



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PEMFİGUS VULGARİS'TE REMİSYON VE RELAPS FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yasin KÜÇÜK

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Aralık 2022
İSTANBUL



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

PEMFİGUS VULGARİS'TE REMİSYON VE RELAPS FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yasin KÜÇÜK

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Salih GÜREL**

**Aralık 2022
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Yasin KÜÇÜK'ün hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PEMFIGUS VULGARIS'TE REMİSYON VE RELAPS FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı tez, tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin

Ünvanı, Adı ve Soyadı: Prof. Dr. Yasa Aslı Erdemir

Ünvanı, Adı ve Soyadı: Doç. Dr. Melek Aslan Kayıran

Ünvanı, Adı ve Soyadı: Doç. Dr. Gülselam Atış

Tarih: 05

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin başından sonuna bana her zaman yol gösterici olan, hekimliğin sadece tanı ve tedaviden ibaret olmadığını, etik ve ahlaki değerlerin de bir o kadar önemli olduğunu bana öğreten, hekimliğe ve hayata dair engin tecrübelerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında desteğini her zaman arkamda hissettiğim çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübesine ihtiyaç duyduğumda hiçbir zaman beni geri çevirmeyen, eğitici ve öğretici olmanın kutsal bir meslek olduğunu bana öğreten değerli hocam Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e;

Tezimin hazırlanma sürecinde büyük emekleri olan, tüm yoğunluğuna rağmen her ihtiyaç duyduğumda bana sabırla yardımcı olan Uzm. Dr. Ozan Erdem'e;

Beraber çalışma fırsatı bulduğum ve üzerimde çokça emekleri olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Filiz Cebeci Kahraman, Prof. Dr. Necmettin Akdeniz, Prof. Dr. Ayşe Serap Karadağ'a;

Bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Melek Aslan Kayıran, Doç. Dr. Güldehan Atış, Uzm. Dr. Hasan Aksoy, Uzm. Dr. Sümeyye Altıntaş Kakşı'ye;

Klinikte beraber çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemi sağlayan ve meslek hayatım boyunca bana her zaman iyiliği, doğruluğu ve adaletli olmayı öğütleyen değerli anneme ve babama;

Desteklerini her zaman arkamda hissettiğim değerli abim ve ablama;

Hayatımın en mutlu anlarını bana yaşatan, en zor zamanlarda bile elimden tutan, sevgiyi, şefkati ve merhameti bana tekrar öğreten biricik eşim Dr. Emine Erdem Küçük'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasin Küçük

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. GİRİŞ VE SINIFLANDIRMA	2
2.2. TARİHÇE	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.4. ETİYOLOJİ	3
2.4.1. Genetik faktörler	4
2.4.2. İlaçlar.....	4
2.4.3. Viral hastalıklar ve malignite	4
2.4.4. Hormonlar	5
2.4.5. Yiyecekler	5
2.4.6. Stres.....	5
2.4.7. Fiziksel ajanlar	5
2.5. PATOGENEZ	5
2.6. KLİNİK.....	7
2.7. TANI.....	9
2.8. AYIRICI TANI.....	10
2.9. TEDAVİ.....	10
2.9.1. Birinci basamak tedaviler.....	10
2.9.2. Kortikosteroid koruyucu ajanlar	12
2.9.3. Destekleyici tedaviler	14
2.10. İZLEM VE SEYİR	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	18
3.2. ÇALIŞMA PLANI.....	18

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI	22
4. BULGULAR	23
4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK	23
4.1.1. Demografik özellikler	23
4.1.2. Klinik özellikler	24
4.1.3. Tedavi özellikleri	26
4.1.4. Prognostik hastalık grupları	33
4.2. ANALİTİK İSTATİSTİK	34
4.2.1. Prognostik gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması	34
4.2.2. Prognostik gruplar arası klinik özelliklerin karşılaştırılması	35
4.2.3. Prognostik gruplar arası başlangıç tedavisinin karşılaştırılması	37
4.2.4. Tedavi özelliklerine göre ciddi kortikosteroid yan etkilerinin karşılaştırılması	38
4.2.5. Tedavisiz tam remisyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	39
4.2.6. Relaps gelişen ve gelişmeyen hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	41
4.2.7. Tek relaps ve birden fazla relaps gelişen hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	41
4.2.8. Tedavisiz tam remisyon elde edilen olgular içerisinde takipte relaps gelişen ve gelişmeyenler olguların karşılaştırılması	44
4.2.9. Tedavisiz tam remisyona etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	44
4.2.10. Relaps gelişimine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	46
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	55
EKLER	57
KAYNAKLAR	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması	2
Tablo 2. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi.....	21
Tablo 3. Pemfigus vulgaris hastalarının demografik özellikleri.....	23
Tablo 4. Pemfigus vulgaris hastalarına tanı anında eşlik eden komorbiditeler	24
Tablo 5. Pemfigus vulgaris hastalarının başvuru anındaki tutulum yerine göre dağılımları.....	24
Tablo 6. Pemfigus vulgaris hastalarında tanıya kadar geçen süre ve takip süresi.....	25
Tablo 7. Pemfigus vulgaris hastalarının tanı anındaki desmoglein antikoru düzeyleri.....	25
Tablo 8. Pemfigus vulgaris hastalarının başlangıç tedavi özellikleri	26
Tablo 9. Pemfigus vulgaris hastalarının hastalığın seyri boyunca aldığı tedaviler	27
Tablo 10. Pemfigus vulgaris hastalarında kümülatif sistemik kortikosteroid dozu	27
Tablo 11. Pemfigus vulgaris hastalarında kortikosteroidlere karşı gelişen yan etkiler	28
Tablo 12. Pemfigus vulgaris hastalarında tedaviye yanıt özellikleri.....	29
Tablo 13. Pemfigus vulgaris hastalarının tedavisiz tam remisyon özellikleri.....	30
Tablo 14. Tedavisiz remisyona ulaşılan hastalarda remisyon anındaki desmoglein antikoru düzeyleri	30
Tablo 15. Pemfigus vulgaris hastalarında relaps durumu ve sayısı.....	31
Tablo 16. Pemfigus vulgaris hastalarında ilk relapsa kadar geçen süre	31
Tablo 17. Relaps gelişen PV olgularında anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 antikoru düzeyleri.....	32
Tablo 18. Relaps gelişen PV olgularında relapsta verilen KS dozu.....	33
Tablo 19. Pemfigus vulgaris hastalarının çalışma anındaki güncel hastalık durumu.....	33
Tablo 20. Prognostik gruplardaki hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	34
Tablo 21. Tanı anındaki yaşın prognostik gruplara göre dağılımı	35
Tablo 22. Hastalık başlangıcındaki tutulum yerinin prognostik gruplara göre dağılımı.....	35
Tablo 23. Tanıda gecikme süresinin prognostik gruplara göre dağılımı	36
Tablo 24. Prognostik gruplara göre PV hastalarının tanı anında desmoglein antikoru düzeyleri	36
Tablo 25. Prognostik gruplara göre PV hastalarının başlangıç tedavi özellikleri	37
Tablo 26. Prognostik gruplara göre PV hastalarının başlangıç kortikosteroid dozları.....	37
Tablo 27. Tedavi özelliklerine göre ciddi kortikosteroid yan etkilerinin karşılaştırılması	38
Tablo 28. Tedavisiz tam remisyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 29. Relaps gelişen ve gelişmeyen hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 30. Tek relaps ve birden fazla relaps olan hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	43
Tablo 31. Tedavisiz tam remisyon gelişen olgular içerisinde takipte relaps gelişen ve gelişmeyen olguların karşılaştırılması	45
Tablo 32. Tedavisiz tam remisyona etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	46
Tablo 33. Relaps gelişimine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Otoimmün büllü hastalıklardaki hedef yapılar olan desmozom ve hemidesmozomları oluşturan moleküller(29)	6
Şekil 2. PV tanılı hastanın oral mukozasında dilin ventral yüzünde bül, bül artıkları ve erode alanlar (A); sırt bölgesinde intakt bül, bül artığı içeren krutlu erode alanlar, postenflamatuvar hiperpigmente yama alanları (B)	8
Şekil 3. Tedavisiz tam remisyona ulaşma durumu	29
Şekil 4. Remisyon ve relaps özelliklerine göre prognostik gruplar.....	34
Şekil 5. Tanı anındaki yaşın prognostik gruplar arası dağılımı	35
Şekil 6. Prognostik gruplar arası başlangıç kortikosteroid dozu dağılımı.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti-dsg-1: Anti-desmoglein-1 antikor

Anti-dsg-3: Anti-desmoglein-3 antikor

DİF: Direkt immünfloresan inceleme

DM: Diyabetes mellitus

Dsg-1: Desmoglein-1

Dsg-3: Desmoglein-3

EADV: Avrupa Dermatoveneroloji Derneği

ELISA: Enzyme-linked immunoabsorbant assay

G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

HT: Hipertansiyon

IQR: Çeyrekler arası uzaklık

İVIG: İntravenöz immunglobin

İİF: İndirekt immünfloresan inceleme

KPS: Kimlik paylaşım sistemi

KS: Kortikosteroid

MMF: Mikofenolat mofetil

PF: Pemfigus foliaceus

PV: Pemfigus vulgaris

Th2: T helper 2

TPMT: Tiyopürin metiltransferaz

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

ÖZET

PEMFİGUS VULGARİS'TE REMİSYON VE RELAPS FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Pemfigus vulgaris (PV), deri ve mukozalarda tutulum yapabilen, büller ve bunların açılmasıyla oluşan erozyonların izlendiği, remisyon ve relapslarla seyreden otoimmün büllöz bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı PV hastalarında, hastalığın seyri esnasında remisyon ve relapsı etkileyen demografik ve klinik özelliklerle birlikte tedavi özelliklerinin araştırılmasıdır.

Çalışmamıza 1995-2022 yılları arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran; klinik, histopatolojik ve immünolojik tetkikler sonucunda PV tanısı konulan 312 olgudan çalışma kriterlerini karşılayan 67 olgu dahil edilerek retrospektif olarak incelendi.

Çalışma grubunun yaş ortalaması 45,0 olarak saptanmış olup kadın/erkek oranı ise 2,5:1 olarak bulundu. Tanı anında hastaların %49,2'sinde mukokutanöz tutulum izlenmiş olup, %46,2'sinde yalnızca mukozal, %4,6'sında ise yalnızca kutanöz tutulum görüldü. Çalışmaya dahil edilen olguların %45,2'sinde hastalık başlangıcında sadece sistemik kortikosteroid tedavisi verilirken %54,8'ine kortikosteroid ile birlikte adjuvan immünsüpresif ajan verilmişti. Çalışma grubundaki olguların %71,6'sında en az 6 ay süreli tedavisiz tam remisyon elde edilmişti. Çalışma grubundaki olguların 50'sinde (%74,6) hastalığın seyri sırasında en az 1 kez relaps görülmüştü. Hastalığın seyri esnasında en az 1 kez relaps gözlenen hastalarda, takip sırasında adjuvan immünsüpresif ajan kullanma oranının relaps görülmeyen hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Çalışmamızda, hastalığın seyri boyunca tek relaps izlenen hastalarda, multipl relaps görülen hastalara göre başlangıç kortikosteroid dozunun daha yüksek, başlangıçta adjuvan immünsüpresif ajan kullanımının daha yüksek olduğunu saptandı ($p=0,033$ ve $0,010$). Konsolidasyon fazının sonu ve minimal tedavide tam remisyon ulaşma süresinin ise tedavisiz tam remisyona ulaşmayı etkilemediği bulundu. Tedavisiz tam remisyona ulaşmayı etkileyen faktörler incelendiğinde tek değişkenli lojistik

regresyon analizinde başlangıç kortikosteroid dozunun 60 mg/gün'den yüksek olması remisyona ulaşmayı artıran faktör olarak bulunurken ($p=0,020$) çok değişkenli analizde anlamlı fark görülmedi ($p=0,058$). Relaps gelişimine etkili faktörler incelendiğinde tanı anında kutanöz tutulum görülmesi çok değişkenli analizde relaps riskini artıran faktör olarak saptandı ($p=0,029$).

Çalışmamız sonucunda başlangıç steroid dozunun yüksek olmasının remisyona ulaşmayı artıran bağımsız değişken olduğu görülmüştür. Tanı anında kutanöz tutulum varlığının ise relaps riskini artıran bağımsız değişken olduğu saptanmıştır. Hastalığın erken sonlanım noktası olan konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresinin tedavisiz tam remisyona ulaşmayı etkilemediği izlenmiştir. Çalışmamız, PV olgularında remisyon ve relapsı etkileyen prognostik faktörlerin tanımlanmasında literatüre katkıda bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Pemfigus vulgaris, remisyon, relaps, prognostik faktörler, kortikosteroid

ABSTRACT

INVESTIGATION OF REMISSION AND RELAPS FACTORS IN PEMPHIGUS VULGARIS

Pemphigus vulgaris (PV) is an autoimmune bullous disease that can involve the skin and mucous membranes, in which blisters and erosions due to eroding are observed, and progresses with remissions and relapses. The aim of this study is to investigate the demographic and clinical features and treatment characteristics that affect remission and relapse during the course of the disease in PV patients.

In our study, between 1995-2022, Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, Department of Dermatology and Venereal Diseases; Among 312 cases diagnosed with PV as a result of clinical, histopathological and immunological examinations, 67 cases meeting the study criteria were included and analyzed retrospectively.

The mean age of the study group was determined as 45.0 and the female/male ratio was found to be 2.5:1. Mucocutaneous involvement was observed in 49.2% of the patients at the time of diagnosis, only mucosal involvement was observed in 46.2% and only cutaneous involvement in 4.6%. In 45.2% of the cases included in the study, only systemic corticosteroid treatment was given at the onset of the disease, while an adjuvant immunosuppressive agent was given together with corticosteroids in 54.8%. Complete remission without treatment for at least 6 months was achieved in 71.6% of the cases in the study group. Relapse was observed at least once during the course of the disease in 50 (74.6%) of the patients in the study group. In patients with at least one relapse during the course of the disease, the rate of using adjuvant immunosuppressive agents during follow-up was found to be significantly higher than in patients without relapse ($p=0.001$). We found that patients with a single relapse throughout the course of the disease had a higher initial corticosteroid dose and a higher initial use of adjuvant immunosuppressive agents compared to patients with multiple relapses ($p=0.033$ and 0.010). We found that the end of the consolidation phase and the time to achieve complete remission with minimal treatment did not affect achieving complete remission without treatment. The

factors affecting achieving complete remission without treatment were analyzed by logistic regression analysis: In univariate analysis, initial corticosteroid dose higher than 60 mg/day was found to be a factor increasing the achievement of remission ($p=0.020$), while no significant difference was observed in multivariate analysis ($p=0.058$). When we examined the factors affecting the development of relapse, cutaneous involvement at the time of diagnosis was found to be a factor increasing the risk of relapse in multivariate analysis ($p=0.029$).

As a result of our study, we found that a high initial steroid dose was the independent variable that increased the achievement of remission. We determined that the presence of cutaneous involvement at the time of diagnosis was the independent variable that increased the risk of relapse. We found that the time to reach the end of the consolidation phase, which is the early endpoint of the disease, did not affect the achievement of complete remission without treatment. Our study contributed to the literature in defining the prognostic factors affecting remission and relapse in PV cases.

Keywords: Pemphigus vulgaris, remission, relapse, prognostic factors, corticosteroid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pemfigus vulgaris (PV), deri ve mukozalarda intraepidermal büller ve bunların açılmasıyla oluşan erozyonlar ile seyreden, histopatolojisinde suprabazal ayrışma ve akantolizin izlendiği nadir görülen otoimmün bullöz bir hastalıktır. Tedavi edilmediğinde ölümcül seyredebilen bu hastalıkta kortikosteroidlerin (KS) ve immünsüpresif tedavilerin kullanımı ile birlikte mortalite büyük ölçüde azalmıştır. Özellikle uzun süreli kortikosteroidlerin kullanımına bağlı gelişen yan etkiler ise önemli bir morbidite sebebidir. Son yıllarda bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimabın pemfigus vulgaris tedavisinde kullanılması, kortikosteroidlere ve diğer immünsüpresiflere gereksinimi azaltmış ve bu tedavilere bağlı morbiditenin azalmasına sebep olmuştur (1).

Genellikle remisyon ve relaps dönemleriyle seyreden PV'nin nadir görülen bir hastalık olması sebebi ile hastalığın seyrini etkileyecek faktörler ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardaki olgu sayılarının yetersizliği, çalışma tasarımlarının farklılığı ve bazen birbiri ile çelişkili sonuçlar daha fazla üzerinde çalışılması gerektirmektedir.

Bu çalışmada tedavi sürecinde gözlenen remisyon ve relaps durumlarına göre gruplandırılan PV tanılı hastalarda; demografik özellikler, klinik özellikler ve tedavi parametreleri ortaya konarak hastalığın seyrini etkileyebilecek faktörlerin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GİRİŞ VE SINIFLANDIRMA

Pemfigus, keratinositleri birbirine bağlayan adhezyon molekülleri olan desmozomal proteinlere karşı antikor gelişimi ile karakterize, deri ve mukozalarda bül ve erozyonların izlendiği otoimmün suprabazal büllöz hastalık grubunu temsil eder. Pemfigus grubu hastalıklar; epidermal ayrışmanın düzeyi, hedef antijen, etyoloji ve klinik özelliklerine göre alt sınıflara ayrılmıştır (Tablo 1). Hastalığın majör iki alt sınıfını pemfigus vulgaris (PV) ve pemfigus foliaceus (PF) oluştururken, paraneoplastik pemfigus, pemfigus herpetiformis ve IgA pemfigusu nadir görülen diğer alt türlerdir (2,3). Ayrıca pemfigus vejetans, pemfigus vulgarisin; fogo selvagem ve pemfigus eritematozus ise pemfigus foliaceusun nadir görülen klinik varyantlarıdır.

Tablo 1. Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması

Pemfigus vulgaris • Pemfigus vejetans
Pemfigus foliaceus • Fogo selvagem (Endemik pemfigus foliaceus) • Pemfigus eritematozus (Senear-Usher sendromu)
Paraneoplastik pemfigus
IgA pemfigusu • Subkorneal püstüler dermatoz tipi • İntraepidermal nötrofilik tip
Pemfigus Herpetiformis

2.2. TARİHÇE

İlk kez 1791 yılında Wickman tarafından kullanılan pemfigus terimi, kökenini Yunanca’da sulu kabarcık anlamına gelen “pemphix” kelimesinden almaktadır (4). Beutner

ve Jordon 1964 yılında indirekt immünfloresan yöntemi ile pemfigus vulgarisli hasta serumlarında keratinosit yüzey antijenlerine karşı dolaşan antikorları ortaya koymuşlardır (5). 1980’li yıllarda pemfigus etiopatogenezinde rol oynayan dokudaki hedef antijenler immünopresipitasyon ve immünblot yöntemleri kullanılarak tanımlanmıştır (6). 1997 yılına gelindiğinde Ishii ve arkadaşları PV ve PF hasta serumlarında desmoglein-1 (dsg-1) ve desmoglein-3’e (dsg-3) karşı oluşan otoantikorları “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemi ile göstererek pemfigus grubu hastalıkların tanısında büyük bir ilerleme kaydetmiştir (7).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

PV, pemfigus grubu hastalıklar içerisinde en sık görülen alt tiptir. Tüm dünyada görülebilmekle birlikte Akdeniz ve Ortadoğu gibi bazı coğrafi bölge ülkelerinde ve Aşkenaz Yahudileri gibi bazı etnik kökenlerde daha sık görüldüğü saptanan PV’nin yıllık insidansı milyonda 0.76 ile 16.1 arasında değişmektedir (8). 2017’de Kiridin ve arkadaşları tarafından İsrail’de yapılan bir çalışmada PV insidansının İsrail’de yaşayan Yahudilerde Araplara göre 3.6 kat daha fazla olduğu izlenmiştir (9).

