullanılan serolojik belirteçleri daha iyi kavrayabilmek için tedavinin immünolojik sistem üzerinden nasıl bir mekanizmayla etki ettiğini iyi anlamak gerekmektedir. RTX tedavisi, periferik kandan birkaç saat içinde hızlı bir şekilde B hücre tükenmesine neden olur ve dolaşımdaki B hücre havuzu, kök hücrelerden ortalama 6-12 ay sonra yeniden oluşturacağından etkisi bu süreye kadar devam eder. Mouquet H. ve ark.'nın yaptığı çalışma tedaviden 1 ve 2 yıl sonra hastaların sırasıyla sadece %10 ve %50'sinin eski periferik B hücre sayılarına geri ulaşabildiğini göstermişlerdir (168). Ritüksimab tedavisi ile B hücre repertuarında değişiklik olmakta ve B hücrelerin dolaşımda yeniden ortaya çıkışı ile patojen klonlar silinmekte ve saf B hücre klonları ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak pemfigus hastalarında ritüksimab

tedavisinin terapötik etkisi 2 mekanizmayla açıklanmıştır; ilki otoreaktif B hücrelerin eliminasyonu ile anti-dsg antikorlarında azalma ve ikincisi normal B hücre klonlarının gelişimi (bazı hastalarda görülen uzun süreli remisyonları açıklamaktadır)(169). Uzun ömürlü plazma hücreleri (LLPC) ise CD 20 taşımadıkları için bu tükenmeden etkilenmezler.

Bu noktada hastalığın nüks riskini ve tedaviye tanıtını değerlendirmek için bazı biomarkerlar kullanılmaktadır.

Bazı belirteçlerin sonuçlarla daha iyi ilişkili olduğu veya nüksetmeyi öngördüğü bildirilmiştir. B hücre ve T hücre sayıları, anti-dsg 1-3 antikor düzeyleri ve serum b hücresi aktivasyon faktör düzeylerinin (BAFF) bu belirteçlerdendir. Gerçekten de, yapılan meta-analizlerde ve uzun dönem takipli çalışmalarda, RTX etkinliğinin pemfigusun tipine, hastalık süresine veya tanı anındaki yaşa bağlı olmadığı gösterilmiştir (149,164) Biz kliniğimizde hastaların tanı ve takiplerinde anti dsg 1-3 düzeylerini kullandık.

Çalışmada hastalarımızın %50'sinde tam remisyon sağlanamamıştı ve özellikle kutanöz lezyonlar daha iyi gerilerken mukozal lezyonlarda tedaviye direnç mevcuttu. Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus hastalarında RTX'e zayıf klinik yanıt, tükenmeye dirençli B hücre alt kümeleri, özellikle de CD20 içermeyen bellek B hücrelerinin yüksek sayıları ile açıklanmıştır (170). Albers LN ve ark.'nın rituksimab tedavisi sonrası relapsla ilişkili biomarkerları araştıran çalışmasında tedaviden sonra düşük B hücre sayısı, B hücrelerinin hızla kaybolması ve bu hücrelerin daha uzun yeniden popülasyonu, daha düşük nüks oranı ile ilişki bulunmuştur (171). Ayrıca yapılan bir çalışmada uzun süreli remisyon, periferik kan repopülasyonundan sonra naif B hücresi / bellek B hücresi oranlarındaki artış, CD38+CD24+geçişli B-hücreleri ve IL-10 üreten B-hücresi oranlarındaki artış ve Dsg3-IgG+B hücrelerinin yokluğu ile açıklanmıştır (168). Özellikle, tedaviye dirençli pemfigus hastalarında RTX tedavisinden önce mevcut olanlarla aynı olan otoreaktif B hücresi klonlarının kalıcılığı bildirilirken, bunların ortadan kaybolduğu ve BCR repertuar çeşitliliğinin yeniden canlandığı, remitten hastalarda gösterilmiştir (168,169). Son zamanlarda, tedavi edilen pemfigus hastalarından minimal immünsüpresif tedaviler ile remisyona giren hastalarda, hastalığı tekrarlayan veya orta derecede immünsüpresif tedaviler alan kısmi remisyonundaki hastalara kıyasla daha yüksek sayıda Dsg3'e özgü bellek B hücresi bulunmuştur. Pollmann R. ve

arkadaşlarının 2019 yılında B hücre subpopulasyonunu inceleyen çalışmasında sistemik immünoşüpresif tedavilerin, dolaşımdaki otoreaktif B hücrelerinin sıklığını etkilediğini, özellikle en yüksek etkilenme oranının rituximab tedavisi görüp remisyona giren hastalarda olduğunu göstermiştir (172). Bu nedenle hem Dsg3'e özgü B hücre alt populasyonunu hem de bunların PV hastalarında RTX tedavisinden sonraki klonalitelere, relaps veya remisyonun prediktif faktörleri olarak doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

99 siklus RTX almış 62 pemfigus hastasını içeren retrospektif bir çalışmanın çok değişkenli analizinde, CD4+ T-hücre sayısının nüks oranı ile negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (171).

Serum BAFF düşüşü, B hücrelerinin yeniden populasyonu ve dolayısıyla klinik nüksleme ile ilişkilendirilmiştir (173).