Pemfigus ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erkek/kadın oranı 1:1,1 ile 1:1,7 arasında değişmektedir (3). Ülkemizde bu konuda Uzun ve ark. tarafından 2006’da Akdeniz bölgesinde yapılan çalışmada yıllık insidans milyonda 2.4 ve kadın/erkek oranı 1:1,4 olarak saptanmıştır (10). 2017 yılında Türkiye genelinde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise PV yıllık insidansı milyonda 4.7 ve kadın erkek oranının 1:1.41 olduğu görülmüştür (11). Yine bu çalışma sonucunda en sık gözlenen pemfigus alt tipi %87,3 ile PV olup ardından %9,6 ile pemfigus foliaceus (PF) gelmektedir. PV klinik alt tiplerine bakıldığında ise en sık %43,2 ile mukokutanöz tip olduğu görülmektedir. Farklı ülkelerden bildirilen epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın başlangıç yaşı 36.5-72,4 arasında değişmekle birlikte nadiren çocukluk çağında da görülebilmektedir (8,12).

2.4. ETİYOLOJİ

Pemfigus; etiyojisi tam olarak aydınlatılamayan, genetik yatkınlık zemininde çeşitli eksojen ve endojen faktörlerin tetiklediği düşünülen multifaktöriyel bir hastalıktır (13).

2.4.1. Genetik faktörler

Farklı etnik gruplarda yapılan genetik çalışmalar pemfigus grubu hastalıkların kalıtsal zemini olduğunu doğrulamıştır. Özellikle insan lökosit antijeni olarak da bilinen HLA gen grubundan HLA sınıf II allelleri ile PV arasında ilişki saptanmıştır (14). 2011’de yapılan bir çalışmada PV hastalarının %95 inde HLA-DRB1*0402 (özellikle Musevi etnik kökene mensup kişilerde) ve HLA-DQB1*0503 allellerinden birini taşıdığı gösterilmiştir (15).

Ülkemizde ise Doğu Anadolu bölgesinde PV hastalarında HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*14 ve HLAA*03 allellerinde yükseklik görüldüğü saptanmıştır (16).

2.4.2. İlaçlar

Pemfigusu tetikleyebilen ilaçlara bakıldığında üç grup dikkati çekmektedir: Sülfidril içeren tiyol grubu ilaçlar (penisilamin, kaptopril, penisilin ve türevleri), fenol grubu ilaçlar (eroin, aspirin, rifampin vb.) ve non-fenol, non-tiyol grubu ilaçlar (sefalosporinler, piroksikam ve diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar, interlökin alfa, imikimod vb.) (17). Bu ilaçlar keratinosit agregasyonunu sağlayan enzimlere etki ederek akantolize yol açmaktadır.

2.4.3. Viral hastalıklar ve malignite

Viral enfeksiyonların otoimmüniteyi tetikleyerek otoimmün hastalıkları indüklediği ve alevlendirebildiği bilinmektedir. Bazı kronik enfeksiyonlar (HIV, HBV, HCV vb.) pemfigus tedavisinde kullanılan immünsüpresif tedaviler ile aktive olabilmektedir. Bu gibi durumlarda tedavinin dozunun düşürülmesi ve tedavi süresinin kısaltılması durumunda pemfigus alevlenmesi görülebilmektedir (18). Herpes grubu virüs enfeksiyonlarının pemfigus relapsına yol açabildiği iyi bilinse de literatürde herpes virüs enfeksiyonlarıyla tetiklenen PV olguları da mevcuttur (19). Yapılan başka bir çalışmada PV tanılı hastaların kan ve deri örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile HSV, EBV ve human herpes virüs-6’ya (HHV-6) ait DNA sekansları saptanması da viral enfeksiyon etkenlerinin pemfigus etiyolojisinde rolü olabileceğini göstermiştir (20).

Malignitelerin pemfigus ile ilişkisine bakıldığında paraneoplastik pemfigusun en sık non-Hodgkin lenfoma; daha az sıklıkta kronik lenfositik lösemi, Castleman hastalığı, plazma hücre diskrazileri ve timoma ile ilişkili olduğu görülmüştür (21). PV nin malignite ile ilişkisi ile tartışmalıdır ve bu konuda ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.4.4. Hormonlar

Pemfigus olgularının çoğunda gebelik esnasında hastalık alevlenmekte fakat doğumdan sonra remisyon gerçekleşmektedir. Gebelik ile birlikte östrojen düzeyindeki artışın T helper 2 (Th2) yönünde kaymaya yol açtığı ve Th2 ile ilişkili sitokinlerin IgG üretimini artırdığı öne sürülmüştür (22).

2.4.5. Yiyecekler

Sarımsak, pırasa, soğan, kırmızı acı biber pemfigusu tetiklediği ve şiddetlendirdiği bilinen yiyecekler olmakla birlikte mevcut kanıtlar, diyet faktörleri ile pemfigus arasında güçlü bir bağlantı olmadığını desteklemektedir (13,23).

2.4.6. Stres

Emosyonel stresin pemfigus hastalarında hastalığı alevlendirebildiği görülmüştür (24).

2.4.7. Fiziksel ajanlar

Pemfigusu tetikleyebildiği ve alevlendirebildiği en iyi bilinen fiziksel ajan ultraviyole radyasyondur. Literatürde güneş ışığına maruziyet sonrası PV alevlenmesi gelişen olgu sunumları mevcuttur (25). Bununla birlikte, PF, PV hastaları ve kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada PF ve PV hastalarında ultraviyole B ışını ile maruziyet sonrası sağlam deride akantoliz oluşumu izlenmesine rağmen kontrol grubunda görülmemesi de pemfigus hastalarında ultraviyole maruziyete hassasiyeti göstermektedir(26).

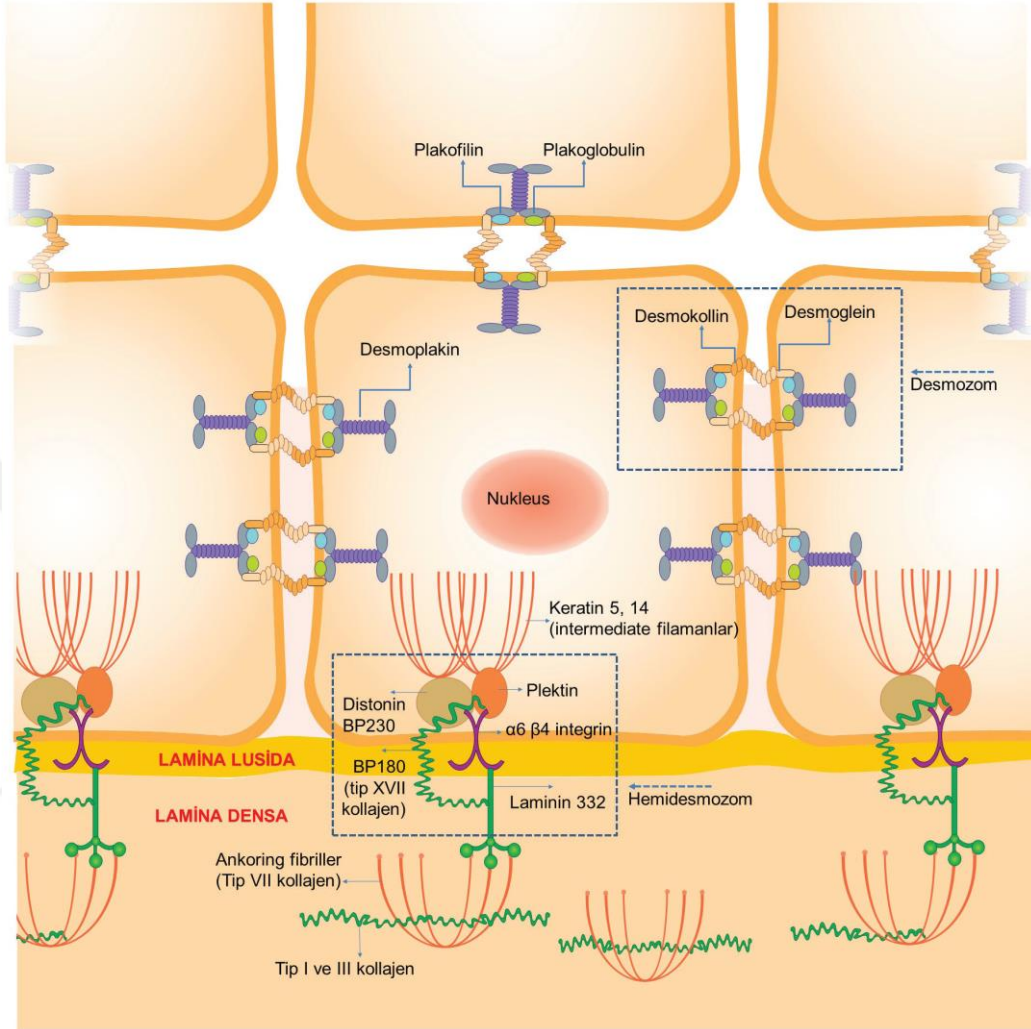
İyonize radyasyon, termal ve elektrik yanıklarının da pemfigusu tetikleyebildiği gösterilmiştir (13,27).

2.5. PATOGENEZ

Pemfigus, keratinositlerin hücrelerarası adezyonunu sağlayan desmozomal kaderinlere karşı IgG sınıfı otoantikor gelişimi ile sonuçlanan otoimmün büllöz hastalık grubudur. Desmozomların hasarlanması sonucunda keratinositler birbirinden ayrışarak; histopatolojik olarak akantoliz, klinik olarak vezikül ve bül oluşumu ile sonuçlanan tabloyu meydana getirir.

Keratinosit adezyonunda görevli olan desmozomlar; plakofilin, plakogloblin ve desmoplakin adı verilen sitoplazmik parçalardan ve desmozomal kaderinler adı verilen transmembranöz parçalardan oluşur (Şekil 1)(28,29). Desmozomların transmembran parçasını oluşturan desmozomal kaderinler desmokolli ve desmogleinlerdir (30).

Desmogleinlerin dört izoforma sahip olduğu gösterilmiştir. Bunlardan desmoglein-1 (dsg-1) ve desmoglein-3 (dsg-3) yalnızca çok katlı yassı epitelde bulunurken, desmoglein-2 desmozomların yer aldığı tüm dokularda bulunur; desmoglein-4 ise kıl foliküllerinde bulunur(31).



Şekil 1. Otoimmün büllü hastalıklardaki hedef yapılar olan desmozom ve hemidesmozomları oluşturan moleküller(29)

Pemfigus patogenezinde kabul görmüş en eski teori, Amagai ve Stanley tarafından 1999 da tanımlanan “desmoglein kompensasyon teorisi”dir (32). Bu teori temelde dsg-1 ve dsg-3’ün cilt ve mukoza dağılımındaki farklılıklara dayanmaktadır. Buna göre dsg-1, deride tüm epidermis boyunca, yoğun olarak da yüzeysel tabakalarda eksprese edilirken; dsg-3 ekspresyonu ise epidermisin bazal tabaka gibi daha alt tabakalarında yoğunlaşmıştır. Mukozalarda ise tüm epidermis boyunca hâkim olan desmosomal kaderin dsg-3 iken, dsg-1 çok az miktarlarda bulunur (33).

Desmoglein kompensasyon teorisine göre desmoglein tiplerinden birinin kaybını diğeri kompanse etmektedir. Dsg-1’e karşı otoantikor gelişimi ile oluşan PF’de mukozal

yüzeylerde dsg-1 in kaybını dsg-3 kompanse edebildiğinden akantoliz gerçekleşmemektedir. Öte yandan deride subkorneal alan gibi yüzeysel katmanlarda dsg-3 bulunmadığından dsg-1 kaybını kompanse edemez ve akantoliz meydana gelerek klinikte fragil büller olarak karşımıza çıkar. Yalnızca dsg-3'e karşı antikor gelişimi ile meydana gelen mukozal PV'de deride tüm katmanlarda bulunan dsg-1, dsg-3'ün kaybını kompanse eder fakat mukozal yüzeylerde dsg-3 kaybı kompanse edilemez ve akantoliz oluşumu ile sonuçlanır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda dsg-3'e karşı otoantikor geliştiren PF tanılı hastalar, dsg-1'e karşı otoantikor geliştiren mukozal PV tanılı hastalar ve hem dsg-1 hem dsg-3 otoantikorları negatif olan pemfigus hastaları gibi klinik ve serolojik profiller arasındaki uyumsuzlukların görülmesi pemfigus patogenezinin desmoglein kompanzasyon teorisinden daha kompleks olduğunu ortaya koymuştur (34). Pemfigus hastalarında desmoplakinler, desmokollin, hücre membran reseptörleri (nikotinik ve muskarinin asetilkolin reseptörleri), anneksinler ve bazı mitokondriyal proteinler gibi otoantijenlerin tanımlanması da bu görüşü desteklemektedir (35).

Hastalık patogenezindeki bir diğer görüş ise otoantikorlar aracılığı ile indüklenen keratinosit apoptozunun akantolize yol açtığıdır (36). Wang ve arkadaşları, 2004 yılında yaptığı çalışmada pemfigus otoantikorlarının Fas reseptörüne bağlandığını ve bunun sonucunda meydana gelen sinyal yollarının aktivasyonu ile kaspazların aktive olarak apoptozu tetiklediğini göstermiştir. Buna karşın 2009 yılında Schmidt ve arkadaşları ise pemfigus vulgaris hastalarında apoptoz görülmeden akantoliz varlığını göstererek bu görüşe karşı çıkmışlardır (37).

2.6. KLİNİK

Pemfigusun en sık görülen majör alt tipi olan PV, tipik olarak oral mukozada ağrılı ülserasyonlar ile başlar (38). Oral mukozanın herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte en sık tutulan bölgeler bukkal mukoza ve damak mukozasıdır (39). PV hastalarının neredeyse tamamında hastalığın seyri sırasında mukozal tutulum görülür. Mukozalarda görülen büller hızla erode olduğundan genellikle klinik muayene esnasında sadece erozyonlar görülür. Oral mukoza dışında burun mukozası, genital mukoza, larenks, özofagus ve oküler mukoza tutulumu görülebilir. PV hastalarında oral mukoza tutulumuna bağlı şiddetli ağrı ve erode lezyonlar yemek yemeyi zorlaştırarak kilo kaybı ve malnütrisyonu sebep olabilir.

PV hastalarında deri lezyonlarının gelişimi oral mukoza lezyonları ile paralellik gösterebildiği gibi mukozal lezyonlardan haftalar-aylar sonra da başlayabilmektedir. Deri lezyonları yoğun olarak saçlı deri, boyun, aksilla ve üst gövdede görülmekle birlikte tüm

vücut tutulabilmektedir (3). PV’de kutanöz lezyonlar, tipik olarak kolayca açılarak üzeri kurutlanan erozyonlara dönüşen fragil büllerle karakterizedir. Skar bırakmayan bu lezyonlar genellikle postenflamatuvar hiperpigmentasyon ile iyileşir. Şiddetli PV hastalarında tabloya tırnak tutulumu eklenebilir (40).



Şekil 2. PV tanılı hastanın oral mukozasında dilin ventral yüzünde bül, bül artıkları ve erode alanlar (A); sırt bölgesinde intakt bül, bül artığı içeren krutlu erode alanlar, postenflamatuvar hiperpigmente yama alanları (B)

PV hastalarında bül kenarı veya normal deride mekanik travma ile indüklenebilen epidermal ayrışma meydana gelmesi Nikolsky bulgusu olarak adlandırılır (33). Sağlam büllerin üzerine baskı uygulanmasıyla büllerin perifere doğru genişlemesi Asboe-Hansen bulgusu veya Nikolsky II olarak adlandırılır. Sağlam deriye baskı uygulanarak deride ayrışma meydana gelmesine ise direkt Nikolsky adı verilir. Bu bulgular klinik olarak akantolizi ve hücre adezyonunun kaybını temsil eder ve PV ye spesifik değildir; toksik epidermal nekroliz gibi durumlarda da görülebilir (41).

Pemfigus vejetans; aksiller, inguinal, intergluteal bölge ve meme altı gibi intertrijnoz alanlarda vejetatif kitlelerle seyreden PV alt tipidir (42).

PV’den sonra en sık görülen pemfigus formu olan PF’de büller subkorneal olarak yerleşim gösterir. Bunun sonucunda klinik olarak nadiren görülebilen fragil büller kolayca rüptüre olarak yerini erozyonlara bırakır (43). Lezyonlar genellikle saçlı deri, yüz, gövde üst kısmı gibi seboreik bölgelerde görülür. Hastalığın pemfigus eritematozus ve fogo selvagem (endemik pemfigus foliaceus) olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır.

Pemfigus herpetiformis klinik olarak dermatitis herpetiformis benzeri bir tablo ile karakterize nadir görülen bir pemfigus varyantıdır (2).

Paraneoplastik pemfigus tipik olarak ağrılı, inatçı stomatitin izlendiği şiddetli mukozal tutulum ile seyreden pemfigus alt tipidir (44). En sık non-Hodgkin lenfoma ile

birlikteliği görülse de kronik lenfositik lösemi, plazma hücre diskrazileri ve timoma gibi malignitelere eşlik edebilir.

IgA pemfigusu, epidermisteki desmozomal veya nondesmozomal hücre yüzey antijenlerine karşı IgA tipinde antikor gelişimi ile sonuçlanan, klinik olarak ortası kurutlu anüler veya sirsinat yerleşimli vezikülopüstüler lezyonlar ile karakterize pemfigus alt tipidir (45).

2.7. TANI

Klinik olarak PV düşünülen olgularda kesin tanı; histopatolojik bulgular ile birlikte direkt ve indirekt immünfloresan incelemeleri ve serolojik bulgular eşliğinde konur (3). Aktif lezyon tabanından kazıntı alınarak uygulanan Tzanck yayma uygulaması da PV tanısını destekleyici pratik ve hızlı bir tanı yöntemidir (46). Bu yöntemde akantolitik keratinositlerin görülmesi PV tanısını destekler.

Histopatolojik inceleme için alınacak biyopsi mümkünse bölün tamamını içermeli, bölün tamamen alınamadığı durumlarda biyopsi örneği bül ve sağlam deriyi içerecek şekilde alınmalıdır. Lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde suprabazal bölgede intraepitelyal ayrışma ile birlikte akantolizin görülmesi, bazal keratinositlerin bazal membran zonunda oluşturduğu “mezartaşı manzarası” ve eozinofillerin görüldüğü seyrek enflamatuvar infiltratın varlığı PV için tipiktir (47).

Direkt immünfloresan inceleme (DİF) ile suprabazal bölgede interselüler alanda IgG ve C3 birikimi görülmesi PV tanısında altın standart tanı yöntemidir (33). DİF inceleme için alınacak biyopsi örneği perilezyonel normal deriden alınmalıdır.

İndirekt immünfloresan (İİF) yöntemi; maymun özofagus epiteli, insan derisi gibi substratlar üzerinde serumda dolaşan otoantikorların saptanması esasına dayanır ve pemfigus hastalarının %80’inden fazlasında pozitif olarak izlenir (48). Duyarlılığı DİF incelemeden daha düşük olup ELISA yönteminden daha yüksektir. Öte yandan ELISA yönteminin dolaşan otoantikorları saptamadaki özgüllüğü daha yüksek bulunmuştur (49).

Pemfigus hasta serumundaki IgG sınıfı anti-desmoglein-1 (anti-dsg-1) ve anti-desmoglein-3 (anti-dsg-3) otoantikorları kantitatif olarak saptayabilen ELISA yöntemi duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmasının yanında uygulamasının kolay olması ve hızlı sonuç vermesi sebebiyle sıkça kullanılmaktadır. ELISA ile saptanabilen anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 otoantikorlarının düzeyleri hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiğinden hastalık takibi ve tedavi planlamasına yardımcı olmaktadır (50).

2.8. AYIRICI TANI

PV hastalarındaki oral mukoza lezyonlarının ayırıcı tanısında aftöz ülserler, herpetik stomatit, liken planus gibi durumlarla birlikte Stevens-Johnson sendromu gibi ilaç erüpsiyonları ve diğer otoimmün büllü hastalıklar düşünülmelidir (51). Oral mukozada bir aydan uzun süredir iyileşmeyen ağrılı ülserasyonların varlığında öncelikle PV düşünülmelidir. PV'ye ait deri lezyonlarının ayırıcı tanısında PF, paraneoplastik pemfigus, büllöz pemfigoid, lineer IgA büllöz dermatozu gibi diğer otoimmün büllü hastalıklar, Grover hastalığı ve Hailey-Hailey hastalığı yer alır.

2.9. TEDAVİ

PV tedavi edilmediğinde neredeyse her zaman ölümcül seyreden bir hastalıktır (52,53). Hastalığın tedavisinde KS'ler ve diğer immünsüpresiflerin kullanımıyla mortalite yıllar içerisinde %5 ila 10 arasına gerilemiştir (4).

Günümüzde pemfigus tedavisinde temel amaç deri ve mukoza lezyonlarının kontrolü ve iyileşmesinin, tedavi yan etkilerini minimize edecek şekilde sağlanmasıdır. Tedavinin amaçları arasında; büllöz lezyonların iyileşmesiyle beraber hastalığa bağlı fonksiyon kaybını minimuma indirmek, hastalığın nükslerinin önlenmesi, hastaların yaşam kalitesini iyileştirilmesi ve uzun süreli KS ve immünsüpresif tedavi kullanımına bağlı yan etki gelişiminin sınırlandırılması sayılabilir (50).

Uluslararası Büllü Hastalıklar Konsensus Grubu tarafından 2020'de yayınlanan pemfigus tanı ve tedavi kılavuzuna göre tedaviler; birinci basamak tedaviler ve steroid koruyucu ajanlar olmak üzere ikiye ayrılmıştır (54). Bununla birlikte hastalara uygun destekleyici tedaviler önerilmektedir.

2.9.1. Birinci basamak tedaviler

2.9.1.1. Kortikosteroidler

Pemfigus hastalığında mortaliteyi büyük ölçüde azaltan birinci basamak tedavi seçeneğidir. Günümüzde pemfigusa bağlı mortalite uzun süreli KS kullanımına bağlı komplikasyonlar nedeni ile meydana gelmektedir.

Kortikosteroidler, anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak ve proenflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak etkisini gösterir (55). Böylelikle hücrel ve humoral immüniteye etki ederek pemfigusta sorumlu otoantikörlerin üretimini azaltır.

Sistemik KS'ler 1990'lı yıllara kadar daha yüksek dozlarda verilirken (2-2.5 mg/kg/gün); yapılan çalışmalarda yüksek doz steroidlerin hastalığın uzun vadeli seyrini

etkilemediğinin gösterilmesi üzerine günümüzde daha düşük dozlarda başlanması önerilmektedir (56). Günümüzde çeşitli tedavi kılavuzlarında sistemik steroidlerin başlangıç dozu olarak 0.5-1.5 mg/kg/gün önerilmektedir (50,54,57). Genel yaklaşım, yan etki riskini minimize etmek için mümkün olan en kısa süre ve en küçük dozla hastalığı tedavi etmek olmalıdır. Özellikle KS'ye bağlı yan etki riskinin yüksek olduğu hastalarda, uzun süreli steroid kullanımı öngörüldüğünde (>4 ay) ve minimal tedavi üzerindeki dozlarda uzun süre kalındığında (10 mg/gün) sistemik KS tedavisine immünsüpresif ajanların eklenmesi önerilmektedir. Ancak bununla birlikte bu yaklaşımın tek başına KS kullanımına üstünlüğü ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (54). Refrakter vakalarda konvansiyonel tedaviye ek olarak intravenöz pulse steroid tedavisi verilebilmektedir.

KS'nin yan etkileri genellikle doz bağımlıdır (55). Kısa süreli yan etkileri arasında geçici hiperglisemi ve hipertansiyon, psikiyatrik yan etkiler, Cushing sendromu, menstrüel düzensizlik, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyonlara yatkınlık ve kas güçsüzlüğü bulunurken; uzun süreli yan etkileri ise iyatrojenik diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz, osteoporoz, posterior subkapsüler katarakt, miyopati, sekonder adrenal yetmezlik, avasküler kemik nekrozu, hiperlipidemi, lenfopeni, nötrofili gibi hematolojik yan etkiler, stria, peteşi ve purpura, akneiform döküntü ve akantozis nigrikans gibi kutanöz yan etkiler olarak sayılabilir (58,59).

2.9.1.2. Rituksimab

Rituksimab, CD20 antijenine karşı geliştirilen kimerik yapıda monoklonal IgG antikorudur. CD20, özellikle pre-B ve matür B hücrelerinde eksprese edilen bir transmembran reseptörüdür (60). Rituksimab, CD20 reseptörüne bağlanıp; farklı mekanizmalarla antikor üreten B lenfositlerin ölümüne yol açarak etkisini gösterir.

Uluslararası Büllü Hastalıklar Konsensus Grubu, yeni tanıli orta-şiddetli PV hastalarında ve kortikosteroid ve/veya adjuvan tedaviler ile remisyon elde edilemeyen hastalarda rituksimabı ilk seçenek olarak gösterirken; Avrupa Dermatoveneroloji Derneği (EADV) hem hafif hem de orta-şiddetli yeni tanıli PV hastalarında rituksimab tedavisini birinci basamak olarak önermektedir (50,54). Birinci basamak tedavide rituksimabın kullanımı sistemik KS dozunun hızlı azaltılmasına olanak vererek KS yan etkilerinden korunmayı sağlar. Ülkemizde de rituksimabın, orta ve şiddetli PV hastalarının tedavisinde kullanımı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından onaylanmıştır.

Pemfigus tedavisinde rituksimab uygulaması genellikle romatoid artrit protokolü (2 hafta ara ile 2 kez 1000 mg/gün) veya lenfoma protokolü (1 hafta ara ile 4 kez 375 mg/m²/gün) şeklinde yapılabilmektedir. Farklı tedavi rejimlerinin incelendiği 2015'teki bir

meta-analizde romatoid artrit protokolü uygulanan hastaların lenfoma protokolü uygulanan hastalara göre daha kısa sürede hastalık kontrolüne ulaştığı ve daha uzun süre tedavisiz remisyonda kaldığı görülmüştür (61). Rituksimabın B hücrelerini tüketici etkisi en az 6 ay devam ettiğinden klinik relaps durumunda veya tedaviden 6 ay sonra tedavi tekrarlanabilir (54,62).

İnfüzyon reaksiyonları ve enfeksiyonlar rituksimab tedavisinin en sık görülen yan etkileridir. Ateş, titreme, bulantı, kusma ve hipotansiyon gibi infüzyona bağlı yan etkiler; premedikasyon olarak uygulanan parasetamol, sistemik kortikosteroidler ve antihistaminikler ile genellikle kontrol altına alınabilir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sepsis, nötropeni, beyin apsesi gibi yan etkiler ise hayatı tehdit edebilen ciddi yan etkileridir (63). Rituksimab tedavisi alan hastalarda özellikle *P.carinii* pnömonisi riski artmış olup trimetoprim-sulfametoksazol ile profilaksi önerilmektedir (64).

2.9.2. Kortikosteroid koruyucu ajanlar

Uluslararası Büllü Hastalıklar Konsensus Grubu'nun tedavi kılavuzuna göre birincil basamak KS koruyucu ajanlar pürin sentezini inhibe eden iki molekül olan azatiyoprin ve mikofenolat mofetil (MMF) iken; diğer kortikosteroid koruyucu tedaviler ise siklofosfamid, intravenöz immünglobinler (IVIG), immünoadsorbsiyondur (54). Bununla birlikte Uluslararası Büllü Hastalıklar Konsensus Grubu ve EADV'nin son tedavi kılavuzlarında yer almayan dapson, metotreksat ve siklosporin gibi tedaviler de dirençli PV olgularında kullanılabilmektedir (57,65).

2.9.2.1. Azatiyoprin

Azatiyoprinin metabolize edilmesinde görev alan tiyopürin metiltransferaz (TPMT) aktivite seviyesi ilacın dozajını belirlemektedir. TPMT aktivitesi yüksek olan hastalar 2,5 mg/kg/gün ve üzerinde dozlarda tedavi edilebilirken düşük TPMT aktivitesi görüldüğünde 1 mg/kg/gün dozunun üzerine çıkılmamalıdır (54). TPMT aktivitesi izlenmeyen hastalarda ise azatiyoprin kullanımı önerilmemektedir. Azatiyoprine bağlı idiyosenkrazik reaksiyonların (ateş, oral ülserler, karaciğer enzim yüksekliği, sistemik ilaç erüpsiyonları) saptanabilmesi için başlangıç dozu 50 mg/gün olarak ayarlanıp sonrasında doz artırımı yapılır. En sık görülen yan etkiler miyelosüpresyon ve hepatotoksisite olup bu yan etkiler düşük TPMT aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (57,66).

2.9.2.2. Mikofenolat mofetil

İnozin monofosfat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek de novo pürin sentezini inhibe eder. Günlük doz olarak 30-45 mg/kg/gün veya 2 gr/gün önerilmiştir (50,54). En sık görülen yan etki bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal semptomlardır ve yan etki profili açısından diğer immünsüpresiflere göre daha güvenlidir. Kortikosteroid gereksinimini azaltmada tek başına KS kullanan hastalara göre KS ve MMF'nin birlikte kullanımı etkili bulunsa da aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (67,68).

2.9.2.3. İntravenöz immünglobinler

Sağlıklı donör plazmasından elde edilen IVIG, pemfigus hastalarında dsG-1 ve dsG-3 otoantikörlerinin serum seviyelerini selektif bir şekilde azaltarak etki gösterir (69). Tedavi başlangıcında sistemik KS'ler ve immünsüpresifler ile kombinasyonu önerilen IVIG, yan etki riskini azaltmak için tedavi birkaç gün sürecek şekilde verilmelidir (54). Diğer immünsüpresif tedavilere kıyasla güvenli olmasının yanında maliyeti oldukça yüksek bir tedavidir. Özellikle migren hastalarında görülen aseptik menenjit gelişimi nadir fakat ciddi bir yan etkidir (50).

2.9.2.4. İmmünadsorpsiyon

Pemfigus otoantikörlerini plazmafereze göre daha selektif bir şekilde uzaklaştıran immünadsorpsiyon yöntemi, acil durumlarda ilk seçenek tedavi yöntemi olarak uygulanabilir (54,69). Şiddetli sistemik enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımı ve yaygın kanama diyatezi gibi durumlarda kontrendikedir.

2.9.2.5. Siklofosfamid

Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid, B lenfositlerin sayı ve fonksiyonunu baskılayarak otoantikör üretimini azaltır (70). Siklofosfamidin uzun dönemde görülen lösemi, lenfoma, mesane kanseri ve sterilit gibi yan etkileri nedeniyle sadece refrakter vakalarda kullanımı önerilmektedir (54).

2.9.2.6. Dapson

Sülfon grubu sentetik bir molekül olan dapson, özellikle nötrofiller üzerine antienflamatuvar etkilidir. PV'de kullanılan dapson dozu genellikle 50-200 mg/gün arasındadır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği bulunanlarda hemoliz ve methemoglobinemi gibi doz bağımlı yan etkilerin görülebilmesi nedeniyle tedavi

başlamadan önce G6PD enzim düzeyi bakılmalıdır. Ayrıca dapsonun agranülositoz, lökopeni, hepatotoksisite ve dapson hipersensitivite sendromu gibi idiyosenkrazik yan etkileri de mevcuttur (71).

2.9.2.7. Metotreksat

Dihidrofolat redüktaz enzim inhibitörü olan metotreksat, pürin ve pirimidin sentezini inhibe ederek antienflamatuvar etkisini gösterir (72). Etkinliği ile ilgili çalışmalar genellikle olgu serilerine dayanmaktadır. Önerilen metotreksat dozu 10-20 mg/hafta'dır (60). En sık görülen yan etkisi gastrointestinal intolerans (bulantı, kusma) olmakla birlikte en ciddi yan etkisi pansitopeni ve hepatotoksitedir.

2.9.2.8. Siklosporin

Kalsinörin inhibitörü olan siklosporin, sitokinlerin üretimini baskılayarak T hücre proliferasyonunu engeller. Yapılan çalışmalarda pemfigusta adjuvan olarak kullanımının, sistemik kortikosteroid monoterapisine üstünlüğü gösterilememiştir (73).

2.9.3. Destekleyici tedaviler

Hastalarda uygun oral hijyen ve diş bakımı sağlanmalıdır. İzole deri ve oral mukoza lezyonlarında intralezyoner enjeksiyonlar (triamsinolon asetonid) ve topikal tedaviler (klobetazol propionat, takrolimus vb.) uygulanabilir. Oral mukoza lezyonlarına bağlı şiddetli ağrı hastalarda oral alımı etkileyerek malnütrisyonu sebep olabilir. Bu gibi durumlarda ağrıyı kontrol altına alabilmek için topikal anestetikler ve analjezikler kullanılabileceği gibi diyetisyen ile görüşülerek uygun bir beslenme programı hazırlanmalıdır. Yaygın erozyon alanları bulunan durumlarda antiseptik banyoları ve yapışkan olmayan yara örtüleri kullanılabilir (54).

2.10. İZLEM VE SEYİR

Pemfigusta sistemik KS'lerin kullanımı hastalığa bağlı mortaliteyi büyük ölçüde azaltmakla birlikte uzun süreli immünsüpresif kullanımına bağlı mortalite ve morbiditeyi beraberinde getirmiştir (4). Günümüzde tedavilere bağlı morbiditenin önlenmesi amacıyla tedavi öncesinde ve hastalık takibi sırasında yapılması gereken tetkikler ve birtakım profilaktik tedavi önerileri bulunmaktadır.

Hastalardan tedavi öncesinde kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, HIV, hepatit B ve hepatit C açısından serolojik testler, PPD veya

Quantiferon testleri istenmelidir. Bu tetkiklere ek olarak KS yan etkilerinin takibi açısından kemik mineral dansitometrisi ve göz muayenesi istenebilir (29).

Uzun süreli KS tedavisine bağlı yan etkilerin önlenmesi amacıyla tedavi başlangıcında profilaktik olarak kalsiyum ve vitamin D verilmesi önerilmektedir. Mide koruyucu olarak H2-blokerler veya proton pompa inhibitörleri ile ilgili yeterli kanıt bulunmadığından bu ajanların kullanımı hastaya özel olarak belirlenmelidir (54). Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkekler gibi osteoporoz açısından risk grubunda bulunan hastalara bifosfonat tedavisi verilebilir. Tromboz riski yüksek olan hastalarda antitrombotik profilaksi verilebilir. Uzun süreli KS tedavisinin gerektiği durumlarda kas atrofisinin önlenmesi amacıyla fizyoterapi önerilmektedir. Gerekli durumlarda psikolojik destek verilebilir.

Adjuvan immünsüpresif ajanlar ve Rituksimab kullanımı canlı aşılar için kontrendikasyon oluşturmakla birlikte hastalarda mevsimsel influenza ve pnömokok aşılarının yapılması önerilmektedir (50).

Pemfigus vulgariste hastalığın takibi, tedavinin düzenlenmesi ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla 2008 yılında Uluslararası Pemfigus Komitesi tarafından konsensus oluşturulmuştur (74):

Hastalık aktivitesinin kontrolü: Tedavi başlangıcından itibaren yeni lezyon çıkışının durduğu ve mevcut lezyonların iyileşmeye başladığı zaman.

Konsolidasyon fazının sonu: En az 2 hafta süre ile yeni lezyon çıkışının görülmediği, mevcut lezyonların en az %80'inin iyileştiği; aynı zamanda çoğu klinisyenin KS dozunu düşürmeye başladığı dönem.

Tedavisiz tam remisyon: En az 2 ay süre ile sistemik tedavi almayan hastada yeni veya aktif lezyon bulunmaması.

Tedavi altında tam remisyon: Minimal tedavi altındaki bir hastada en az 2 ay süre ile yeni veya aktif lezyon bulunmaması.

Minimal tedavi: En az 2 ay süre ile 10 mg/gün ve altında prednizolon (veya eşdeğeri) ve/veya minimal adjuvan tedavi.

Tedavisiz parsiyel remisyon: En az 2 ay süre ile sistemik tedavi almayan bir hastada bir hafta içerisinde tedavisiz iyileşen yeni lezyonların görülmesi.

Minimal tedavi altında parsiyel remisyon: Topikal steroidler dahil minimal tedavi alan bir hastada bir hafta içerisinde iyileşen yeni lezyonların görülmesi.

Relaps: Hastalığı kontrol altına alınmış hastalarda ayda 3 veya daha fazla bir haftada kendiliğinden iyileşmeyen yeni lezyon çıkması veya mevcut lezyonların genişlediği durum.

Tedavi başarısızlığı: En az 3 hafta süre ile 1,5 mg/kg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) ve/veya 12 hafta süre ile 2 mg/kg/gün siklofosfamid; 12 hafta süre ile 2.5 mg/kg/gün azatioprin; 12 hafta süre ile 20 mg/hf metotreksat; 12 hafta süre ile 3 gr/gün mikofenolat mofetil tedavisine rağmen yeni lezyon çıkışı olması, eski lezyonların yayılması veya iyileşmemesi durumu.

PV'de konsolidasyon fazının sonuna ulaşılan hastalarda KS dozunun kademeli olarak azaltılması önerilmektedir. Prednizolon dozu 20 mg/gün'e ulaşılan dek 2 haftalık periyotlarla doz %25 azaltılır. 20 mg/gün dozuna ulaşıldığında ise minimal tedaviye ulaşılan dek haftalık 2,5 mg olacak şekilde doz düşümü yapılır. KS doz düşümü sırasında 3 veya daha fazla lezyon oluşması durumunda bir önceki steroid dozuna dönülür. Relaps gelişmesi durumunda ise KS dozu 2 basamak öncesine çıkartılır ve 2 hafta içerisinde lezyon çıkışı kontrol edilene dek bu dozda devam edilir (54).

Hastalık kontrol altına alınana dek hastaların 2 haftalık periyotlar ile takip edilmesi önerilmektedir. Konsolidasyon fazı boyunca hastalar 1-2 haftalık periyotlar ile takip edilmeli ve KS doz düşümüne mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır. Steroid doz düşümü sırasında ilk 3 ay boyunca aylık periyotlarla takip önerilmekle birlikte minimal tedavi altında parsiyel veya tam remisyona ulaşıldıktan sonra takip aralığı 3 aya çıkarılabilir.

Pemfigus hastalarının takibinde klinik değerlendirme ile birlikte belirli periyotlarla hastaların serolojik parametrelerinin takibi yapılmakta ve tedavinin kesilmesi kararı buna göre planlanabilmektedir. Bu amaçla hastalardan tedavi başlangıcında, 3 ay sonra ve daha sonrasında da 3-6 ay aralıklarla ELISA ile anti-dsg-1 ve anti dsg-3 seviyelerinin bakılması önerilmektedir. ELISA ile otoantikor düzeyinin bakılamadığı durumlarda maymun özofagusu ile hazırlanan IIF tetkiki de kullanılabilir (54). ELISA ile bakılan anti-dsg-1 ve dsg-3 otoantikor düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyonunun değerlendirildiği birçok çalışmada otoantikor seviyeleri ile hastalık aktivitesinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır (3,54,75).

Pemfigus tedavisinde KS'lerin kullanılmasından önce hastalar genellikle bir yıl içerisinde sepsis ve malnütrisyon gibi sebeplerden dolayı kaybedilmekteyken; günümüzde pemfigusa hastalarında mortalite daha çok tedavilere bağlı yan etkiler nedeniyle gerçekleşmektedir. Ülkemizde Akdeniz bölgesinde Uzun ve ark. tarafından yapılan çalışmada, pemfigus hastalarında mortalite oranı %4,8 olarak bildirilmiştir (10). İsrail ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda PV hastalarında mortalite oranı genel popülasyona göre sırasıyla 2,6 ve 3,3 kat yüksek bulunmuştur (9,76).