Ancak anti dsg 1-3 düzeyleri ile pemfigus aktivitesi arasındaki ilişki hala tartışmalıdır ve birbiriyle çelişen birçok çalışma mevcuttur Dsg'ye özgü antikorların serolojik tespiti (ELISA), başlangıçta ve RTX tedavisinden sonra izlenebilir ve RTX'e yanıtı öngörme potansiyelini gösterir (174,175). Shimanovich I ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada başlangıç anti desmoglein 1-3 antikor düzeyleri rituksimab tedavisi sonrası remisyon ile daha fazla ilişkilendirilmiştir (164). Bizim çalışmamızda tedavi sonrası aktif şikayeti olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi antikor titreleri karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark görülmedi ve bu çalışmayla uyumsuzdu. Saleh MA ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmada serum anti-Dsg1'in başlangıç titresinin, bir RTX siklusundan sonra nüksleme süresi ile korele olduğu bulunmuştur (157). Ancak bizim çalışmamızda bunun aksine tedavi sonrası mukozal şikayetleri devam eden hastaların tedavi öncesi anti dsg 1 negatiflik oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ve bu çalışmayla çelişmektedir. RTX tedavisinden sonra, klinik remisyonun genellikle anti-Dsg1 ve anti-Dsg3 otoantikor titreleri ile paralel olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (168,176,177) Bizim çalışmamızda da rituksimab sonrası tedaviye dirençli ya da relaps görülen hastalarla, tedavi sonrası remisyonunda olan hastaların anti dsg 1-3 negatifleşme oranı kıyaslandığında, şikayeti olmayan grupta negatifleşme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ve bu çalışmalarla uyumluydu. Albers ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada, çok değişkenli analizde, pozitif anti-Dsg1 ve anti-Dsg3 titrelerinin nükslemeyi öngördüğünü, bunların pozitifliğinin sırasıyla

5.7 ve 8.0 kat nüks oranından sorumlu olduğunu göstermiştir (171). Bununla birlikte, anti-Dsg antikorlar, klinik remisyondan sonra bile hastaların yaklaşık %16-40'ında saptanabilir durumda kalabilir (177,178). Bizim çalışmamızda da % 47 hasta remisyonda olmasına rağmen pozitif (>20) antikor düzeyleri tespit edilmiştir ve bu çalışmalarla uyumludur. Ancak tüm bu çalışmalardaki çelişkili sonuçlar ve tutarsızlık, Dsg'in patojenik veya patojenik olmayan alt epitop bölgelerinden kaynaklanmaktadır (179,180). Antikor yanıtının desmogleinlerin belirli alt epitop bölgeleri ile izlenmesi, toplam anti-Dsg antikor düzeylerinin izlenmesinden daha anlamlı olabilir (özellikle klinik değişiklikler için daha az tahmin edici bulunan anti-Dsg3 için) (177).

Son olarak bazı hastalarda tedavi sonrası HACA (human anti chimeric antibody) tespit edilmiş olup, hastaların rituksimab ilacına karşı geliştirdikleri bir antikordur. Yapılan bazı çalışmalar bu antikor oluşumunun daha kötü klinik yanıt ve nüksetmeyle ilişkili olduğunu öne sürse de, HACA'lı hastaların (%59) 2 yıllık takipte remisyon oranında herhangi azalma olmadığı Ritux 3 çalışmasının post-hoc analizinde gösterilmiştir (159,181).

Bu nedenle, bu biyolojik belirteçler, RTX idame tedavisine ihtiyaç duyan hastaları tespit etmek için faydalıdır. EADV kılavuzları yakın zamanda pozitif anti-dsg antikor titreleri olan hastalarda idame infüzyon protokollerini önermiştir (162). Bu kılavuzların Avrupa'da uygulanması muhtemelen terapötik uygulamaların homojenleşmesine yol açacaktır; ancak, diğer belirteçleri dikkate alan idame stratejileri de değerlendirilmeye devam edilmelidir. Bizim çalışmamızda da anti desmoglein 1-3 düzeyleri rtx tedavisi sonrası anlamlı olarak azalmıştı. <20'nin altı değerler negatifleşme olarak değerlendiriliyor olup hastalarda tedavi sonrası, tedavi öncesinde göre anti desmoglein 1-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatifleşmişti. Tedavi sonrası 8 hasta serolojik olarak remisyonda iken klinik olarak remisyonda değildi ve dirençli lezyonları mevcuttu. Remisyonda olan 17 hastanın ise 9 tanesi serolojik olarak remisyonda iken (anti dsg1-3 <20) 8 hastanın 3 tanesi anti dg 1 ,3 tanesi anti dsg 3, 2 tanesi de anti dsg 1-3 pozitif. Ancak tedavi sonrası remisyonda olan ve olmayan hastaların 6.ay ve 1.yıl desmoglein 1-3 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Yine aynı hasta grubu anti desmoglein 1-3 negatifleşmesi üzerinden değerlendirildiğinde de anlamlı fark görülmedi. Tüm bu sonuçlar göstermektedir ki desmoglein düzeyleri tedaviye yanıtı değerlendirmede iyi bir belirteçtir ancak her zaman klinikle korele

olmayabileceği akılda bulundurulmalıdır. Ya da daha uzun süreli Rtx tedavilerinde başlangıça göre Dg-1 ve Dg3 ün anlamlı bir belirteç olacağı öngörülebilir. Bizim olgularımızın çoğu sadece ilk 2 doz indüksiyon ve 4 ila 5 tedavi Rtx alan hastalardan oluşmakta idi. Nüksleri öngörmek için daha fazla kişiselleştirilmiş prediktif belirteçlere ihtiyaç vardır bu konuda ileri çalışmalar gerekmektedir.