Pemfigusta prognoz ve hastalığın seyrini etkileyen faktörler ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Demografik özelliklerin remisyon ve relaps üzerine olan etkilerine

bakıldığı; 2010'te Mimouni ve ark. yaptığı ve 2014'te Saha ve ark. yaptığı çalışmalarda sırasıyla; hastalığın 40 yaş altında başlamış olması, Sefarad Musevisi olmak ve Hint-Asya etnik kökene sahip olmak kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (77,78). 2013'te Almugairen ve ark. yaptığı çalışmada ise genç yaşta hastalık başlangıcı uzun süreli tedavisiz remisyon ile ilişkili bulunmuştur (79). Cinsiyetin hastalığın remisyon süresine etkisine bakıldığında sadece bir çalışmada kadın hastalarda remisyon süresi daha uzun bulunmuştur (80).

Pemfigusa ait klinik özelliklerin ve verilen tedavilerin hastalığın seyri üzerine yapılan çalışmalarda; hastalık başlangıcında oral mukoza tutulumunun kötü prognozla ilişkilendirildiği çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu çalışmaların çoğunda PF ve PV hastaları birlikte değerlendirilmiştir (77,81-83). Kavusi ve ark. 2007 yılında yaptığı başka bir çalışmada ise mukokutanöz tutulum mevcut olan hastalarda daha düşük remisyon oranı izlenmiştir (84). Bu çalışmaların aksine Almugairen ve ark. yaptığı çalışma ise mukozal tutulum görülen hastalarda tedavisiz remisyon görülme oranı daha yüksek bulunmuştur (79). Şiddetli hastalık ile başvurunun yüksek relaps ve düşük remisyon süresi ile ilişkili bulunduğu çalışmalar mevcut olmakla birlikte; hastalık başlangıcında yüksek dozda sistemik steroid başlanmasının düşük relaps oranı ile uyumlu olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (80,85-89).

DİF, İİF ve ELISA gibi hastalığın tanısında ve takibinde kullanılan parametrelerin hastalığın seyriyle olan ilişkisini değerlendiren çalışmalarda; tanı anında bakılan İİF ve anti-dsg-3 otoantikoru yüksekliğinin, remisyonunda bakılan DİF ve anti-dsg-3 otoantikoru yüksekliğinin, tanı anında bakılan anti-dsg-1 otoantikoru yüksekliğinin düşük remisyon süresi ve yüksek relaps ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (78,87,90,91).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıkları polikliniğinde 1995-2022 yılları arasında takip edilen; klinik, histopatolojik ve immünolojik tetkiklerin sonucunda PV tanısı konmuş 312 sayıdaki olgu çalışmaya dahil ve hariç kriterleri oluşturularak retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

1. Pemfigusa tipik klinik özelliklere ek olarak histopatoloji, direkt immünfloresan, indirekt immünfloresan incelemeler ve ELISA ile Desmoglein 1 ve 3'e karşı otoantikörlerin gösterilmesi yöntemlerinden en az ikisi ile PV tanısı almış hastalar
2. En az 3 yıl boyunca düzenli takip edilmiş olmak
3. Son 5 yıl içerisinde en az 2 kez kontrole gelmiş olmak
4. 18 yaşından büyük olmak

Dışlama kriterleri:

1. Pemfigus foliaceus, paraneoplastik pemfigus ve IgA pemfigusu tanılı hastalar
2. Hastalığın seyri sırasında Rituksimab tedavisi alan hastalar

Bu kriterleri karşılayan 67 olgu çalışmaya dahil edildi.

Tez çalışmamız için Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022/0674 karar numarası ile onay alınmıştır (Ek-1).

3.2. ÇALIŞMA PLANI

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların dosyaları ve elektronik tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Takipten çıkan veya takipte olup eksik verisi olan hastaların

eksik verileri telefon görüşmesi yapılarak tamamlandı. Ulaşılamayan hastaların vefat edip etmedikleri Kimlik Paylaşım Sistemi (KPS) ile araştırıldı.

Olguların demografik ve klinik özellikleri; yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, ilk ve son vizit tarihleri, ek hastalıklar, hastalık başlangıcında lezyonların tutulum yeri, lezyonların başlangıcından tanıya kadar geçen süre kaydedildi. Lezyon başlangıcından tanıya kadar geçen süre tanıda gecikme olarak tanımlandı.

Hastalığın takip ve tedavisi ile ilgili özellikler; verilen tedaviler (başlangıç steroid dozu, adjuvan immünsüpresif tedavi kullanımı, kümülatif steroid dozu), tedavi yan etkileri, konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresi ve alınan kümülatif steroid dozu, tam remisyona ulaşip ulaşmama durumu, minimal tedavi ile tam remisyona ulaşana kadar geçen süre, tedavisiz tam remisyona ulaşana kadar geçen süre ve alınan kümülatif steroid dozu, toplam takip süresi, tanı anındaki ve tedavisiz tam remisyon anındaki anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 antikör düzeyleri, relaps sayısı, tanıdan ilk relapsa kadar geçen süre, relapslarda verilen KS dozları, relaps anındaki anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 düzeyleri, relaps sonrası tedavisiz remisyona ulaşıldı ise süresi, tedavisiz tam remisyonda kalınan en uzun süre, hastaların son vizitlerine göre güncel hastalık aktivitesi, ölen hastalar için ölüm tarihi ve ölüm sırasındaki hastalık aktivitesi kaydedildi.

Hastalarda tanıda gecikme, takip süresi, minimal tedavi ile tam remisyona ulaşana kadar geçen süre, tedavisiz tam remisyona ulaşana kadar geçen süre, ilk relapsa kadar geçen süre, relaps sonrası tedavisiz remisyona ulaşma süresi, tedavisiz remisyonda kalınan en uzun süre ay olarak değerlendirildi, konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresi gün olarak değerlendirildi.

Hastalığın seyri ve remisyon durumunu etkileyebileceğinden hastalık süresi boyunca rituksimab tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Remisyon durumunu etkileyen faktörlerin incelenmesi ve karşılaştırılması amacıyla hastalar remisyon paternlerine göre 3 gruba ayrıldı:

Grup A (Remisyon): Hastalığın seyri boyunca en az 6 ay süre ile tedavisiz tam remisyon elde edilen ve hiç relaps gelişmeyen kalıcı remisyon izlenen hastalar

Grup B (Remisyon ve Relaps): Hastalığın seyri boyunca en az 6 ay süre ile tedavisiz tam remisyon elde edilen fakat bu remisyon öncesinde veya sonrasında relaps gelişen ve remisyon-relaps dönemleri ile seyreden hastalar

Grup C (NonRemisyon): Hastalığın seyri boyunca hiç tedavisiz tam remisyona girmeyen, tedavinin kesilemediği hastalar

Remisyon paternlerine göre ayrılan 3 grup, hastalığın seyrini etkileyebilecek parametrelerden; hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, lezyonların tutulum yeri, tanıda gecikme, başlangıç steroid dozu, adjuvan immünsüpresif kullanımı, tanı anındaki anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 antikor düzeylerine göre karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgular, kümülatif sistemik KS dozu ve takipte kortikosteroidlere bağlı ciddi yan etki gelişimine göre karşılaştırıldı. Kortikosteroidlere bağlı yan etkilerden; osteoporoz, diyabetes mellitus, katarakt, hipertansiyon, aseptik kemik nekrozu, miyopati ve derin ven trombozu, ciddi yan etkiler olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen olgular, tedavisiz tam remisyon gelişen (Grup A+B) ve gelişmeyenler (Grup C) olarak; relaps gelişen (Grup B+C) ve gelişmeyenler (Grup A) olarak sınıflandırıldı. Daha sonra remisyon ve relapsa etki edebilecek faktörlerden hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, lezyonların tutulum yeri, tanıda gecikme, başlangıç steroid dozu, adjuvan immünsüpresif kullanımı, konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresi, minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresi, takipte adjuvan immünsüpresif kullanımı ve takipte ciddi yan etki gelişimi parametrelerine göre karşılaştırıldı.

Hastalar içerisinde takip boyunca en az 1 kez relaps gelişenler, “tek relaps” ve birden fazla relaps gelişenler “multipl relaps” olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplar, başlangıç tedavisi, başlangıç KS dozu, tanıdan ilk relapsa kadar geçen süre, ilk relapsta verilen KS dozu, ilk relapstan sonra tedavisiz remisyon gelişme durumu, ilk relapsta bakılan anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 düzeyleri, takipte adjuvan immünsüpresif kullanımı ve minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresine göre karşılaştırıldı.

Hastalığın seyri esnasında en az 6 ay süreli tedavisiz tam remisyon elde edilen hastalar, remisyon elde edildikten sonra relaps gelişme durumuna göre iki gruba ayrıldı. Bu gruplar, başlangıç yaşı, cinsiyet, tutulum yeri, takip süresi, başlangıç tedavisi, başlangıç KS dozu, minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresi, tedavisiz tam remisyona ulaşma süresi, tedavisiz tam remisyona ulaşana kadar alınan kümülatif KS dozu, tedavisiz tam remisyonunda en uzun kalma süresi, tedavisiz tam remisyon anında bakılan anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 düzeylerine göre karşılaştırıldı.

Son olarak remisyon ve relapsı etkileyen faktörler önce tek değişkenli, sonra çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Lojistik regresyon analizinde sürekli

değişkenler, bir sınır değeri belirlenerek dikotom değişkenlere çevrildi. Başlangıç yaşı için sınır değeri yaşlı kişi tanımına uyan 65 yaş olarak alındı. Başlangıç KS dozu, konsolidasyon fazına ulaşma süresi ve minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresi için sınır değerler ortanca değerlere yakınlığı nedeni ile sırasıyla; 60 mg/gün, 30 gün ve 15 ay olarak belirlendi. Tanıda gecikme için sınır değeri 3 ay olarak belirlendi. Tanı anındaki otoantikor düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla Saha ve ark. tarafından belirlenen değerler kabul edildi (78). Buna göre; 0-30 U/ml arası negatif, 30-100 U/ml arası zayıf pozitif, >100 U/ml kuvvetli pozitif olarak değerlendirildi. Tedavisiz remisyonda bakılan anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 antikorları için sınır değeri pozitiflik alt sınırı olan 20 U/ml olarak kabul edildi.

Tablo 2. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesinin kontrolü	Tedavi başlangıcından itibaren yeni lezyon çıkışının durduğu ve mevcut lezyonların iyileşmeye başladığı zaman
Konsolidasyon fazının sonu	En az 2 hafta süre ile yeni lezyon çıkışının görülmediği, mevcut lezyonların en az %80'inin iyileştiği; aynı zamanda çoğu klinisyenin KS dozunu düşürmeye başladığı dönem
Tedavisiz tam remisyon	En az 6 ay süre ile sistemik tedavi almayan hastada yeni veya aktif lezyon bulunmaması
Minimal tedavi altında tam remisyon	Minimal tedavi altındaki bir hastada en az 2 ay süre ile yeni veya aktif lezyon bulunmaması
Minimal tedavi	En az 2 ay süre ile 10mg/gün ve altında prednizolon (veya eşdeğeri) ve/veya minimal adjuvan tedavi
Tedavisiz parsiyel remisyon	En az 2 ay süre ile sistemik tedavi almayan bir hastada bir hafta içerisinde tedavisiz iyileşen yeni lezyonların görülmesi
Minimal tedavi altında parsiyel remisyon	Topikal steroidler dahil minimal tedavi alan bir hastada bir hafta içerisinde iyileşen yeni lezyonların görülmesi
Relaps	Hastalığı kontrol altına alınmış hastalarda ayda 3 veya daha fazla bir haftada kendiliğinden iyileşmeyen yeni lezyon çıkması veya mevcut lezyonların genişlediği durum

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla Uluslararası Pemfigus Komitesi tarafından 2008 yılında oluşturulan konsensus kriterleri revize edilerek kullanıldı (74) (Tablo 2).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemelerinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Mac 24.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde şeklinde sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna histogramlar, Q-Q plotlar ve normal dağılım testlerine göre (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi) karar verildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler ortanca (çeyrekler arası uzaklık, IQR: %25-%75) şeklinde gösterildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi; 2x2 tablolar için Ki-Kare test koşulları sağlanmadığı durumlarda Fisher'in kesin testi kullanıldı. Bağımsız iki sayısal değişkenin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uygunluk göz önünde bulundurularak, veriler normal dağılıyor ise Student T testi, normal dağılmıyor ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız üç ya da daha çok sayısal değişkenin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uygunluk göz önünde bulundurularak, veriler normal dağılıyor ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılmıyor ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tam remisyona ulaşp ulaşmama ve relaps gelişme durumuna etki eden faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler %95 güven aralığında yorumlanmış olup, anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan kişiler arasında karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK

4.1.1. Demografik özellikler

4.1.1.1. Yaş ve cinsiyet

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü hastalıklar polikliniğinde 1995-2022 yılları arasında klinik, histopatolojik ve immünolojik olarak pemfigus vulgaris tanısı konan ve takip edilen 312 olgudan, çalışma kriterlerini karşılayan 67 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışma grubu, 19 erkek (%28,4), 48 kadından (%71,6) oluşmaktaydı (Tablo 3). Kadın/erkek oranı 2,5:1 olarak saptandı. Olguların tanı anındaki yaş ortalaması kadınlarda 45,4 ($\pm 13,5$) erkeklerde 44,2 ($\pm 17,1$) olduğu görüldü, en düşük tanı yaşı 15, en yüksek 77 idi (Tablo 3).

Tablo 3. Pemfigus vulgaris hastalarının demografik özellikleri

Demografik Özellikler		PV Hastaları (n=67)
Cinsiyet, n (%)	Erkek	19 (28,4)
	Kadın	48 (71,6)
Yaş, yıl, ort. $\pm$ Sd (min-maks.)	Erkek	44,2 $\pm$ 17,1 (15-77)
	Kadın	45,4 $\pm$ 13,5 (23-77)
	Toplam	45,0 $\pm$ 14,5 (15-77)

4.1.1.2. Komorbiditeler

Çalışmaya dahil edilen 67 hastada tanı anında komorbidite varlığına bakıldığında; 28 olguda (%41,8) en az bir komorbidite mevcuttu (Tablo 4). En sık izlenen 3 komorbidite

sırasıyla; 10 (%14,9) hastada hipertansiyon (HT), 5 (%7,5) hastada hipotiroidizm, 4 (%6) hastada diabetes mellitus (DM) olarak görüldü.

Tablo 4. Pemfigus vulgaris hastalarına tanı anında eşlik eden komorbiditeler

Komorbidite varlığı		PV Hastaları (n=67)	
		n	%
Komorbidite var*		28	41,8
	HT	10	14,9
	Hipotiroidizm	5	7,5
	DM	4	6,0
	Osteoporoz	4	6,0
	Romatoid artrit	3	4,5
	Hiperlipidemi	2	3,0
	Astım	2	3,0
	Koroner arter hastalığı	2	3,0
	Crohn	1	1,5
	İdiyopatik Trombositopenik Purpura	1	1,5
	Miyastenia Gravis	1	1,5
Komorbidite yok		28	41,8
Bilinmiyor		11	16,4
*Bir hastada birden fazla komorbidite görülebilmektedir.			

4.1.2. Klinik özellikler

4.1.2.1. Tutulum yeri

Olguların hastalık başlangıcındaki tutulum yerine bakıldığında (n=65), 32 (%49,2) hastada mukokutanöz, 30 (46,2) hastada yalnızca mukozal, 3 hastada (%4,6) yalnızca kutanöz tutulum olduğu saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Pemfigus vulgaris hastalarının başvuru anındaki tutulum yerine göre dağılımları

Başlangıçta tutulum yeri	PV Hastaları (n=65) *	
	n	%
Mukokutanöz	32	49,2
Mukozal	30	46,2
Kutanöz	3	4,6
* 2 hastanın başlangıçta tutulum yeri bilinmemektedir		

4.1.2.2. Tanıda gecikme ve takip süresi

Lezyonların başlangıcından tanıya geçen süre tanıda gecikme olarak tanımlandı. Hastaların (n=59) tanıda gecikme süresinin ortalama 5,1 ay, ortanca ise 4 ay olduğu görüldü (Tablo 6). Çalışmaya dahil edilen 67 olgunun ortalama takip süresi 134,8 ay (ortanca değer 112,1 ay) olarak izlendi (Tablo 6). En kısa takip edilen olgu 36 ay, en uzun takip edilen olgu ise 400 ay takip edilmiştir.

Tablo 6. Pemfigus vulgaris hastalarında tanıya kadar geçen süre ve takip süresi

	PV Hastaları (n=67)		
	Ortalama	Ortanca	Aralık
Tanıda gecikme, ay, (n=59) *	5,1	4	0,5-24
Takip süresi, ay	134,8	112,1	36-400
*8 hastanın tanıda gecikme süresi bilinmemektedir.			

4.1.2.3. İmmüno serolojik özellikler

Tanı anında ELISA testi ile otoantikor değerlerine ulaşılabilen 22 hastada; anti-dsg-1 antikoru 12 hastada negatif (0-29 U/ml), 10 hastada kuvvetli pozitif (>100 U/ml) iken anti-dsg-3 antikoru 3 hastada negatif (0-29 U/ml), 2 hastada zayıf pozitif (30-100 U/ml), 17 hastada kuvvetli pozitif (>100 U/ml) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Pemfigus vulgaris hastalarının tanı anındaki desmoglein antikoru düzeyleri

Serolojik Özellikler		PV Hastaları (n=22) *	
		n	%
Anti-dsg-1 antikoru			
	0-29 U/ml	12	54,5
	30-100 U/ml	0	0
	>100 U/ml	10	45,5
Anti-dsg-3 antikoru			
	0-29 U/ml	3	13,6
	30-100 U/ml	2	9,1
	>100 U/ml	17	77,3
* Yalnız 22 hastanın verisine ulaşılmıştır.			

4.1.3. Tedavi özellikleri

4.1.3.1. Başlangıç tedavisi

Çalışmaya alınan 67 olgunun başlangıç tedavileri incelendiğinde 28 (%41,8) hastada yalnızca sistemik KS, 29'unda (%43,3) KS+azatiyoprin, 4'ünde (%6) KS+dapson, 1 hastada (%1,4) ise KS+metotreksat kullanıldığı görüldü (Tablo 8). 5 hastanın (%7,5) başlangıç tedavi bilgisine ulaşamadı. Başlangıç KS dozu bilgisine ulaşılabilen 61 hastada ortalama metilprednizolon (veya eşdeğeri) dozu 72,2 mg/gün (8-120 mg/gün), ortanca değer ise 64 mg/gün olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Pemfigus vulgaris hastalarının başlangıç tedavi özellikleri

Başlangıç tedavisi özellikleri		PV Hastaları (n=67)
Başlangıç tedavisi, n (%)		
	Yalnızca KS	28 (41,8)
	KS + Adjuvan	34 (50,7)
	KS+Azatiyoprin	29 (43,3)
	KS+Dapson	4 (6)
	KS+Metotreksat	1 (1,4)
	Bilinmiyor	5 (7,5)
Başlangıç KS dozu, mg/gün, (n=61) *		
	Ortalama	72,2
	Ortanca	64
	Min-maks.	8-120
KS: Kortikosteroid. * 6 hastanın başlangıç KS dozu bilgisine ulaşamamıştır.		

4.1.3.2. Tedavi seyri

Çalışma grubuna alınan hastaların, hastalığın seyri boyunca almış olduğu tedaviler incelendiğinde; 23 hasta (%34,3) sadece sistemik KS kullanırken, 43 (%64,2) hasta KS ile birlikte adjuvan tedavi kullanmıştı (Tablo 9). En sık kullanılan adjuvan azatiyoprin iken (32 hasta, %47,8); 16 hastada (%23,6) dapson, 11 hastada (%16,4) IVIG, 7 hastada (%10,5) MMF, 4 hastada (%6) metotreksat kullanılmıştır. 1 hastanın adjuvan immünsüpresif ajan kullanma bilgisine ulaşamamıştır.

Tablo 9. Pemfigus vulgaris hastalarının hastalığın seyri boyunca aldığı tedaviler

Hastalığın seyri esnasındaki tedavi	PV Hastaları (n=67)	
	n	%
Yalnızca KS	23	34,3
KS + Adjuvan *	43	64,2
Azatiyoprin	32	47,8
Dapson	16	23,9
IVIG	11	16,4
MMF	7	10,5
Metotreksat	4	6,0
Bilinmiyor	1	1,5
IVIG: İntravenöz immünglobin, MMF: Mikofenolat mofetil		
* Hastalık seyrinde bir hastada birden fazla adjuvan kullanılabildiğinden toplamı %100'ü aşmaktadır.		

Çalışmaya alınan olguların verilerine ulaşılabilen 45'i (%67,2) için kümülatif KS dozu hesaplandı. Toplam KS dozu metilprednizolon cinsinden ortalama 27056 mg, ortanca değer ise 16180 mg olduğu görüldü. En düşük kümülatif doz 1530 mg, en yüksek doz ise 107074 mg olarak hesaplandı (Tablo 10).

Tablo 10. Pemfigus vulgaris hastalarında kümülatif sistemik kortikosteroid dozu

	PV Hastaları (n=45) *		
	Ortalama	Ortanca	Aralık
Toplam KS dozu, mg	27056	16180	1530-107074
* 22 hasta için hesaplanamadı			

4.1.3.3. Tedavi süresince yan etkiler

Olguların 42'sinde (%62,7) hastalığın seyri boyunca sistemik kortikosteroidlere karşı en az bir yan etki gelişimi gözlemlendi. Hastalarda en sık görülen 3 yan etkinin Cushingoid görünüm (25 hasta, %37,2), kandidiyazis (24 hasta, %35,8) ve osteoporoz (11 hasta, %16,4) olduğu görüldü. 2 hastada (%3) femur başı aseptik nekrozu gelirken 1 hastada (%1,5) derin ven trombozu gelişmişti. Tedavi seyri boyunca meydana gelen KS yan etkileri Tablo 11'de özetlenmiştir. Adjuvan immünsüpresif ajan olarak azatiyoprin kullanan hastalardan 4'ünde

(%12,5) yan etki olarak hepatotoksisite görülmüş olup bu hastalarda azatiyoprin kesilerek 3 hastada dapson, 1 hastada MMF tedavisine geçilmiştir.

Tablo 11. Pemfigus vulgaris hastalarında kortikosteroidlere karşı gelişen yan etkiler

Yan etki		PV Hastaları (n=67)	
		n	%
Yan etki var		42	62,7
	Cushingoid görünüm	25	37,2
	Kandidiyazis	24	35,8
	Osteoporoz	11	16,4
	Diyabetes Mellitus (DM)	5	7,5
	Katarakt	4	6,0
	Hiperlipidemi	3	4,5
	Hipertansiyon (HT)	2	3,0
	Aseptik nekroz	2	3,0
	Miyopati	1	1,5
	Derin ven trombozu	1	1,5
Yan etki yok		16	23,9
Bilinmiyor		9	13,4
42 hastada en az 1 yan etki gelişti.			

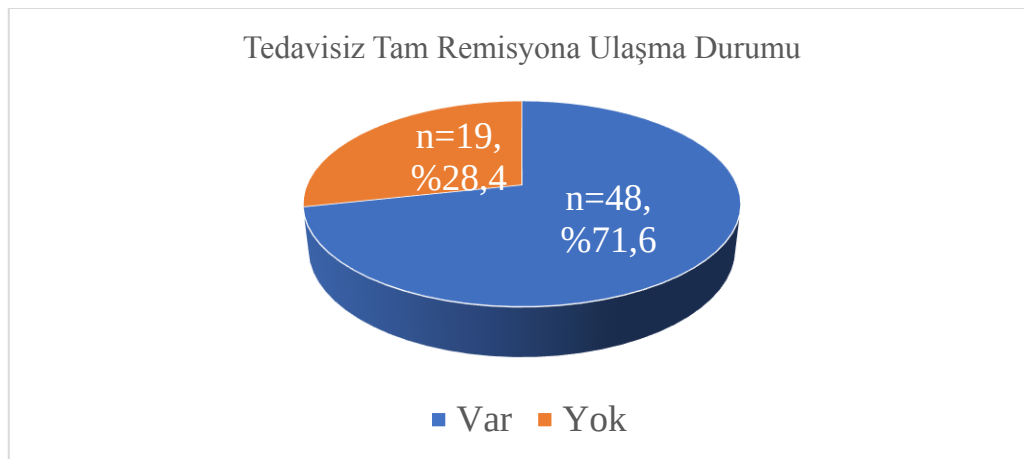
4.1.3.4. Tedaviye yanıt özellikleri

Çalışmaya alınan olgularda tedavi yanıtı incelendiğinde; konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresi, verilerine ulaşılabilen 55 hastada ortalama 41,6 gün (14-90), ortanca değerin ise 38 gün olduğu görüldü. Konsolidasyon fazının sonuna kadar alınan ortalama metilprednizolon (veya eşdeğeri) dozu 65,6 mg/gün, ortanca değer ise 68 mg/gün idi. Hastaların 64'ünde (%95,6) minimal tedavide tam remisyon elde edilirken 3 hastada (%4,5) elde edilememiştir. Minimal tedavide remisyona ulaşma süresi, verilerine ulaşılabilen 50 hasta için ortalama 22,5 ay (5-144), ortanca değer ise 14,5 ay olarak saptanmıştır. Konsolidasyon fazı ve minimal tedavide tam remisyon özellikleri Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Pemfigus vulgaris hastalarında tedaviye yanıt özellikleri

Tedaviye yanıt özelliği	PV Hastaları (n=55) *		
	Ortalama	Ortanca	Aralık
Konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresi, gün	41,6	38	14-90
Konsolidasyon fazı süresince alınan ortalama steroid dozu, mg/gün	65,6	68	7,4-120
Konsolidasyon fazının sonundaki kümülatif steroid dozu, mg	2658,9	2380	260-7320
Minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresi, ay (n=50) **	22,5	14,5	5-144
* 12 hastanın verisine ulaşılamamıştır. ** 3 hastada minimal tedavide remisyon elde edilememiştir, 14 hastanın verisine ulaşılamamıştır.			

Çalışmaya alınan olgulardan 48’inde (%71,6) tedavisiz tam remisyon elde edilirken 19 hastada (%28,4) tedavisiz remisyona ulaşılamamıştır (Şekil 2). Tedavisiz remisyona ulaşma süresi, verilerine ulaşılabilen 46 hasta için ortalama 72 ay (10-273), ortanca değer ise 54 ay olarak saptanmıştır. Tedavisiz tam remisyona ulaşana kadar alınan kümülatif KS dozu, verilerine ulaşılabilen 33 hasta için metilprednisolon cinsinden ortalama 23508 mg, ortanca değer ise 18150 mg olarak hesaplandı. Tedavisiz tam remisyon elde edilebilen 48 hasta için tedavisiz tam remisyonda maksimum kalma süresinin ortalama 42,9 ay (7-157 ay) olduğu görüldü (Tablo 13).

**Şekil 3. Tedavisiz tam remisyona ulaşma durumu**

Tablo 13. Pemfigus vulgaris hastalarının tedavisiz tam remisyon özellikleri

	Tedavisiz tam remisyon elde edilebilen PV hastaları (n=48)		
	Ortalama	Ortanca	Aralık
Tedavisiz tam remisyona ulaşma süresi, ay (n=46) *	72	54	10-273
Tedavisiz tam remisyondaki kümülatif steroid dozu, mg (n=33) **	23508	18150	1530-55810
Tedavisiz tam remisyonda maksimum kalma süresi, ay	42,9	39,5	7-157
* 2 hastanın verisine ulaşılamamıştır			
** 15 hastanın kümülatif steroid dozu hesaplanamamıştır			

Tedavisiz tam remisyon elde edilen PV hastalarında remisyon anında ELISA ile otoantikor sonuçlarına ulaşılabilen 36 hastada; anti-dsg-1 antikor 30 hastada negatif (0-29 U/ml), 5 hastada zayıf pozitif (30-100 U/ml), 1 hastada pozitif (>100 U/ml) iken anti-dsg-3 antikor 27 hastada negatif (0-29 U/ml), 3 hastada zayıf pozitif (30-100 U/ml), 6 hastada pozitif (>100 U/ml) olarak saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavisiz remisyona ulaşılan hastalarda remisyon anındaki desmoglein antikor düzeyleri

		Tedavisiz remisyon elde edilen PV Hastaları (n=36) *	
Serolojik Özellikler		n	%
Anti-Dsg-1 antikor			
	0-29 U/ml	30	83,3
	30-100 U/ml	5	13,9
	>100 U/ml	1	2,8
Anti-Dsg-3 antikor			
	0-29 U/ml	27	75,0
	30-100 U/ml	3	8,3
	>100 U/ml	6	16,7
* 12 hastanın verisine ulaşılamamıştır.			

4.1.3.5. Relaps özellikleri

Çalışma grubuna alınan 67 olgunun 50'sinde (%74,6) en az 1 kez relaps gelişmiş olup 17 hastada (%25,4) hastalığın seyri boyunca relaps izlenmemiştir. Olguların relaps durumu ve relaps sayıları Tablo 15'te özetlenmiştir. Hastalarda tanıdan ilk relapsa kadar geçen süre, verilerine ulaşılabilen 40 hasta için ortalama 48,1 ay (ortanca 39,5 ay) olarak saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 15. Pemfigus vulgaris hastalarında relaps durumu ve sayısı

		PV Hastaları (n=67)	
		n	%
Relaps var		50	74,6
	1 relaps	16	23,9
	2-3 relaps	23	34,3
	>3 relaps	4	6,0
	Sayısı bilinmeyen	7	10,4
Yok		17	25,4

Tablo 16. Pemfigus vulgaris hastalarında ilk relapsa kadar geçen süre

	PV hastaları (n=40) *		
	Ortalama	Ortanca	Aralık
İlk relapsa kadar geçen süre, ay	48,1	39,5	7-137
* 10 hastanın bilgisine ulaşılamamıştır, 17 hastada ise hiç relaps gözlenmemiştir.			

Hastaların ilk relapstaki desmoglein antikor seviyelerine bakıldığında; ilk relaps için verilerine ulaşılabilen 23 hastanın 4'ünde (%17,4) anti-dsg-1'in zayıf pozitif, 4'ünde (%17,4) kuvvetli pozitif olduğu görülürken; anti dsg-3'ün ilk relapsta 23 hastanın 5'inde (%21,7) zayıf pozitif, 13'ünde (%56,6) kuvvetli pozitif olduğu izlenmiştir. Hastaların relapslarda ELISA yöntemi ile bakılan desmoglein antikor seviyeleri Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. Relaps gelişen PV olgularında anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 antikor düzeyleri

Relaps	Anti-Desmoglein 1 düzeyi						Anti-Desmoglein 3 düzeyi					
	0-29 u/ml		30-100 u/ml		>100 u/ml		0-29 u/ml		30-100 u/ml		>100 u/ml	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. relaps (n=23)	15	65,2	4	17,4	4	17,4	5	21,7	5	21,7	13	56,6
2. relaps (n=19)	12	63,2	1	5,3	6	31,5	7	36,8	3	15,8	9	47,4
3. relaps (n=6)	5	83,3	0		1	16,7	4	66,7	0	0	2	33,3
4. relaps (n=4)	3	75	1	25	0		0	0	1	25	3	75
5. relaps (n=1)	1	100	0		0		0	0	1	100	0	0
6. relaps (n=1)	1	100	0		0		0	0	1	100	0	0
7. relaps (n=1)	1	100	0		0		1	100	0	0	0	0

Relaps gelişen hastalarda ilk relapsta verilen ortalama kortikosteroid dozu 22 mg/gün (ortanca 16) iken 2. relapsta verilen ortalama kortikosteroid dozunun 27 mg/gün (ortanca 22) olduğu izlenmiştir. Hastaların relaps gerçekleştiğinde verilen sistemik kortikosteroid dozları (metilprednisolon veya eşdeğeri) Tablo 18’de özetlenmiştir.

4.1.3.6. Güncel hastalık durumu

Olguların çalışma anındaki güncel hastalık durumları incelendiğinde; 39 hasta (%58,2) tedavisiz tam remisyonda, 9 hasta (%13,5) minimal tedavide tam remisyonda, 8 hasta (%11,9) parsiyel remisyonda iken 8 hastada (%11,9) ise aktif hastalık bulunmaktaydı (Tablo 19). Çalışma esnasında vefat ettiği bilgisine ulaşılan 3 hastadan (%4,5) biri tedavisiz tam remisyonda iken, biri minimal tedavide tam remisyonda iken, diğer ise aktif hastalık durumunda iken vefat etmişti.

Tablo 18. Relaps gelişen PV olgularında relapsta verilen KS dozu

		Relapsta verilen metilprednisolon dozu, mg/gün		
Relaps		Ortalama	Ortanca	Aralık
	1. relaps (n=43)	22	16	8-48
	2. relaps (n=27)	27	24	8-56
	3. relaps (n=8)	15	16	12-16
	4. relaps (n=4)	20	16	16-32
	5. relaps (n=1)	16	16	
	6. relaps (n=1)	16	16	
	7. relaps (n=1)	24	24	

Tablo 19. Pemfigus vulgaris hastalarının çalışma anındaki güncel hastalık durumu

Güncel hastalık durumu	PV Hastaları (n=67)	
	n	%
Aktif hastalık	8	11,9
Parsiyel remisyon	8	11,9
Minimal tedavide tam remisyon	9	13,5
Tedavisiz tam remisyon	39	58,2
Ölen hasta	3	4,5

4.1.4. Prognostik hastalık grupları

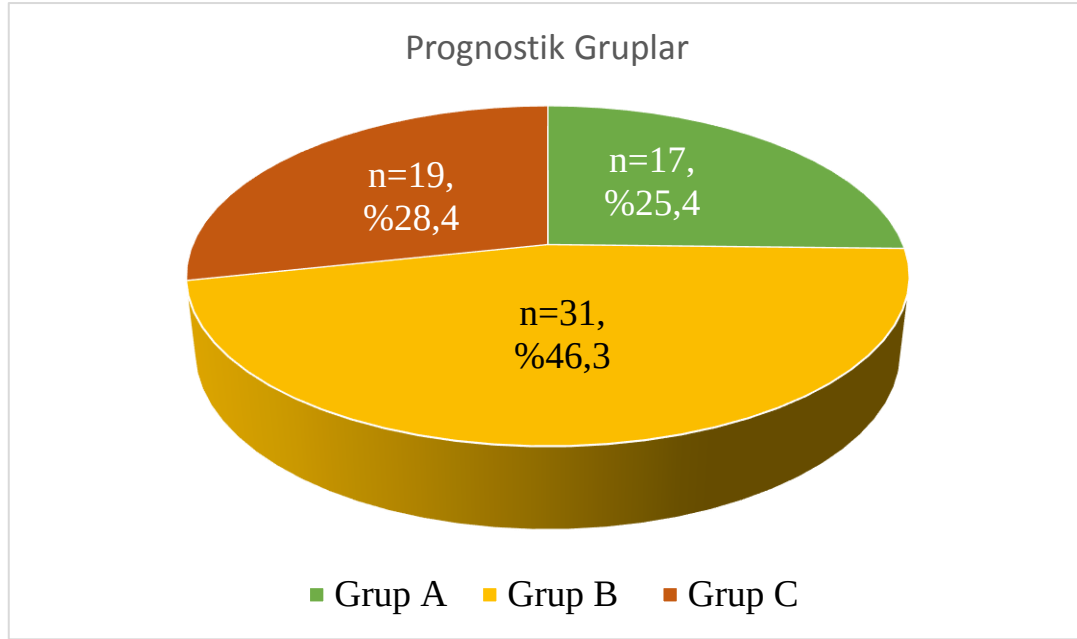
Hastaların tedavi yanıtları ve relaps özelliklerine göre 3 prognostik grup oluşturuldu:

Grup A: Hastalığın seyri boyunca en az 6 ay süre ile tedavisiz tam remisyon elde edilen ve hiç relaps gelişmeyen hastalar

Grup B: Hastalığın seyri boyunca en az 6 ay süre ile tedavisiz tam remisyon elde edilen fakat bu remisyon öncesinde veya sonrasında relaps gelişen ve remisyon-relaps dönemleri ile seyreden hastalar

Grup C: Hastalığın seyri boyunca hiç tedavisiz tam remisyona girmeyen, tedavinin kesilemediği hastalar

Hastaların 17'sinin (%25,4) A grubunda, 31'inin (%46,3) B grubunda, 19'unun ise (%28,4) C grubunda olduğu gözlemlendi (Şekil 3).



Şekil 4. Remisyon ve relaps özelliklerine göre prognostik gruplar

4.2. ANALİTİK İSTATİSTİK

4.2.1. Prognostik gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması

Remisyon ve relaps özelliklerine göre ayrılan 3 grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,973$), hasta kohortları cinsiyete göre normal dağılım aralığındaydı (Tablo 20).

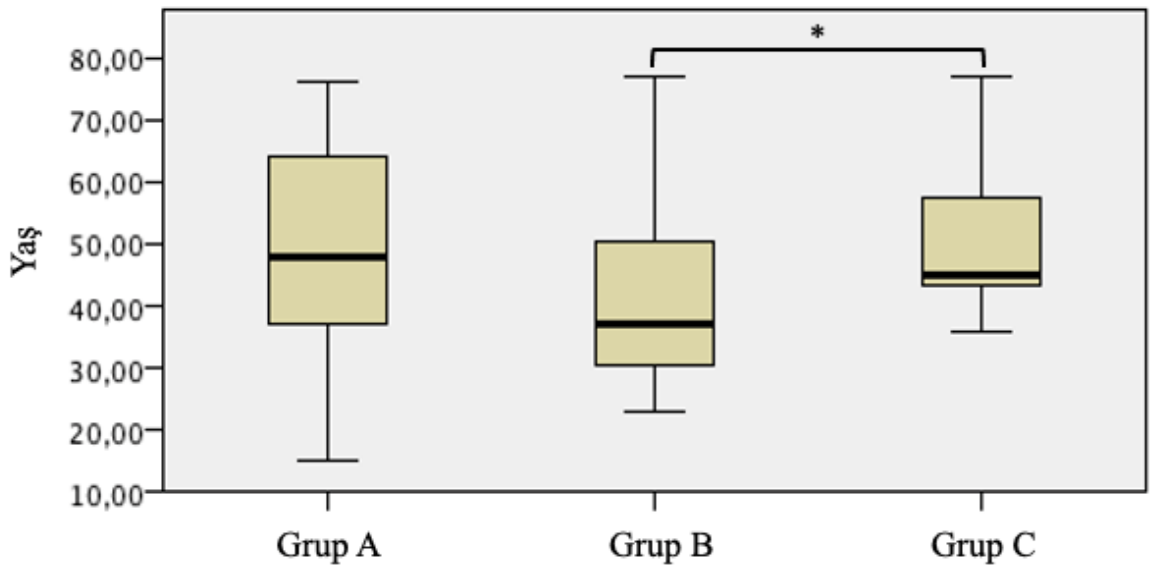
Tablo 20. Prognostik gruplardaki hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	PV Hastaları (n=67)			P değeri
	Grup A (n=17), n (%)	Grup B (n=31), n (%)	Grup C (n=19), n (%)	
Erkek (n=19)	5 (26,3)	9 (47,4)	5 (26,3)	0,973 ^x
Kadın (n=48)	12 (25,0)	22 (45,8)	14 (29,2)	
^x : Pearson Ki-Kare test				

Oluşturulan prognostik gruplar, tanı anındaki yaşa göre karşılaştırıldığında; B grubundaki hastalarda tanı anındaki yaş ortalama 40,7 ($\pm 13,3$) iken C grubunda 50,4 ($\pm 10,8$) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,019$) (Tablo 21, Şekil 4).