Yukarda bahsedilen biyobelirteçler yaygın olarak bulunmadıkları, pahalı oldukları ve sonuçlanması zaman aldığı için rutin olarak kullanılamamaktadır. Ayrıca, her zaman hastalık aktivitesi ile doğrudan bir korelasyon göstermediği akla getirilmelidir. C-reaktive protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), inflamasyonu değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan spesifik olmayan belirteçlerdir (182). CRP inflamasyonda daha erken yükselir ve daha kısa yarılanma ömrü olduğu için inflamasyonun azalmasıyla daha hızlı normal aralığa döner bu yüzden ESR'ye üstündür ve daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Ayrıca, düşük hastalık aktivitesine rağmen görülen normal değerler ve hastalar remisyonda olmasına rağmen görülen yüksek değerler ile bir dizi çalışmanın CRP ve ESR'nin sınırlı duyarlılığı olduğunu göstermiştir (182-185). Tek merkezden yapılan bir çalışmada pemfigus hastalığının şiddetiyle CRP ve ESR düzeyleri kıyaslanmış ve CRP düzeyiyle pemfigus şiddeti arasında korelasyon bulunurken, ESR düzeyiyle herhangi bir ilişki saptanmamış (186). İnflamatuvar hematolojik biyobelirteçlerin prognostik değeri son on yılda kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Bu belirteçlerin avantajları rutin tam kan sayımlarından kolayca erişilebilir olmasıdır. Ayrıca, birkaç hücre tipi içerirler ve bu nedenle immun-enflamatuvar yanıtının farklı yolları hakkında daha iyi fikir verebilirler. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), trombosit-nötrofil oranının (PNR) ve ortalama trombosit hacminin (MPV) inflamasyon durumunu yansıttığı ve farklı medikal koşullarda prognostik değere sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (187).

Biz de bu çelişkili sonuçlardan yola çıkarak son zamanlarda oldukça kolay ulaşılabilen popüler bir belirteç olan Sİİ düzeyi nüksü öngörmede bir belirteç olabilir mi sorusuyla yola çıkılarak bu indeks değerlendirildi. Sİİ trombosit x nötrofil / lenfosit oranı ile değerlendirilen 3 farklı hücre tipi içerdiği için farklı yollar hakkında daha fazla bilgi verebilen ve son yıllarda kanser ve inflamatuvar (psöriazis) birçok hastalıkta çalışılan ve prognostik önemi olan bir belirteçtir. Pemfigus vulgariste inflamasyonun ön planda olduğu bir hastalık olduğu için ve tedavi takibinde prognostik bir belirteç olabilir mi diye

baktık. Ancak sonuçlarımız gösterdi ki hastaların tedavi öncesi ve sonrası takiplerinde, tedavi sonrasında ise remisyonunda olan grupta, olmayan grup Sİİ düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Daha fazla hasta sayısıyla, daha uzun takiplerle daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (19).



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Tüm bu çalışmalar göstermiştir ki rituksimab pemfigus vulgarisi tedavi etmek için oldukça etkili ve yararlı bir biyolojik ajandır.

2. Ancak şu ana kadar yapılan çalışmalara göre yüksek nüks oranları mevcuttur ve ilaç uzun süreli ve sürekli remisyon sağlamamaktadır.

3. Pemfigus vulgaris tedavisinde ideal bir protokolle amaç hastalara KS ve konvansiyonel ajan kullandırmadan uzun süreli hastalıksız dönem sağlayabilmesidir.

4. Anti dsG 1-3 antikorları hastalığın tanı ve takibinde oldukça faydalı olmasına rağmen, nüksleri öngörmeye bazen yetersiz kalacağı ve hastalığın şiddetiyle her zaman korelasyon göstermeyebileceği akılda bulundurulmalıdır, bu yüzden ek infüzyon ihtiyacını karşılamak için kişiselleştirilmiş prediktif yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu yeni belirteçler için hastalığın patofizyolojisini açıklamaya çalışan teoriler gözden geçirilmelidir.

5. Rituksimaba dirençli hastalar veya da tedaviden sonra sık nüks oranlarından dolayı başka tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

6. Sİİ düzeyi bizim çalışmamızda anlamlı bir belirteç olarak bulunmadı, bu konuda daha fazla hastada, kontrol grubuyla yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007; 11:462.
2. Sitaru C, Zillikens D. Mechanisms of blister induction by autoantibodies. *Exp Dermatol* 2005; 14:861.
3. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest* 2006; 116:1159.
4. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17026.
5. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol* 2019; 10:1418.
6. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2011; 29:437.
7. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:844.
8. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* 2018; 66:255.
9. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010; 9:A379.
10. Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Invest Dermatol* 1996; 107:68.
11. Rocha-Alvarez R, Ortega-Loayza AG, Friedman H, et al. Endemic pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2007; 143:895.
12. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011; 29:432.
13. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin* 2011; 29:405.
14. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989; 92:4.

15. Brenner S, Wohl Y. A survey of sex differences in 249 pemphigus patients and possible explanations. *Skinmed* 2007; 6:163.
16. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 1995; 104:302.
17. Abrèu-Velez AM, Hashimoto T, Bollag WB, et al. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:599.
18. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355:1800.
19. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54:1.
20. Hu CH, Michel B, Schiltz JR. Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody. An ultrastructural study. *Am J Pathol* 1978; 90:345.
21. Schiltz JR, Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. *J Invest Dermatol* 1976; 67:254.
22. Schiltz JR, Michel B, Papay R. Pemphigus antibody interaction with human epidermal cells in culture. *J Clin Invest* 1978; 62:778.
23. Supapannachart N, Mutasim DF. The distribution of IgA pemphigus antigen in human skin and the role of IgA anti-cell surface antibodies in the induction of intraepidermal acantholysis. *Arch Dermatol* 1993; 129:605.
24. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982; 306:1189.
25. Ding X, Diaz LA, Fairley JA, et al. The anti-desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris sera are pathogenic. *J Invest Dermatol* 1999; 112:739.
26. Roscoe JT, Diaz L, Sampaio SA, et al. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer. *J Invest Dermatol* 1985; 85:538.
27. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323:1729.
28. Futamura S, Martins C, Rivitti EA, et al. Ultrastructural studies of acantholysis induced in vivo by passive transfer of IgG from endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem). *J Invest Dermatol* 1989; 93:480.

29. Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, Nishikawa T. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J Clin Invest* 1994; 94:59.
30. Amagai M, Hashimoto T, Green KJ, et al. Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 1995; 104:895.
31. Waschke J. The desmosome and pemphigus. *Histochem Cell Biol* 2008; 130:21.
32. Getsios S, Waschke J, Borradori L, et al. From cell signaling to novel therapeutic concepts: international pemphigus meeting on advances in pemphigus research and therapy. *J Invest Dermatol* 2010; 130:1764.
33. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity* 2012; 45:7.
34. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:167.
35. Ding X, Aoki V, Mascaro JM Jr, et al. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol* 1997; 109:592.
36. Amagai M, Karpati S, Prussick R, et al. Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic. *J Clin Invest* 1992; 90:919.
37. Bhol K, Natarajan K, Nagarwalla N, et al. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:5239.
38. Hudemann C, Maglie R, Llamazares-Prada M, 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; 142:915.
39. Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN, et al. The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *N Engl J Med* 1989; 320:1463.
40. Funakoshi T, Lunardon L, Ellebrecht CT, et al. Enrichment of total serum IgG4 in patients with pemphigus. *Br J Dermatol* 2012; 167:1245.
41. Golinski ML, Lemieux A, Maho-Vaillant M, et al. The Diversity of Serum Anti-DSG3 IgG Subclasses Has a Major Impact on Pemphigus Activity and Is Predictive of Relapses After Treatment With Rituximab. *Front Immunol* 2022; 13:849790.
42. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, et al. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103:461.

43. 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; 168:669.
44. Jamora MJ, Jiao D, Bystryjn JC. Antibodies to desmoglein 1 and 3, and the clinical phenotype of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:976.
45. Mao X, Nagler AR, Farber SA, et al. Autoimmunity to desmocollin 3 in pemphigus vulgaris. *Am J Pathol* 2010; 177:2724.
46. Rafei D, Müller R, Ishii N, et al. IgG autoantibodies against desmocollin 3 in pemphigus sera induce loss of keratinocyte adhesion. *Am J Pathol* 2011; 178:718.
47. Müller R, Heber B, Hashimoto T, et al. Autoantibodies against desmocollins in European patients with pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:898.
48. Tateishi C, Tsuruta D, Nakanishi T, et al. Antidesmocollin-1 antibody-positive, antidesmoglein antibody-negative pemphigus herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:e8.
49. Kljuic A, Bazzi H, Sundberg JP, et al. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris. *Cell* 2003; 113:249.
50. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem* 2000; 275:29466.
51. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by Pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol* 2000; 157:1377.
52. Nguyen VT, Ndoye A, Shultz LD, et al. Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. *J Clin Invest* 2000; 106:1467.
53. Nagasaka T, Nishifuji K, Ota T, et al. Defining the pathogenic involvement of desmoglein 4 in pemphigus and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1484.
54. Hashimoto T. Immunopathology of IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19:683.
55. Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O, et al. Human desmocollin 1 (Dsc1) is an autoantigen for the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Invest Dermatol* 1997; 109:127.
56. Hashimoto T, Komai A, Futei Y, et al. Detection of IgA autoantibodies to desmogleins by an enzyme-linked immunosorbent assay: the presence of new minor subtypes of IgA pemphigus. *Arch Dermatol* 2001; 137:735.