Tablo 21. Tanı anındaki yaşı prognostik gruplara göre dağılımı

Tanı anında yaş, yıl	PV Hastaları (n=67)			P değeri
	Grup A (n=17)	Grup B (n=31)	Grup C (n=19)	
Ortalama ± Sd	47±18,1	40,7±13,3	50,4±10,8	0,019 ^K
Ortanca	48	37	45	
Min-maks.	15-76	23-77	36-77	
K: Kruskal Wallis testi				

**Şekil 5. Tanı anındaki yaşı prognostik gruplar arası dağılımı****4.2.2. Prognostik gruplar arası klinik özelliklerin karşılaştırılması****Tablo 22. Hastalık başlangıcındaki tutulum yerinin prognostik gruplara göre dağılımı**

Tutulum yeri	PV Hastaları (n=65) *			P değeri
	Grup A (n=17), n (%)	Grup B (n=30), n (%)	Grup C (n=18), n (%)	
Mukozal (n=30)	10 (33,3)	10 (33,3)	10 (33,3)	0,155 ^x
Mukokutanöz veya kutanöz (n=35)	7 (20)	20 (57,1)	8 (22,9)	
X: Pearson Ki-Kare test				
* 2 hastanın hastalık başlangıcındaki tutulum yeri saptanamadı				

Hastalık başlangıcında yalnızca mukozal tutulumlu olan 30 hastanın 10'u (%33,3) A grubunda, 10'u (%33,3) B grubunda 10'u (%33,3) C grubundaydı. Mukokutanöz veya kutanöz tutulumlu 35 hastanın 7'si (%20) A grubunda, 20'si (%57,1) B grubunda, 8'i (%22,9) C grubundaydı. Gruplar arasında hastalık başlangıcındaki tutulum yeri açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p=0,155$) (Tablo 22).

Tanıda gecikme süresi açısından prognostik gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,153$) (Tablo 23).

Tablo 23. Tanıda gecikme süresinin prognostik gruplara göre dağılımı

Tanıda gecikme, ay	PV Hastaları (n=59) *			P değeri
	Grup A (n=16)	Grup B (n=26)	Grup C (n=17)	
Ortalama	6,9	4,6	4,1	0,153 ^K
Ortanca	4,5	3,0	3,0	
Min-Max	2-24	1-12	0,5-12	
^K : Kruskal Wallis testi				
* 8 hastada tanıda gecikme süresine ulaşamadı.				

Tablo 24. Prognostik gruplara göre PV hastalarının tanı anında desmoglein antikor düzeyleri

		PV Hastaları (n=22)							
Serolojik Özellikler		Grup A		Grup B		Grup C		P değeri	
Anti-Dsg-1 antikoru		n	%	n	%	n	%		
	0-29 U/ml	3		2		7		-	
	30-100 U/ml	0		0		0			
	>100 U/ml	5		2		3			
Anti-Dsg-3 antikoru									
	0-29 U/ml	1		1		1		-	
	30-100 U/ml	1		0		1			
	>100 U/ml	6		3		8			
* Yalnız 22 hastanın verisine ulaşılmıştır.									

Olguların tanı anındaki desmoglein antikor düzeyleri için yeterli veri bulunmadığından istatistiksel analiz yapılamadı. Prognostik gruplara göre tanı anında desmoglein antikor düzeyleri Tablo 24’te özetlenmiştir.

4.2.3. Prognostik gruplar arası başlangıç tedavisinin karşılaştırılması

Başlangıç tedavisi olarak KS ve KS+adjuvan kullanımı açısından Grup A, B ve C arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,028$), gruplar arası ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 25).

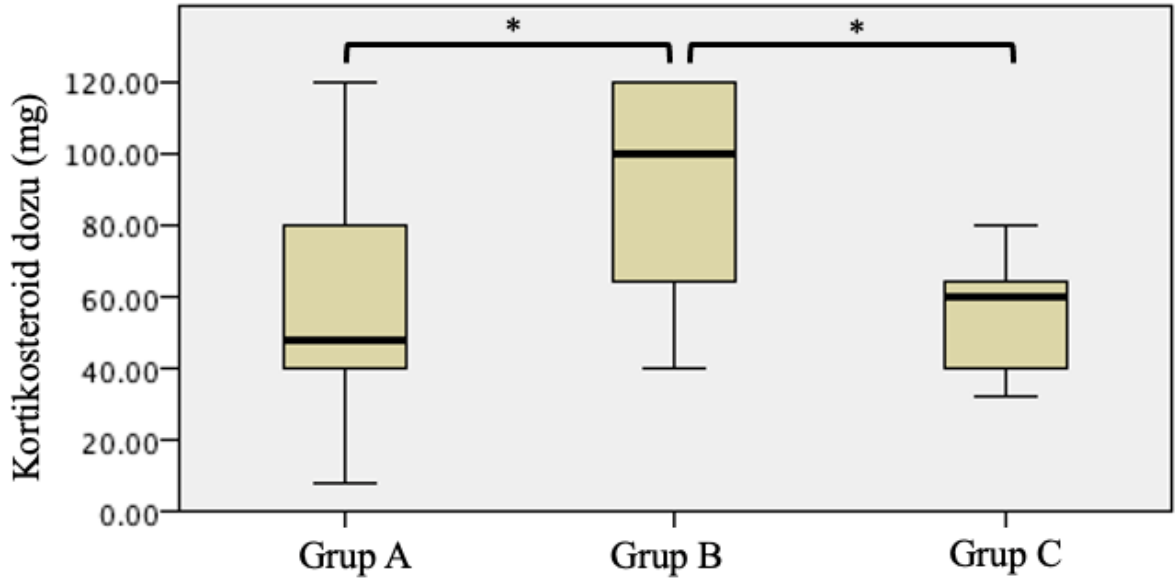
Tablo 25. Prognostik gruplara göre PV hastalarının başlangıç tedavi özellikleri

	PV Hastaları (n=62) *						
Başlangıç tedavisi	Grup A, (n=17)		Grup B, (n=27)		Grup C, (n=17)		P değeri
	n	%	n	%	n	%	
KS (n=28)	10	35,7	7	25,0	11	39,3	0,028 ^x
KS+Adjuvan (n=34)	7	20,6	20	58,8	7	20,6	
^x : Pearson Ki-Kare test							
* 5 hastanın başlangıç tedavi verisine ulaşılammıştır.							

Başlangıç kortikosteroid dozu (metilprednisolon veya eşdeğeri) A grubunda ortalama 60,8 mg/gün (8-120), B grubunda ortalama 89,5 mg/gün (40-120) iken C grubunda 56,2 mg/gün (32-80) olduğu gözlemlendi. B grubunda başlangıç kortikosteroid dozu hem A grubuna hem de C grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 26, Şekil 5).

Tablo 26. Prognostik gruplara göre PV hastalarının başlangıç kortikosteroid dozları

	PV Hastaları (n=61) *			
Başlangıç KS dozu, mg	Grup A (n=17)	Grup B (n=27)	Grup C (n=17)	P değeri
Ortalama	60,8	89,5	56,2	<0,001 ^K
Ortanca	48	100	60	
Min-maks.	8-120	40-120	32-80	
^K : Kruskal Wallis testi				
* 6 kişinin başlangıç steroid dozu verisine ulaşamadı.				



Şekil 6. Prognostik gruplar arası başlangıç kortikosteroid dozu dağılımı

4.2.4. Tedavi özelliklerine göre ciddi kortikosteroid yan etkilerinin karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen olgulardan, kümülatif KS dozu verisine ulaşılabilen 45 hasta, ciddi yan etki varlığına göre karşılaştırıldı. Takipte ciddi yan etki gelişen 13 hastanın (%28,9) kümülatif dozu ortalama 29915mg, ortanca 22280mg olarak saptanırken; takipte ciddi yan etki görülmeyen 32 hastanın (%71,1) kümülatif dozu ortalama 25894 mg, ortanca ise 12972 mg olduğu izlendi. Takipte ciddi yan etki gelişen hastaların ortalama kümülatif KS dozunun daha yüksek olduğu görülürken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,098$).

Tablo 27. Tedavi özelliklerine göre ciddi kortikosteroid yan etkilerinin karşılaştırılması

	PV hastaları (n=45) *		
Kümülatif KS dozu, mg	Ciddi yan etki var (n=13)	Ciddi yan etki yok (n=32)	P değeri
Ortalama	29915	25894	0,098 ^M
Ortanca	22280	12972	
Min-maks.	7680-57050	1530-107074	
^M : Mann Whitney-U test *22 hastanın kümülatif KS dozu verisine ulaşamadı			

4.2.5. Tedavisiz tam remisyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

Hastalığın seyri boyunca en az 6 ay süre ile tedavisiz tam remisyon elde edilebilen olgular (Grup A ve Grup B) ile tedavisiz tam remisyonun hiç elde edilemediği veya 6 aydan kısa bir süre içerisinde relaps elde edilen (Grup C) olgular; remisyonu etkileyebilecek parametrelere göre karşılaştırıldı (Tablo 27). Çalışma grubundaki 67 hastanın 48'inde en az 6 ay süre ile tedavisiz tam remisyon elde edilmişti. Remisyon elde edilen grupta tanı anındaki yaş ortalaması ($42,9 \pm 15,3$) remisyon elde edilemeyen gruba göre ($50,4 \pm 10,8$) düşük bulundu fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,057$). İki grup arasında cinsiyet dağılımı ve konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresi benzerdi. Hastalık başlangıcında komorbidite bulunmaması, başlangıçta mukokutanöz veya kutanöz tutulum görülmesi, başlangıçta KS ile birlikte adjuvan immünsüpresif kullanılması ve hastalık seyri esnasında adjuvan immünsüpresif kullanılması durumunda tedavisiz remisyon görülme oranı daha yüksek bulunsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresi daha düşük ve takipte ciddi yan etki görülmeyen hastalarda tedavisiz tam remisyon görülme oranı daha düşük bulunsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavisiz tam remisyon elde edilen hastalarda başlangıç kortikosteroid dozu (metilprednisolon veya eşdeğeri) $78,4 \pm 31,1$ iken, remisyon elde edilemeyen grupta $56,2 \pm 16,9$ olarak hesaplandı ve remisyon görülen anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,007$).

Tablo 28. Tedavisiz tam remisyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

		PV Hastaları (n=67)		
Özellikler		Tedavisiz Tam Remisyon Var (Grup A+B) (n=48)	Tedavisiz Tam Remisyon Yok (Grup C) (n=19)	P değeri
Yaş, ort. $\pm$ Sd		42,9 $\pm$ 15,3	50,4 $\pm$ 10,8	0,057 ^T
Cinsiyet, n (%)				
	Erkek	14 (29,2)	5 (26,3)	0,815 ^x
	Kadın	34 (70,8)	14 (73,7)	
Komorbidite varlığı, n (%)				
	Var	19 (45,2)	9 (64,3)	0,217 ^x
	Yok	23 (54,8)	5 (35,7)	
Tutulmuş yeri, n (%)				
	Mukozal	20 (42,6)	10 (55,6)	0,347 ^x
	Mukokutanöz veya kutanöz	27 (57,4)	8 (44,4)	
Tanıda gecikme, ay, ortanca (IQR)		4 (4)	3 (4,9)	0,267 ^M
Başlangıç tedavisi, n (%)				
	KS	17 (38,6)	11 (61,1)	0,107 ^x
	KS + Adjuvan	27 (61,4)	7 (38,9)	
Başlangıç KS dozu, mg, ort $\pm$ Sd		78,4 $\pm$ 31,1	56,2 $\pm$ 16,9	0,007 ^M
Konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresi, gün, ort. $\pm$ Sd		42,1 $\pm$ 18,6	40,3 $\pm$ 18,3	0,962 ^M
Takipte adjuvan kullanımı, n (%)				
	Var	32 (68,1)	11 (57,9)	0,431 ^x
	Yok	15 (31,9)	8 (42,1)	
Takipte ciddi yan etki varlığı, n (%)				
	Var	15 (31,3)	5 (26,3)	0,691 ^x
	Yok	33 (68,8)	14 (73,7)	
Minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresi, ay, ortanca (IQR)		15(20,8)	12,5(10,5)	0,351 ^M
^T : Student t test, ^x : Pearson ki-kare test, ^M : Mann Whitney-U test				

4.2.6. Relaps gelişen ve gelişmeyen hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan olgularda hastalığın seyri boyunca en az 1 kez relaps gelişen (Grup B ve Grup C) ve hiç relaps gelişmeyen olgular (Grup A), relapsı etkileyebilecek parametrelere göre karşılaştırıldı (Tablo 28). Olguların 50'sinde hastalık seyri boyunca en az 1 kez relaps gelişirken 17 hastada hiç relaps izlenmemişti. İki grup arasında cinsiyet dağılımı benzerdi. Relaps izlenen hastalarda; tanı anında yaş ortalaması daha düşük, başlangıçta mukokutanöz veya yalnızca kutanöz tutulum görülme oranı daha yüksek, başlangıç tedavisi olarak KS ile birlikte adjuvan immünsüpresif kullanma oranı ve başlangıçta komorbidite görülme oranı daha yüksek, takipte ciddi yan etki görülme ihtimali daha yüksek, konsolidasyon fazının sonuna ve minimal tedavi ile tam remisyona ulaşma süresi daha uzun bulundu fakat aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. En az 1 kez relaps izlenen grupta başlangıç KS dozu $76,6 \pm 28,6$ mg/gün iken relaps görülmeyen grupta $60,8 \pm 29,6$ mg/gün olduğu izlendi; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,073$). En az 1 kez relaps gerçekleşen hastaların 38'i (%76) hastalık seyrinde adjuvan immünsüpresif ajan kullanırken; hiç relaps öyküsü bulunmayan hastaların 5'inde (%31,1) hastalık seyrinde adjuvan immünsüpresif öyküsü mevcuttu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

4.2.7. Tek relaps ve birden fazla relaps gelişen hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

Hastalık seyri boyunca en az 1 kez relaps izlenen hastalar (Grup B ve Grup C) relaps sayısına göre tek relaps ve 1'den fazla relaps görülenler olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Olgular relaps sayısını etkileyebilecek faktörlere göre karşılaştırıldı (Tablo 29). İlk relapsta bakılan anti-dsg-3 antikoru pozitifliği tek relaps ve birden fazla relaps gelişen hastalar arasında benzerdi. Tek relaps izlenen olgularda; tanıdan ilk relapsa kadar geçen süre ve minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresinin daha uzun, ilk relapsta verilen KS dozunun daha düşük, hastalığın seyri sırasında adjuvan immünsüpresif ajan kullanımı oranının ve ilk relapsta bakılan anti-dsg-1 pozitifliğinin daha yüksek olduğu izlendi fakat aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlk relapstan sonra tedavisiz tam remisyon gelişme oranı, tek relaps izlenen olgularda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($p=0,041$).

Tablo 29. Relaps gelişen ve gelişmeyen hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

	PV Hastaları (n=67)		
	Relaps Var (Grup B+C) (n=50)	Relaps Yok (Grup A) (n=17)	P değeri
Yaş, ort. $\pm$ Sd	44,4 $\pm$ 13,2	47 $\pm$ 18,1	0,520 ^T
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	14 (28)	5 (29,4)	0,911 ^K
Kadın	36 (72)	12 (70,6)	
Komorbidite varlığı, n (%)			
Var	21 (51,2)	7 (46,7)	0,763 ^X
Yok	20 (48,8)	8 (53,3)	
Tutulum yeri, n (%)			
Mukozal	20 (41,7)	10 (58,8)	0,223 ^X
Mukokutanöz veya kutanöz	28 (58,3)	7 (41,2)	
Başlangıç tedavisi, n (%)			
KS	18 (40)	10 (58,8)	0,184 ^X
KS + Adjuvan	27 (60)	7 (41,2)	
Başlangıç KS dozu, mg/gün, ort $\pm$ Sd	76,6 $\pm$ 28,6	60,8 $\pm$ 29,6	0,073 ^M
Konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresi, gün, ort. $\pm$ Sd	42,8 $\pm$ 16,5	38,6 $\pm$ 20,4	0,308 ^M
Takipte adjuvan kullanımı, n (%)			
Var	38 (76)	5 (31,1)	0,001 ^X
Yok	12 (24)	11 (68,8)	
Takipte ciddi yan etki varlığı, n (%)			
Var	16 (32)	4 (23,5)	0,510 ^M
Yok	34 (68)	13 (76,5)	
Minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresi, ay, ortanca (IQR)	15 (23,8)	14 (9,5)	0,238 ^M
^T : Student t test, ^X : Pearson ki-kare test, ^M : Mann Whitney-U test, ^K : Kruskal Wallis test			

Başlangıç KS dozunun tek relaps görülen olgularda (100 $\pm$ 19,1 mg/gün) birden fazla relaps görülen olgulara göre (78,5 $\pm$ 27,8 mg/gün) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görüldü (p=0,010). Tek relaps izlenen hastalarda başlangıçta KS ile birlikte adjuvan immünsüpresif kullanımı oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olarak bulundu (p=0,033).

Tablo 30. Tek relaps ve birden fazla relaps olan hastalar arası demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

		GRUP B + C Hastaları (n=43)		
		Tek Relaps (n=16)	>1 Relaps (n=27)	P değeri
Başlangıç tedavisi, n (%)				
	KS	3 (18,8)	13 (52)	0,033^K
	KS + Adjuvan	13 (81,2)	12 (48)	
Başlangıç KS dozu, mg, ort ± Sd		100 ± 19,1	78,5 ± 27,8	0,010^M
Tanıdan ilk relapsa kadar geçen süre, ay, ortanca (IQR)		42 (30)	33 (40)	0,128 ^M
İlk relapsta verilen KS dozu, mg, ortanca (IQR)		16 (28)	24 (32)	0,479 ^M
İlk relapstan sonra tedavisiz tam remisyon gelişme durumu				
	Var	9 (64,3)	8 (30,8)	0,041^X
	Yok	5 (35,7)	18 (69,2)	
İlk relapsta bakılan anti-dsg-1 düzeyi (n=23)				
	<20 U/ml	5 (55,6)	10 (71,4)	0,657 ^F
	>20 U/ml	4 (44,4)	4 (28,6)	
İlk relapsta bakılan anti-dsg-3 düzeyi (n=23)				
	<20 U/ml	1 (11,1)	3 (21,4)	0,999 ^F
	>20 U/ml	8 (88,9)	11 (78,6)	
Takipte adjuvan kullanımı				
	Var	13 (81,3)	19 (70,4)	
	Yok	3 (18,8)	8 (29,6)	
Minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresi, ay, ortanca (IQR)		31,5 (31)	13,5 (13,5)	0,404 ^M
^X : Pearson ki-kare test, ^M : Mann Whitney-U test, ^K : Kruskal Wallis test, ^F : Fisher's kesin testi				

4.2.8. Tedavisiz tam remisyon elde edilen olgular içerisinde takipte relaps gelişen ve gelişmeyenler olguların karşılaştırılması

Hastalığın seyri boyunca tedavisiz tam remisyon elde edilen olgular, takipte relaps gelişen ve gelişmeyenler olarak 2 gruba ayrılıp relaps gelişimine etki edebilecek parametrelere göre karşılaştırıldı (Tablo 30). Takipte relaps gelişen olgularda hastalık başlangıç yaşı daha düşük, erkek cinsiyet oranı daha yüksek, hastalık başlangıcında adjuvan immünsüpresif kullanımı daha düşük, ortalama başlangıç KS dozu daha yüksek minimal tedavide remisyona ulaşma süresinin daha uzun, tedavisiz tam remisyona ulaşma süresinin daha kısa olduğu izlendi fakat aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavisiz tam remisyonda bakılan anti-dsg-1 antikoru pozitifliği oranı relaps gelişen hastalarda daha yüksek iken anti-dsg-3 antikoru pozitifliği oranı daha düşük bulundu fakat aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Takipte relaps gelişen olgularda başlangıçta mukokutanöz veya yalnızca kutanöz tutulum görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,049$). Ayrıca takipte relaps gelişen olguların hastalık takip süresi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$).