57. Hashimoto T, Teye K, Ishii N. Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University. *Br J Dermatol* 2017; 176:168.
58. Prost C, Intrator L, Wechsler J, et al. IgA autoantibodies bind to pemphigus vulgaris antigen in a case of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:846.
59. Wang J, Kwon J, Ding X, et al. Nonsecretory IgA1 autoantibodies targeting desmosomal component desmoglein 3 in intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *Am J Pathol* 1997; 150:1901.
60. Kárpáti S, Amagai M, Liu WL, et al. Identification of desmoglein 1 as autoantigen in a patient with intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type of IgA pemphigus. *Exp Dermatol* 2000; 9:224.
61. Ishii N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T. Immunolocalization of target autoantigens in IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:62.
62. Firooz A, Mazhar A, Ahmed AR. Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:434.
63. Abida O, Kallel-Sellami M, Joly P, et al. Anti-desmoglein 1 antibodies in healthy related and unrelated subjects and patients with pemphigus foliaceus in endemic and non-endemic areas from Tunisia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1073.
64. Brautbar C, Moscovitz M, Livshits T, et al. HLA-DRw4 in pemphigus vulgaris patients in Israel. *Tissue Antigens* 1980; 16:238.
65. Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, et al. Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:5056.
66. Szafer F, Brautbar C, Tzfonli E, et al. Detection of disease-specific restriction fragment length polymorphisms in pemphigus vulgaris linked to the DQw1 and DQw3 alleles of the HLA-D region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84:6542.
67. Sinha AA, Brautbar C, Szafer F, et al. A newly characterized HLA DQ beta allele associated with pemphigus vulgaris. *Science* 1988; 239:1026.
68. Miyagawa S, Higashimine I, Iida T, et al. HLA-DRB1\*04 and DRB1\*14 alleles are associated with susceptibility to pemphigus among Japanese. *J Invest Dermatol* 1997; 109:615.
69. Lombardi ML, Mercurio O, Ruocco V, et al. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113:107.

70. Petzl-Erler ML, Santamaria J. Are HLA class II genes controlling susceptibility and resistance to Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem)? *Tissue Antigens* 1989; 33:408.
71. Cerna M, Fernandez-Viña M, Friedman H, et al. Genetic markers for susceptibility to endemic Brazilian pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) in Xavante Indians. *Tissue Antigens* 1993; 42:138.
72. Abida O, Zitouni M, Kallel-Sellami M, et al. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles. *Br J Dermatol* 2009; 161:522.
73. Pavoni DP, Roxo VM, Marquart Filho A, Petzl-Erler ML. Dissecting the associations of endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) with HLA-DRB1 alleles and genotypes. *Genes Immun* 2003; 4:110.
74. Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M, 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; 143:337.
75. Parameswaran A, Attwood K, Sato R, et al. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol* 2015; 172:729.
76. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991; 67:869.
77. Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9:34.
78. Igawa K, Matsunaga T, Nishioka K. Involvement of UV-irradiation in pemphigus foliaceus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:216.
79. Reis VM, Toledo RP, Lopez A, et al. UVB-induced acantholysis in endemic Pemphigus foliaceus (Fogo selvagem) and Pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:571.
80. Muramatsu T, Iida T, Ko T, Shirai T. Pemphigus vulgaris exacerbated by exposure to sunlight. *J Dermatol* 1996; 23:559.
81. Kawana S, Nishiyama S. Involvement of membrane attack complex of complement in UV-B-induced acantholysis in pemphigus. *Arch Dermatol* 1990; 126:623.
82. Tan SR, McDermott MR, Castillo CJ, Sauder DN. Pemphigus vulgaris induced by electrical injury. *Cutis* 2006; 77:161.
83. Tur E, Brenner S. Contributing exogenous factors in pemphigus. *Int J Dermatol* 1997; 36:888.

84. Brenner S, Tur E, Shapiro J, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 2001; 40:562.
85. Brenner S, Wohl Y. A burning issue: burns and other triggers in pemphigus. *Cutis* 2006; 77:145.
86. Ruocco V, Pisani M. Induced pemphigus. *Arch Dermatol Res* 1982; 274:123.
87. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, et al. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31:374.
88. Inadomi T. A case of pemphigus foliaceus aggravated in an irradiated area by radiotherapy against breast cancer. *Indian J Dermatol* 2015; 60:93.
89. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998; 16:393.
90. Marsden RA, Vanhegan RI, Walshe M, et al. Pemphigus foliaceus induced by penicillamine. *Br Med J* 1976; 2:1423.
91. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 2011; 29:455.
92. Feng S, Zhou W, Zhang J, Jin P. Analysis of 6 cases of drug-induced pemphigus. *Eur J Dermatol* 2011; 21:696.
93. Chen WS, Tetzlaff MT, Diwan H, et al. Suprabasal acantholytic dermatologic toxicities associated checkpoint inhibitor therapy: A spectrum of immune reactions from paraneoplastic pemphigus-like to Grover-like lesions. *J Cutan Pathol* 2018; 45:764.
94. Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14:930.
95. Kavala M, Topaloğlu Demir F, Zindanci I, et al. Genital involvement in pemphigus vulgaris (PV): correlation with clinical and cervicovaginal Pap smear findings. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:655.
96. Kavala M, Altıntaş S, Kocatürk E, et al. Ear, nose and throat involvement in patients with pemphigus vulgaris: correlation with severity, phenotype and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1324.
97. Memar O, Jabbehdari S, Caughlin B, Djalilian AR. Ocular surface involvement in pemphigus vulgaris: An interdisciplinary review. *Ocul Surf* 2020; 18:40.
98. Torchia D, Romanelli P, Kerdel FA. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:417.
99. Amagai M. Pemphigus. In: *Dermatology*, 3rd ed, Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, et al (Eds), Elsevier, 2012. Vol 1, p.461.

100. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin* 2011; 29:373.
101. Yoshida K, Takae Y, Saito H, et al. Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:839.
102. Shinkuma S, Nishie W, Shibaki A, et al. Cutaneous pemphigus vulgaris with skin features similar to the classic mucocutaneous type: a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33:724.
103. Ohshima Y, Tamada Y, Matsumoto Y, Watanabe D. A case of cutaneous type pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2012; 51:1398.
104. Payne AS, Stanley JR. Pemphigus. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, et al (Eds), McGraw Hill, 2012. Vol 1, p.586.
105. Lebeau S, Müller R, Masouyé I, et al. Pemphigus herpetiformis: analysis of the autoantibody profile during the disease course with changes in the clinical phenotype. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35:366.
106. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:649.
107. Kasperkiewicz M, Kowalewski C, Jabłońska S. Pemphigus herpetiformis: from first description until now. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:780.
108. Peterman CM, Vadeboncoeur S, Schmidt BA, Gellis SE. Pediatric Pemphigus Herpetiformis: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol* 2017; 34:342.
109. Hashimoto T, Yasumoto S, Nagata Y, et al. Clinical, histopathological and immunological distinction in two cases of IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:636.
110. Noursari HC, Deterding R, Wojtczak H, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999; 340:1406.
111. Gushi M, Yamamoto Y, Mine Y, et al. Neonatal pemphigus vulgaris. *J Dermatol* 2008; 35:529.
112. Zhao CY, Chiang YZ, Murrell DF. Neonatal Autoimmune Blistering Disease: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol* 2016; 33:367.
113. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Coexistent Solid Malignancies in Pemphigus: A Population-Based Study. *JAMA Dermatol* 2018; 154:435.
114. Chiu YW, Chen YD, Hua TC, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with pemphigus: a nationwide case-control study in Taiwan. *Eur J Dermatol* 2017; 27:375.

115. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association Between Pemphigus and Neurologic Diseases. *JAMA Dermatol* 2018; 154:281.
116. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Bipolar Disorder Associated with Another Autoimmune Disease-Pemphigus: A Population-based Study. *Can J Psychiatry* 2018; 63:474.
117. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, et al. Pemphigus and hematologic malignancies: A population-based study of 11,859 patients. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:1084.
118. Bystryn JC and Rudolph JL: Pemphigus. *Lancet* 366: 61-73, 2005.
119. Kridin K: Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. *Ther Clin Risk Manag* 14: 757-778, 2018.
120. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, Setterfield JF and Yesudian PD: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 177: 1170-1201, 2017.
121. Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K and Kitajima Y; Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease: Japanese guidelines for the management of pemphigus. *J Dermatol* 41: 471-486, 2014.
122. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, Mimouni D, Borradori L, Feliciani C, Ioannides D, et al: Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29: 405-414, 2015.
123. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP and Micheletti RG: Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol* 76: 1-9, 2017.
124. Almugairen N, Hospital V, Bedane C, Duvert-Lehembre S, PicardD, Tronquoy AF, Houivet E, D'incan M and Joly P: Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 69: 583-588, 2013.
125. Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, Davatchi F, Balighi K, Esmaili N, Akhyani M, Hallaji Z, Seirafi H and Mortazavi H: Randomized double blind trial of prednisolone and

azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27: 1285-1292, 2013.

126. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V and Anhalt GJ: Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: A multicenter, randomized, placebocontrolled trial. *J Invest Dermatol* 130: 2041-2048, 2010.

127. Porro AM, Hans Filho G and Santi GH: Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 94 (Suppl 1): 20-32, 2019.

128. Baum S, Greenberger S, Samuelov L, Solomon M, Lyakhovitsky A, Trau H and Barzilai A: Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 22: 83-87, 2012.

129. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J, Labecka H, Cwikla J, Natorka U and Blaszczyk M: Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 8: 85-92, 2007.

130. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, Caillot F, Golinski ML, Labeille B, Picard-Dahan C, et al; French study group on autoimmune bullous skin diseases: First-line rituximab combined with shortterm prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): A prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 389: 2031-2040, 2017.

131. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, Kaneko F, Izaki S, Tamaki K, Ikezawa Z, et al; Pemphigus Study Group: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 60: 595-603, 2009.

132. Tavakolpour S, Mirsafaei HS and Delshad S: Management of pemphigus disease in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 77: e12601, 2017.

133. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert D, Lauret P, Lorette G, Prigent F, Triller R, et al: Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 124: 1659-1663, 1988.

134. Kolesnik M, Becker E, Reinhold D, Ambach A, Heim MU, Gollnick H and Bonnekoh B: Treatment of severe autoimmune blistering skin diseases with combination of protein A immunoadsorption and rituximab: A protocol without initial high dose or pulse steroid medication. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28: 771-780, 2014.
135. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, Schumacher N, Westermann L, Kramer J, Zillikens D and Schmidt E: Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: A pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol* 166: 154-160, 2012. 42. Ellebrecht CT, Choi E
136. Zhang Y, Xing Z, Zhou K, Jiang S. The Predictive Role of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in the Prognosis of Stroke Patients. *Clin Interv Aging*. 2021 Dec 1;16: 1997-2007.
137. Dincer Rota, D., & Tanacan, E. (2021). The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis. *International journal of clinical practice*, 75(6), e14101.
138. D, U. (2015). Nötrofil/lenfosit Oranının Pemfigus Vulgaris ile İlişkisi. *Konuralp Medical Journal* , 7 (2) , 88-92 .
139. Askin O, Ozkoca D, Kutlubay Z, Mat MC. A retrospective analysis of pemphigus vulgaris patients: Demographics, diagnosis, co-morbid diseases and treatment modalities used. *Northern clinics of Istanbul* 2020;7(6):597-602.ü
140. Kanokrungrsee, S., Anunrangsee, T., Tankunakorn, J., Srisuwanwattana, P., Suchonwanit, P., & Chanprapaph, K. (2021). Rituximab Therapy for Treatment of Pemphigus in Southeast Asians. *Drug design, development and therapy*, 15, 1677–1690.
141. Sharma VK, Gupta V, Bhari N, Singh V. Rituximab as an adjuvant therapy for pemphigus: experience in 61 patients from a single center with long-term follow-up. *Int J Dermatol*. 2020 Jan;59(1):76-81. doi: 10.1111/ijd.14546. Epub 2019 Jun 30.
142. Jelti, L., Prost-Squarcioni, C., Ingen-Housz-Oro, S., Caux, F., Bernard, P., Bedane, C., Alexandre, Groupe Bulles de la SFD et la Filière des maladies rares dermatologiques (FIMARAD) (2019). Actualisation des recommandations françaises de traitement du pemphigus [Update of the French

recommendations for the management of pemphigus]. *Annales de dermatologie et de venerologie*, 146(4), 279–286.

143. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am. J. Hematol.* 66(2), 142–144 (2001).

144. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J. Am. Acad. Dermatol.* 47(5), 785–788 (2002).

145. Leshem YA, Hodak E, David M, Anhalt GJ, Mimouni D. Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 68(3), 404–411 (2013).

146. Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, De Pita` O. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67(4), 617–622 (2012).

147. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun. Rev.* 14(4), 323–331 (2015).

148. Wang H-H, Liu C-W, Li Y-C, Huang Y-C. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm. Venereol.* 95(8), 928–932 (2015).

149. Amber KT, Hertl M. An assessment of treatment history and its association with clinical outcomes and relapse in 155 pemphigus patients with response to a single cycle of rituximab. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 29(4), 777–782 (2015).

150. Balighi K, Kamran B, Daneshpazhooh M et al. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a Phase II clinical trial. *Int. J. Dermatol.* 52(7), 862–867 (2013).

151. Vinay K, Cazzaniga S, Amber KT, Feldmeyer L, Naldi L, Borradori L. Rituximab as first-line adjuvant therapy for pemphigus: retrospective analysis of long-term outcomes at a single center. *J. Am. Acad. Dermatol.* 78(4), 806–808 (2018).

152. Temel, A., Karakaş, A.A., Ergun, E., Özkesici, B., Uğurlu, N., Uğurlu, N., Nazlım, B., Koç, S., Erat, A., Bozkurt, S., Dicle, Ö., Alpsoy, E., Yılmaz, E., & Uzun, S. (2015). Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory pemphigus vulgaris. *Turkderm*, 49, 117-124.

153. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Cosnes A et al. First-line treatment of pemphigus vulgaris with a combination of rituximab and high-potency topical corticosteroids. *JAMA Dermatol.* 151(2), 200–203 (2015).
154. Ahmed AR, Nguyen T, Kaveri S, Spigelman ZS. First line treatment of pemphigus vulgaris with a novel protocol in patients with contraindications to systemic corticosteroids and immunosuppressive agents: preliminary retrospective study with a seven year follow-up. *Int. Immunopharmacol.* 34, 25–31 (2016).
155. Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. *Br. J. Dermatol.* 170(6), 1341–1349 (2014).
156. Colliou N, Picard D, Caillot F et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci. Transl. Med.* 5(175), 175ra30 (2013).
157. Saleh MA. A prospective study comparing patients with early and late relapsing pemphigus treated with rituximab. *J. Am. Acad. Dermatol.* 79(1), 97–103 (2018).
158. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 389(10083), 2031–2040 (2017).
159. Chen DM, Oduyungbo A, Csinady E et al. Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect. *Br. J. Dermatol.* 182(5), 1111–1119 (2020).
160. Murrell DF, Pen˜a S, Joly P et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations of an international panel of experts. *J. Am. Acad. Dermatol.* 82(3), 575–585 (2020).
161. Murrell DF, Sprecher E. Rituximab and short-course prednisone as the new gold standard for new-onset pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Br. J. Dermatol.* 177(5), 1143–1144 (2017).
162. Joly P, Horwath B, Patsatsi A 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) doi:10.1111/jdv.16752 (Epub ahead of print)
163. Kim, T.H., Choi, Y., Lee, S.E., Lim, J.M. and Kim, S.-C. (2017), Adjuvant rituximab treatment for pemphigus: A retrospective study of 45 patients at a single center with long-term follow up. *J Dermatol*, 44: 615-620.