4.2.9. Tedavisiz tam remisyona etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

PV hastalarında tedavisiz tam remisyon gelişmesini etkileyebilecek faktörler önce tek değişkenli, sonra çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 31). Tek değişkenli analizde sadece başlangıç steroid dozunun >60 mg/gün olması tedavisiz remisyona ulaşmayı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırdığı izlendi (OR: 4,200 $p=0,020$). Çok değişkenli analizde ise başlangıç dozunun yüksek olması remisyona ulaşmayı pozitif yönde etkilese de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (OR: 12,696 $p=0,058$).

Tablo 31. Tedavisiz tam remisyon gelişen olgular içerisinde takipte relaps gelişen ve gelişmeyen olguların karşılaştırılması

		Tedavisiz tam remisyon gelişen olgular		
		Relaps var (n=20)	Relaps yok (n=25)	P değeri
Yaş, ort. $\pm$ Sd		45,6 $\pm$ 12,8	46,7 $\pm$ 16	0,107 ^M
Cinsiyet, n (%)				
	Erkek	8 (40)	5 (20)	0,141 ^K
	Kadın	12 (60)	20 (80)	
Tutulmuş yeri, n (%)				
	Mukozal	5 (26,3)	14 (56)	0,049 ^K
	Mukokutanöz veya kutanöz	14 (73,7)	11 (44)	
Takip süresi, ay, ort. $\pm$ Sd		149 $\pm$ 71,5	108,2 $\pm$ 59,3	0,003 ^T
Başlangıç tedavisi, n (%)				
	KS	5 (27,8)	12 (48)	0,181 ^K
	KS + Adjuvan	13 (72,2)	13 (52)	
Başlangıç KS dozu, mg, ort $\pm$ Sd		86,2 $\pm$ 28,9	71,1 $\pm$ 31,2	0,122 ^M
Minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresi, ay, ortanca (IQR)		26 (31,8)	13 (9)	0,141 ^M
Tedavisiz tam remisyona ulaşana kadar geçen süre, ay, ortanca (IQR)		45,5 (64)	51 (63)	0,962 ^M
Tedavisiz remisyona kadar alınan kümülatif KS dozu, gr, ort $\pm$ Sd		27,6 $\pm$ 15,7	20,9 $\pm$ 17,6	0,271 ^T
Tedavisiz tam remisyonda bakılan anti-dsg-1 düzeyi (n=33)				
	<20 U/ML	8 (66,7)	19 (90,5)	0,159 ^F
	>20 U/ML	4 (33,3)	2 (9,5)	
Tedavisiz tam remisyonda bakılan anti-dsg-3 düzeyi				
	<20 U/ML	9 (75)	15 (71,4)	0,825 ^X
	>20 U/ML	3 (25)	6 (28,6)	
Tedavisiz remisyonda en uzun kalma süresi, ay, ortanca (IQR)		35 (32)	39 (29,5)	0,732 ^M
^X :Pearson ki-kare test, ^M :Mann Whitney-U test, ^K :Kruskal Wallis test, ^F :Fisher's kesin testi ^T : Student t test				

Tablo 32. Tedavisiz tam remisyona etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Tedavisiz Tam Remisyona Ulaşma			
	Tek Değişkenli Model		Çok Değişkenli Model	
	OR (GA)	P değeri	OR (GA)	P değeri
> 65 yaş	0.609 (0-207-1.790)	0,367		
Erkek cinsiyet	1.153 (0,349-3,812)	0,816		
Komorbidite varlığı	0,459 (0,131-1,603))	0,222	0,818 (0,198-3,386)	0,782
Başlangıçta yalnızca mukozal tutulum	0,593 (0,198-1,771)	0,349		
Tanıda> 3 ay gecikme	1.362 (0,440-4,215)	0,592		
Başlangıçta adjuvan kullanımı	2,496 (0,810-7.760)	0,111	3,941 (0,322-48,233)	0,283
Başlangıçta KS dozunun> 60 mg/gün	4,200 (1,252-14,094)	0,020	12,696 (0,918-175,655)	0,058
Konsolidasyon fazına ulaşma süresi >30 gün	0,929 (0,265-3,257)	0,908		
Takipte adjuvan kullanımı	1,552 (0,518-4,652)	0,433		
Takipte ciddi yan etki varlığı	1,273 (0,387-4,182)	0,691		
Minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresi >15 ay	1,729 (0,465-6,434)	0,414		

4.2.10. Relaps gelişimine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

PV hastalarında relaps gelişimini etkileyebilecek faktörler önce tek değişkenli, sonra çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 32). Tek değişkenli analizde tanı yaşı, cinsiyet, komorbidite varlığı, başlangıçta adjuvan kullanımı, başlangıçta kutanöz tutulum varlığı, takipte ciddi yan etki varlığı, remisyonunda anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 düzeyi, başlangıçta kutanöz tutulum varlığının relaps üzerine istatistiksel olarak anlamlı

bir etkisi gözlenmedi. Çok değişkenli analizde ise başlangıçta kutanöz tutulum varlığı görülen hastalarda relaps anlamlı ölçüde daha yüksek oranda izlendi (OR:9,479 p=0,029).

Tablo 33. Relaps gelişimine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Relaps varlığı			
	Tek Değişkenli Model		Çok Değişkenli Model	
	OR (GA)	P değeri	OR (GA)	P değeri
> 65 yaş	0,633 (0,208-1,927)	0,421		
Erkek cinsiyet	0,933 (0,278-3,137)	0,911		
Komorbidite varlığı	1,200 (0,367-3,924)	0,763		
Başlangıçta kutanöz tutulum varlığı	0,500 (0,163-1,538)	0,227	9,479 (1,266-70,967)	0,029
Başlangıçta adjuvan kullanımı	0,467 (0,150-1,452)	0,188	0,714 (0,031-16,574)	0,834
Başlangıçta KS dozunun >60 mg/gün	2,063 (0,662-6,436)	0,212	6,765 (0,265-172,502)	0,247
Konsolidasyon fazına ulaşma süresi >30 gün	1,750 (0,528-5,805)	0,360		
Takipte ciddi yan etki varlığı	1,529 (0,430-5,438)	0,511		
Minimal Tedavide Tam Remisyona Ulaşma süresi >15 ay	1,118 (0,325-3,844)	0,860		
Remisyon DSG- 1> 20 U/ml	4,375 (0,455-42,080)	0,201	6,295 (0,534-74)	0,144
Remisyon DSG- 3> 20 U/ml	0,471 (0,102-2,172)	0,334		

5. TARTIŞMA

PV, remisyon ve relapslarla seyreden kronik otoimmün bir büllöz hastalıktır. Hastalık seyrine etki eden literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda elde edilen bulguların yer yer birbiri ile çelişkili olması, bazı çalışmalarda PV ve PF hastalarının beraber değerlendirilmesi, çalışmaya dahil edilen olgu sayılarının farklı olması sebebi ile bulguların yorumlanması zorlaşmakta ve konuyu aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Bu amaçla en az 3 yıl süre ile takip edilen PV hastalarıyla yapılan çalışmamız, hastalık başlangıcında düşük doz sistemik steroid verilmesini düşük remisyon oranı ile ilişkilendirirken; başlangıçta kutanöz tutulum görülmesinin ise yüksek relaps riski ile bağlantılı olduğunu göstermiştir.

PV epidemiyolojisine yönelik yapılan geniş kohort çalışmaların çoğunda kadın predominansı olduğu görülmektedir (8). Çalışmamızda kadın erkek oranı 2,5:1 olarak bulunmuştur. Ülkemizde 2017 yılında 33 merkezli prospektif bir çalışmada 220 pemfigus hastası içerisinde kadın/erkek oranı 1.41:1 olarak görülmüştür (11). 2020 yılında Askin ve ark. 300 pemfigus vulgaris hastası ile yapmış olduğu çalışmada ise kadın/erkek oranı 1.35:1 olarak izlenmiş olup çalışmamızdaki kadın predominansının bu çalışmalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (92). Çalışmamızdaki olguların hastalık başlangıç yaşının ortalama $45,0 \pm 14,5$ olduğu görülmüştür. Farklı ülkelerde ve ülkemizde yapılan çalışmalarda pemfigus vulgariste hastalık başlangıç yaşı genellikle 40-60 arasında değişmektedir (9,10,92-94). Çalışma grubundaki başlangıç yaşı literatürdeki veriler ile uyumludur.

Çalışmamızdaki olguların %41,8'inde tanı anında en az bir komorbidite varlığı gözlenmiştir. En sık görülen komorbidite HT olup bunu sırasıyla; hipotiroidizm, DM ve osteoporoz izlemiştir. Literatüre bakıldığında en sık görülen komorbidite genellikle HT olup bir çalışmada bunu osteoporoz izlerken, ülkemizde yapılan çalışmalarda ise ikinci en sık komorbiditenin DM olduğu görülmüştür (11,92,95).

Tanı anındaki tutulum yerine göre çalışmamızdaki olgular incelendiğinde; 32 (%49,2) hastada mukokutanöz, 30 (%46,2) hastada yalnızca mukozal, 3 hastada (%4,6)

yalnızca kutanöz tutulum izlendi. 2017’de Yaylı ve ark. yaptığı çalışmada PV olgularında %43,3 mukokutanöz tutulum görülürken %35,9’unda yalnızca mukozal tutulum, %20,9’unda ise yalnızca kutanöz tutulum izlenmiştir. Mukokutanöz tutulum görülen hastaların oranı bizim çalışmamız ile benzer olup yalnızca kutanöz tutulumlu hasta oranının yüksek olması dikkat çekicidir.

Çalışmamızda hastaların tanıda gecikme süresinin ortalama 5,1 ay (ortanca 4 ay) olduğu saptandı. 2020 yılında Fas’tan yapılan bir çalışmada lezyon başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortanca 4 aydı (88). İran’dan ve ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda ise tanıya kadar geçen sürenin ortalama 6,45 ve 6,6 ay olduğu görüldü (11,84). Çalışmamızda lezyonların başlangıcından sonra en geç tanı alan hastada tanıda gecikme süresi 24 ay olarak saptanmıştır. Veriler incelendiğinde oral mukozada sınırlı lezyonları olduğundan dermatoloji hekimine geç başvuru yapıldığı görüldü. Çalışmadaki hastaların ortalama takip süresi 134,8 aydı. En uzun takip süresi 400 ay iken en kısa takip süresinin ise 36 ay olduğu görülmüştür.

Olguların tanı anında ELISA yöntemi ile bakılan anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 otoantikoru pozitifliği sırası ile %45,5 ve %77,3 olarak saptanmıştır. Tedavisiz tam remisyon elde edilen olgularda ise remisyon anındaki anti-dsg-1 otoantikoru pozitifliği %16,7 iken anti-dsg-3 otoantikoru pozitifliğinin %25 olduğu izlenmiştir. Yine ilk relaps sırasında hastaların %34,8’inde anti-dsg-1 pozitifliği görülmesi, hastaların %78,3’ünde ise anti-dsg-3 pozitifliği görülmesi ELISA yöntemi ile bakılan desmoglein otoantikoru düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiğini doğrulamaktadır. Literatürde bu konuda yapılan çok sayıda araştırma yapılmış ve desmoglein otoantikor düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (96-99).

Pemfigus vulgaris tedavisinde ana amaç hastalarda lezyonların iyileşmesinin ve yeni lezyon çıkışının önlenmesinin mümkün olan en az tedavi yan etkisi ile sağlanmasıdır (50). Bu amaçla genellikle sistemik kortikosteroidler ile birlikte kortikosteroid koruyucu immünsüpresif ajanlar kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki olguların %45,2’sinde başlangıçta sadece sistemik kortikosteroid tedavisi tercih edilirken %54,8’inde KS ile birlikte adjuvan immünsüpresif ajan kullanılmıştır. Hastalarda en sık kullanılan adjuvan %43,3 ile azatiyoprin olmuştur. Olguların başlangıç günlük kortikosteroid dozunun ortalama 72,2 mg/gün olduğu görülmüştür.

Hastalığın seyri boyunca hastaların %34,3’ü yalnızca KS kullanırken %64,2’sinde tedavi seyrinde en az 1 adjuvan immünsüpresif ajan kullanılmıştır. Olguların %47,8’inde

azatiyoprin, %23,6'sında dapson, %16,4'ünde IVIG, %10,5'inde mikofenolat mofetil, %6'sında metotreksat kullanılmıştır. Mikofenolat mofetil ve IVIG tedavilerinin daha çok refrakter vakalarda veya diğer adjuvanlara bağlı yan etki gelişiminde kullanıldığı görülmüştür.

Çalışmaya alınan olguların %62,7'sinde tedavi seyri boyunca sistemik steroidlere karşı en az bir yan etki izlenmiş olup en sık görülen yan etki %37,2 ile Cushingoid görünüm, diğer sık görülen yan etkiler ise %35,8 ile kandidiyazis ve %16,4 ile osteoporoz olmuştur. Ülkemizde doğu ve batı kesimlerinde yapılan diğer araştırmalarda da çalışmamızla uyumlu bir biçimde en sık görülen yan etkiler kandidiyazis ve Cushingoid görünüm olmuştur (100,101).

Pemfigus vulgariste hastalığın takibinde erken sonlanım noktası olan konsolidasyon fazının sonu, çoğu klinisyenin steroid dozunu azaltmaya başladığı ve lezyonların %80'den fazlasının iyileştiği evredir (74). Çalışmamızda olguların konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresinin ortalama 41,6 gün, ortanca değerin ise 38 gün olduğu saptanmıştır. Konsolidasyon fazının sonunda alınan kümülatif steroid dozu ise ortalama 2658,9 mg olarak hesaplanmıştır. 2020'de Sukanjanapong ve ark. yaptığı çalışmada KS ile birlikte adjuvan tedavi olarak azatioprin ve mikofenolat mofetil alan hastalarda konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresi ortanca değeri 3,7 ay olarak bulunmuş, kümülatif steroid dozu ise ortalama 2905 mg olarak saptanmıştır (102). Sukanjanapong ve ark. ile çalışmamız arasında konsolidasyon fazı sonunda alınan kümülatif steroid dozu benzer bulunmuş olup, çalışmamızda konsolidasyon fazına ulaşma süresi daha kısa olarak bulunmuştur. Bu da çalışmadaki hastaların tamamına adjuvan immünsüpresif verildiği için başlangıç steroid dozunun düşük olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızdaki olguların %95,5'i minimal tedavide remisyona ulaşmıştır. Ortalama minimal tedavide remisyona ulaşma süresi 22,5 (5-144) ay olup, ortanca değerin ise 14,5 ay olduğu görülmüştür. Khaled ve ark. yaptığı çalışmada ortanca minimal tedavide remisyona ulaşma süresi 9 ay olarak bulunmuş, 2018'de Ramassamy ve ark. yaptığı çalışmada ise ortalama 11,46 ay olduğu görülmüştür (82,93). Yakın zamanda İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise ortanca 5 ayda hastaların remisyona ulaştığı görülmüştür (89). Çalışmamızdaki hastaların minimal tedavide remisyona ulaşma sürelerinin daha uzun olmasının nedeninin özellikle tanı yılı eski hastalarımızda doz düşümünün, günümüze kıyasla daha yavaş yapılmış olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki olguların %71,6'sında tedavisiz tam remisyona elde edilirken hastaların %28,4'ünde hiç uzun süreli tedavisiz remisyona elde edilemedi. Hastaların tedavisiz remisyona ulaşma süresi için ortanca değeri 54 ay olduğu görüldü (10-273). Minimum takip süresinin 36 olduğu çalışmamızda tedavisiz tam remisyona elde edilen hastaların tedavisiz remisyonda en uzun kalma süresi ortalama 42,9 ay olduğu görüldü. Mukozal tutulumlu bir hastada tanıdan 8 yıl sonra tedavisiz tam remisyona elde edilmiş ve 157 aydır halen tedavisiz tam remisyonda takip edilmektedir. 2011 yılında Kim ve ark. PV hastalarında tedavisiz tam remisyona ulaşma süresini 56 ay olarak bulmuşlardır (94). Kulthanan ve ark. yaptığı çalışmada 98 pemfigus hastasının %31,6'sında tedavisiz tam remisyona izlenmiş olup remisyona ulaşma süresi için ortanca değeri 54 ay olarak saptamışlardır (103). 2019'da İtalya'da Arduino ve ark. yaptığı çalışmada ise 98 PV hastasının %41,05'inde ortalama 53,15 ayda tedavisiz tam remisyona elde edildiği gözlenmiştir (104). Mevcut bulgular ışığında çalışmamızda tedavisiz tam remisyona ulaşma süresi literatür verileri ile uyumlu olup, tedavisiz tam remisyona elde edilen hasta oranının yüksek olması ortalama takip süresinin daha uzun olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışma grubuna alınan 67 olgunun 50'sinde (%74,6) en az 1 kez relaps gelişmiş olup 17 hastada (%25,4) hastalığın seyri boyunca relaps izlenmemiştir. Hastalarda tanıdan ilk relapsa kadar geçen sürenin ortalama 48,1 ay (ortanca 39,5 ay) olduğu görülmüştür. 2010 yılında Mimouni ve ark. yaptığı çalışmada pemfigus hastalarında en az 1 kez relaps gerçekleşme oranı %68 olarak saptanmıştır (77). Svecova ve ark. ise beş yıllık takip periyodunda PV olgularında toplam relaps oranını %81,5 olarak bulmuşlardır (80). Tunus'ta Khaled ve ark. yaptığı çalışmada ilk relapsa kadar geçen süre 2,33 yıl olarak bulunurken yakın zamanda İtalya'da Genovese ve ark. pemfigus hastalarında relaps oranını %62,9 olarak saptayıp ilk relapsa kadar geçen süreyi 29 ay olarak gözlemlemiştir (82,89). Çalışmamızda relaps gelişen hastaların oranı literatür verileri ile uyumluyken; ilk relapsa kadar geçen sürenin daha uzun olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların son vizite göre güncel durumları değerlendirildiğinde; %58,2'si tedavisiz tam remisyonda, %13,5'u minimal tedavi altında tam remisyonda, %11,9'u parsiyel remisyonda, %11,9'unda aktif hastalık bulunurken hastalardan %4,5'unun vefat ettiği bilgisine ulaşıldı.

Pemfigus vulgaris, genellikle remisyona ve relaps dönemleri ile seyreden kronik otoimmün bullöz bir hastalıktır. Remisyona ve relaps gibi hastalığın seyrine etki eden faktörler incelendiğinde literatürde az sayıda araştırma olmakla birlikte bazı parametrelerin önemli olabileceği gösterilmiştir. Mimouni ve ark. hastalık başlangıç yaşının 40'ın altında

olması durumunda ilk remisyona ulaşma süresinin daha uzun olduğunu ve relaps sayısının daha fazla olduğunu göstermiştir (77). Almugairen ve ark. 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada ise hastalığın genç yaşta başladığı grupta tedavisiz remisyon görülme oranı daha yüksek bulunmuştur (79). Çalışmamızda prognostik gruplara ayrılan hastalar arasında remisyon-relaps dönemleriyle seyreden B grubunda hastalık başlangıç yaşı anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,019$). Tüm çalışma grubunda tedavisiz tam remisyon gelişen hastalar arasında da başlangıç yaşı daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan lojistik regresyon analizinde ise yaştan remisyon veya relaps üzerine etkisi bulunamadı. Elde ettiğimiz bulgulara dayanarak hastalığın erken yaşta başlaması durumunda tedavisiz tam remisyona ulaşma ihtimali artmış olmakla birlikte hastalığın seyri sırasında relaps geliştiğinden, başlangıç yaşının uzun dönemde prognozu etkilemediği söylenebilir. Çalışmamızda cinsiyetin, relaps veya remisyon üzerine etkisi gösterilemedi ve literatürdeki bulgular ile uyumluydu (79,87).