164. Shimanovich I, Baumann T, Schmidt E, Zillikens D, Hammers CM. Long-term outcomes of rituximab therapy in pemphigus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 4 may 2020 doi: 10.1111/jdv.16561 [Epub ahead of print].
165. Sanchez J, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Antonicelli F, Bernard P. Rituximab as single long-term maintenance therapy in patients with difficult-to-treat pemphigus. *JAMA Dermatol.* 154(3), 363–365 (2018).
166. Gregoriou S, Giatrakou S, Theodoropoulos K et al. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: prophylactic treatment with rituximab does not appear to be beneficial. *Dermatology* 228(2), 158–165 (2014).
167. Heelan K, Al-Mohammed F, Smith MJ et al. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol. *JAMA Dermatol.* 150(7), 703–708 (2014).
168. Mouquet H, Musette P, Gougeon M-L et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J. Invest. Dermatol.* 128(12), 2859–2869 (2008).
169. Hammers CM, Chen J, Lin C et al. Persistence of anti-desmoglein 3 IgG+ B-cell clones in pemphigus patients over years. *J. Invest. Dermatol.* 135(3), 742–749 (2015).
170. Leandro MJ. B-cell subpopulations in humans and their differential susceptibility to depletion with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Arthritis Res. Ther.* 15(Suppl. 1), S3 (2013).
171. Albers LN, Liu Y, Bo N, Swerlick RA, Feldman RJ. Developing biomarkers for predicting clinical relapse in pemphigus patients treated with rituximab. *J. Am. Acad. Dermatol.* 77(6), 1074–1082 (2017).
172. Pollmann R, Walter E, Schmidt T et al. Identification of autoreactive B cell subpopulations in peripheral blood of autoimmune patients with pemphigus vulgaris. *Front. Immunol.* 10, 1375 (2019).
173. Cambridge G, Perry HC, L Nogueira et al. The effect of B-cell depletion therapy on serological evidence of B-cell and plasmablast activation in patients with rheumatoid arthritis over multiple cycles of rituximab treatment. *J. Autoimmun.* 50, 67–76 (2014).
174. Daneshpazhooh M, Zafarmand Sedigh V, Balighi K et al. Immunologic prediction of relapse in patients with pemphigus vulgaris (PV) in clinical remission. *J. Am. Acad. Dermatol.* 74(6), 1160–1165 (2016).
175. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch. Dermatol.* 145(5), 529–535 (2009)
176. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, Podstawa E, Debus D, Hertl M. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 128(12), 2850–2858 (2008).

177. Naseer SY, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Detailed profiling of anti-desmoglein autoantibodies identifies anti-Dsg1 reactivity as a key driver of disease activity and clinical expression in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity* 48(4), 231–241 (2015).
178. Daneshpazhooh M, Kamyab K, Kalantari M-S et al. Comparison of desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay and direct immunofluorescence for evaluation of immunological remission in pemphigus vulgaris. *Clin. Exp. Dermatol.* 39(1), 41–47 (2014).
179. Behzad M, Mo'bs C, Kneisel A et al. Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 166(4), 844–852 (2012).
180. Muller R, Hunzelmann N, Baur V et al. Targeted immunotherapy with rituximab leads to a transient alteration of the IgG autoantibody profile in pemphigus vulgaris. *Dermatol. Res. Pract.* 2010, 321950 (2010).
181. Schmidt E, Hennig K, Mengede C, Zillikens D, Kromminga A. Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus. *Clin. Immunol.* 132(3), 334–341 (2009).
182. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr.* 2015 Jun;38(3):93-4.
183. Chandrashekhara S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama KR, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017 Oct;20(10): 1457–67.
184. Aktürk S, Büyükavcı R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2017 Aug;36(8):1885–9.30
185. Jung JY, Lee E, Suh CH, Kim HA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with disease activity in polymyalgia rheumatica. *J Clin Lab Anal.* 2019 Nov;33(9):e23000.
186. Handjani F, Saki N, Hosseini M, Tadayon T. Can we consider erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein as a severity index in pemphigus vulgaris? *Indian J Dermatol.* 2018;20(81):84–8.
187. Lyakhovitsky, A., Dascalu, J., Drousiotis, T., Barzilai, A., & Baum, S. (2021). Hematological Inflammatory Markers in Patients with Pemphigus Vulgaris. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 237(6), 912–920. <https://doi.org/10.1159/000512916>