Çalışmamızda hastalık başlangıcında mukokutanöz veya yalnızca kutanöz tutulum görülen hastalarda hem remisyon hem de relaps gelişme oranı daha yüksek bulunsada aradaki fark anlamlı değildi. Bununla birlikte tedavisiz tam remisyon elde edilen olgularda hastalık takibinde relaps gelişimi başlangıçta kutanöz tutulumlu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,049$). Relaps gelişimine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizinde ise hastalık başlangıcında kutanöz tutulum varlığının (mukokutanöz veya yalnızca kutanöz) çok değişkenli analizde relaps gelişimini 9,479 kat artırdığı görüldü ($p=0,029$). Literatürde tutulum yerinin hastalığın seyri üzerine etkisi ile ilgili veriler çelişkili sonuçlar içermektedir. Khaled ve ark. yaptığı çalışmada yalnızca mukozal tutulum görülen hastalarda relaps sıklığı daha yüksek bulunmakla birlikte bu çalışmada PV ve PF hastaları birlikte değerlendirilmiştir (82). Almugairen ve ark. da PV ve PF hastalarını birlikte değerlendirmiş ve başlangıçta mukozal tutulum mevcut olan hastalarda remisyon oranını daha yüksek bulmuşlardır (79). Kavusi ve ark. sadece PV hastaları ile yaptığı çalışmada, çalışmamız ile uyumlu olarak mukokutanöz tutulumlu hastalarda relaps oranı daha yüksek izlenmiştir (84).

Çalışmamızda tanıda gecikmenin tedavisiz tam remisyon gelişimi, relaps gelişimi ve relaps sayısı üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmedi.

Çalışma grubumuzdaki olgular içerisinde tedavisiz tam remisyon elde edilen hastaların başlangıç steroid dozu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Lojistik regresyon analizlerinde de başlangıç steroid dozunun >60 mg/gün olmasının tek değişkenli analizde remisyona ulaşmayı 4,2 kat artırdığı görülmüş ($p=0,020$) fakat relaps

gelişimi üzerine anlamlı bir etkisi izlenmemiştir. Bununla birlikte relaps sayısı daha yüksek olan hastaların başlangıç steroid dozunun anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,010$). Ayrıca çalışmamızdaki hastaların kümülatif KS dozları arasında, hastalığın seyri esnasında kortikosteroidlere bağlı ciddi yan etki gelişen ve gelişmeyen olgular arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Almugairen ve ark. yaptığı çalışmada başlangıç steroid dozuna göre orta ve yüksek doz olarak gruplanan hastalar arasında remisyona ulaşma bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (79). Cai ve ark. ise yakın zamanda yaptığı bir çalışmada PV hastalarında çalışmamızdaki bulgular ile uyumlu olarak yüksek doz steroid ve azatioprin kullanan hastalarda remisyon görülme oranını daha yüksek bulmuşlardır (87).

Çalışmamızdaki olgularda; konsolidasyon fazının sonuna ve minimal tedavide tam remisyona ulaşma süresinin remisyon ve relaps üzerine etkisi gözlenmedi. Hastalığın takibinde adjuvan kullanımı, relaps gelişen olgularda anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p=0,001$). Bu bulgunun, adjuvan immünsüpresiflerin genellikle relapslar esnasında kullanılmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Literatürde tanı anında anti-dsg-3 yüksekliğinin kötü prognoz ve uzun hastalık süresi ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (78,90). Çalışmamızdaki olguların büyük kısmının tanısının ELISA testlerinin kullanılmasından önce konulmuş olması nedeniyle tanı anındaki otoantikor düzeylerinin remisyon ve relaps üzerine etkisi değerlendirilemedi.

Remisyonda ELISA yöntemi ile bakılan anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 yüksekliğinin yüksek relaps oranı ile ilişkili olduğunu ve relapssız geçen süreyi kısalttığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte; çalışmamızda remisyon anında bakılan otoantikor düzeylerinin relaps üzerine etkisi gösterilemedi (89,91). Bu durumun, çalışmamızda remisyon anında bakılan dsg-1 ve dsg-3 otoantikor düzeylerinin tüm hastalarda bakılamamış olmasından kaynaklı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasıdır. Buna bağlı olarak hastaların hastalık şiddeti aynı ölçek üzerinden hesaplanamamış ve şiddetin hastalık prognozu üzerine etkisi değerlendirilememiştir. Bir diğer kısıtlılığı ise doz düşüm süresi ve hızının yıllar içinde değişiklik göstermiş olmasıdır.

Sonuç olarak, başlangıç kortikosteroid dozunun yüksek olması remisyona ulaşmayı artıran bağımsız değişken olarak saptanırken; tanı anında kutanöz tutulum olması relaps riskini artıran bağımsız değişken olarak saptanmıştır. Bununla birlikte kümülatif kortikosteroid dozu ile ciddi yan etki gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ayrıca hastalık başlangıcında yalnızca KS kullanılması ve başlangıç steroid dozunun düşüklüğü,

yüksek relaps sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Hastalığın seyrinde erken sonlanım noktası olan konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresinin remisyon ve relaps üzerine etkisi olmadığı gösterilememiştir. Çalışmamız PV hastalarının seyrini etkileyen remisyon ve relaps ile ilgili parametrelerin tanımlanmasında literatüre katkıda bulunmuştur.



6. SONUÇLAR

- 1995-2022 yılları arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar polikliniğinde takip edilen 312 PV tanılı olgu retrospektif olarak incelenerek, kriterleri karşılayan 67 olgu çalışmamıza dahil edilmiştir.
- Çalışma grubumuzda başvuru anında yaş ortalaması 45,0 olarak saptanırken, kadın/erkek oranı ise 2,5:1 olarak bulunmuştur.
- Çalışma grubumuzdaki olguların %41,8'inde tanı anında en az bir komorbidite varlığı saptanmış olup en sık görülen 3 komorbiditenin hipertansiyon, hipotiroidizm ve diyabetes mellitus olduğu görülmüştür.
- Çalışmaya dahil edilen olguların tanı anındaki tutulum yerine bakıldığında, hastaların %49,2'sinde mukokutanöz, %46,2'sinde yalnızca mukozal, %4,6'sında ise yalnızca kutanöz tutulum izlenmiştir.
- Çalışmamızdaki hastaların tanıda gecikme süresi ortalama 5,1 ay olarak bulunmuştur.
- Çalışma grubunda tedavisiz tam remisyon elde edilen olguların remisyon anındaki anti-dsg-1 otoantikoru pozitifliği %16,7 iken anti-dsg-3 otoantikoru pozitifliğinin ise %25 olduğu görüldü. İlk relaps anında bakılan anti-dsg-1 antikoru pozitifliği olguların %34,8'inde görülürken anti-dsg-3 pozitifliği ise hastaların %78,3'ünde görüldü.
- Başlangıç tedavisi olarak hastaların %45,2'sinde yalnızca KS tercih edilirken %54,8'inde ise KS ile birlikte adjuvan immünsüpresif verilmişti. Hastalarda en sık tercih edilen adjuvan immünsüpresif ajanın ise azatiyoprin olduğu görüldü.
- Çalışmamızdaki olgularda konsolidasyon fazının sonuna ulaşma süresinin ortalama 41,6 gün olduğu görüldü.
- Çalışma grubundaki olguların %71,6'sında en az 6 ay süre ile tedavisiz tam remisyon elde edilirken, tedavisiz tam remisyona ulaşma süresinin ortanca 42,9 ay olduğu izlendi.

- Çalışmamızdaki hastaların %74,6'sında hastalığın seyri sırasında en az 1 kez relaps gelişmişti. Tanı anından relapsa kadar geçen sürenin ortalama 48,1 ay olduğu saptandı.
- Çalışma grubunda en az 6 ay süre ile tedavisiz tam remisyon elde edilebilen hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 42,9 iken; remisyon elde edilemeyen grupta ise yaş ortalaması daha yüksek bulundu (50,4) fakat aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,057$).
- Hastalığın seyri sırasında en az 1 kez relaps gelişen olgularda başlangıç KS dozu ortalaması 76,6 mg/gün iken hiç relaps öyküsü bulunmayan hastalarda başlangıç KS dozunun ortalama 60,8 mg/gün olduğu görüldü, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,073$).
- Hastalığın seyri boyunca en az 1 kez relaps gelişen olguların %76'sının hastalığın seyrinde adjuvan immünsüpresif ajan kullandığı görüldü. Bu oran, hiç relaps öyküsü bulunmayan olgularda %31,1 idi. Relaps gelişen olgularda adjuvan immünsüpresif ajan kullanımı oranı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,001$).
- İlk relapstan sonra tedavisiz tam remisyon gelişme oranı, multipl relaps izlenen olgularda anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p=0,041$).
- Tek relaps izlenen olgularda hastalık başlangıcında KS ile birlikte adjuvan immünsüpresif ajan kullanımı oranı multipl relaps izlenen olgulara göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($p=0,033$).
- Tedavisiz tam remisyon elde edilen olgulardan, remisyonunda bakılan anti-dsg-1 antikoru pozitifliği oranı relaps gelişen olgularda daha yüksek saptanırken; anti-dsg-3 antikoru pozitifliği oranı ise daha düşük izlendi fakat aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Tedavisiz tam remisyon elde edilen olgular içerisinde takipte relaps gelişenlerin, takip süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ($p=0,003$).
- Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde başlangıç KS dozunun yüksek olması tedavisiz tam remisyona ulaşmayı anlamlı olarak etkilese de ($p=0,020$); çok değişkenli analizde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,058$).
- Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde başlangıç KS dozu, başlangıçta adjuvan immünsüpresif ajan kullanımı, remisyonunda bakılan anti-dsg-1 ve anti-dsg-3 düzeylerinin relaps üzerine anlamlı etkisi gözlenmezken; çok değişkenli analizde başlangıçta kutanöz tutulum varlığında relaps riskinin anlamlı ölçüde artırdığı izlendi ($p=0,029$).

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 23.11.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pemfigus Vulgaris'te Remisyon ve Relaps Faktörlerinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	pehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Mehmet Salih Gürel- Dr Yasin Küçük			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri Ve Zührevi Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif		☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLE NDİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0674	Tarih: 23.11.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
Yardımcısı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 23.11.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pemfigus Vulgaris'te Remisyon ve Relaps Faktörlerinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

KAYNAKLAR

1. Anandan V, Jameela WA, Sowmiya R, Kumar MMS, Lavanya P. Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus. *J Clin Diagn Res* 2017;11:wc01-wc06.
2. Kasperkiewicz M, Kowalewski C, Jabłońska S. Pemphigus herpetiformis: from first description until now. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:780-787.
3. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet* 2019;394:882-894.
4. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1478-96.
5. Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;117:505-10.
6. Stanley JR, Yaar M, Hawley-Nelson P, Katz SI. Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. *J Clin Invest* 1982;70:281-8.
7. Ishii K, Amagai M, Hall RP ve ark. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997;159:2010-7.
8. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* 2018;66:255-270.
9. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. *Acta Derm Venereol* 2017;97:1095-1099.
10. Uzun S, Durdu M, Akman A ve ark. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-8.
11. Yayli S, Harman M, Baskan EB ve ark. Epidemiology of Pemphigus in Turkey: One-year Prospective Study of 220 Cases. *Acta Dermatovenereol Croat* 2017;25:181-188.
12. Yazganoğlu KD, Baykal C, Küçükoğlu R. Childhood pemphigus vulgaris: five cases in 16 years. *J Dermatol* 2006;33:846-9.
13. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:374-381.
14. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010;9:A379-82.
15. Sinha AA. The genetics of pemphigus. *Dermatol Clin* 2011;29:381-91.
16. Dere G, Yavuz IH, Ozaydın Yavuz G, Bayram Y, Gunes Bilgili S, Ozturk M. Assessment of HLA-A, HLA-DR, and HLA-DQ alleles in patients with pemphigus vulgaris from eastern of Turkey. *J Cosmet Dermatol* 2020;19:2432-2437.
17. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res* 2018;310:95-106.
18. Tavakolpour S, Soori T, Noormohammadpour P, Balighi K, Mahmoudi H, Daneshpazhooh M. Rituximab administration in a patient with pemphigus vulgaris following reactivation of occult hepatitis B virus infection. *Dermatol Online J* 2017;23.
19. Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story. *Dermatology* 2014;229:310-5.
20. Tufano MA, Baroni A, Buommino E, Ruocco E, Lombardi ML, Ruocco V. Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1999;141:1033-9.
21. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic Pemphigus and Autoimmune Blistering Diseases Associated with Neoplasm: Characteristics, Diagnosis, Associated Neoplasms, Proposed Pathogenesis, Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:105-126.
22. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Valikhani M ve ark. Pemphigus and pregnancy: a 23-year experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:534.

23. Gurel MS, Erdemir VA. Pemfigus ve diğer büllü Hastalıklarda eksojen faktörler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2012;5(4):45-52 2012.
24. Morell-Dubois S, Carpentier O, Cottencin O ve ark. Stressful life events and pemphigus. *Dermatology* 2008;216:104-8.
25. Muramatsu T, Iida T, Ko T, Shirai T. Pemphigus vulgaris exacerbated by exposure to sunlight. *J Dermatol* 1996;23:559-63.
26. Reis VM, Toledo RP, Lopez A, Diaz LA, Martins JE. UVB-induced acantholysis in endemic Pemphigus foliaceus (Fogo selvagem) and Pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:571-6.
27. Tan SR, McDermott MR, Castillo CJ, Sauder DN. Pemphigus vulgaris induced by electrical injury. *Cutis* 2006;77:161-5.
28. Green KJ, Simpson CL. Desmosomes: new perspectives on a classic. *J Invest Dermatol* 2007;127:2499-515.
29. Bağcı IS, Gurel MS. Büllü Hastalıklar. In: *Temel Dermatoloji*, Gurel MS, Koku Aksu AE, Durdu M editörler, 1.baskı, İstanbul Tıp Kitabevi 2022. p594.
30. Koch PJ, Franke WW. Desmosomal cadherins: another growing multigene family of adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol* 1994;6:682-7.
31. Koch PJ, Walsh MJ, Schmelz M, Goldschmidt MD, Zimbelmann R, Franke WW. Identification of desmoglein, a constitutive desmosomal glycoprotein, as a member of the cadherin family of cell adhesion molecules. *Eur J Cell Biol* 1990;53:1-12.
32. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:167-70.
33. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara M. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol* 2019;94:264-278.
34. 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;168:669-74.
35. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity* 2012;45:7-35.
36. Wang X, Brégégère F, Fruscić-Zlotkin M, Feinmesser M, Michel B, Milner Y. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis* 2004;9:131-43.
37. Schmidt E, Gutberlet J, Siegmund D, Berg D, Wajant H, Waschke J. Apoptosis is not required for acantholysis in pemphigus vulgaris. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296:C162-72.
38. Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmun Rev* 2015;14:930-51.
39. Amagai MA. Pemphigus. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, et al(Eds), 3rd ed, Elsevier, 2012. Vol 1, p.461.
40. De D, Kumar S, Handa S, Mahajan R. Fingernail involvement in pemphigus and its correlation with disease severity and other clinicodemographic parameters. *Br J Dermatol* 2019;180:662-663.
41. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:411-5.
42. Ruocco V, Ruocco E, Caccavale S, Gambardella A, Lo Schiavo A. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol* 2015;33:471-6.
43. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin* 2011;29:405-12.
44. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Front Immunol* 2019;10:1259.
45. Porro AM, Caetano Lde V, Maehara Lde S, Enokihara MM. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol* 2014;89:96-106.

- 46.Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:958-64.
- 47.Santoro FA, Stoopler ET, Werth VP. Pemphigus. *Dent Clin North Am* 2013;57:597-610.
48. Payne AS, Stanley JR. Pemphigus. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8 ed.: McGraw Hill, 2012 (vol 1):586.
- 49.Zhou T, Fang S, Li C, Hua H. Comparative study of indirect immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay, and the Tzanck smear test for the diagnosis of pemphigus. *J Oral Pathol Med* 2016;45:786-790.
- 50.Joly P, Horvath B, Patsatsi A ve ark. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:1900-1913.
- 51.Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin* 2011;29:373-80, vii.
- 52.Lever WF. Pemphigus. *Medicine (Baltimore)* 1953;32:1-123.
- 53.Bystryń JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005;366:61-73.
- 54.Murrell DF, Peña S, Joly P ve ark. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:575-585.e1.
- 55.Yanovsky RL, McLeod M, Ahmed AR. Treatment of pemphigus vulgaris: part 1 - current therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:1047-1060.
- 56.Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol* 1990;29:363-7.
- 57.Harman KE, Brown D, Exton LS ve ark. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol* 2017;177:1170-1201.
- 58.Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg* 2008;12:77-81.
- 59.Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:457-65.
- 60.Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol* 2019;10:1418.
- 61.Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol* 2015;95:928-32.
- 62.Mouquet H, Musette P, Gougeon ML ve ark. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol* 2008;128:2859-69.
- 63.Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R, Daneshpazhooh M. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol* 2018;54:131-138.
- 64.Wei KC, Wang YH, Wang WH, Chen W. Fatal infection of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a pemphigus patient treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e350-e351.
- 65.Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 2019;94:20-32.
- 66.Jackson AP, Hall AG, McLelland J. Thiopurine methyltransferase levels should be measured before commencing patients on azathioprine. *Br J Dermatol* 1997;136:133-4.
- 67.Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010;130:2041-8.
- 68.Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:855-60.
- 69.Czernik A, Beutner EH, Bystryń JC. Intravenous immunoglobulin selectively decreases circulating autoantibodies in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:796-801.

- 70.Saha M, Powell AM, Bhogal B, Black MM, Groves RW. Pulsed intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone therapy in refractory pemphigus. *Br J Dermatol* 2010;162:790-7.
- 71.Quaresma MV, Bernardes Filho F, Hezel J, Peretti MC, Kac BK, Azulay-Abulafia L. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent. *An Bras Dermatol* 2015;90:51-4.
- 72.Baum S, Greenberger S, Samuelov L ve ark. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2012;22:83-7.
- 73.Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000;136:868-72.
- 74.Murrell DF, Dick S, Ahmed AR ve ark. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043-6.
- 75.Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001;144:775-80.
- 76.Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *Bmj* 2008;337:a180.
- 77.Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:947-52.
- 78.Saha M, Bhogal B, Black MM, Cooper D, Vaughan RW, Groves RW. Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol* 2014;170:116-22.
- 79.Almugairen N, Hospital V, Bedane C ve ark. 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* 2013;69:583-8.
- 80.Svecova D. Pemphigus vulgaris: a clinical study of 44 cases over a 20-year period. *Int J Dermatol* 2015;54:1138-44.
- 81.Seidenbaum M, David M, Sandbank M. The course and prognosis of pemphigus. A review of 115 patients. *Int J Dermatol* 1988;27:580-4.
- 82.Khaled A, Taazayet SB, Ben Alaya N ve ark. The course and prognosis of pemphigus in 47 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:81-5.
- 83.Guliani A, De D, Handa S ve ark. Identification of clinical and immunological factors associated with clinical relapse of pemphigus vulgaris in remission. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2020;86:233-239.
- 84.Kavusi S, Daneshpazhooh M, Farahani F, Abedini R, Lajevardi V, Chams-Davatchi C. Outcome of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:580-4.
- 85.Herbst A, Bystryn JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:422-7.
- 86.Ujiie I, Ujiie H, Iwata H, Shimizu H. Clinical and immunological features of pemphigus relapse. *Br J Dermatol* 2019;180:1498-1505.
- 87.Cai SC, Zhao X, Tang MB, Lim YL. Epidemiology and Factors Associated with Remission of Pemphigus Vulgaris and Foliaceus in Singapore. *Ann Acad Med Singap* 2020;49:367-376.
- 88.Hicham T, Chahnoun FZ, Hanafi T, Hjira N, Mohammed B. Pemphigus Vulgaris: A Clinical Study of 31 Cases (2004-2014) in Morocco. *Dermatol Res Pract* 2020;2020:8535109.
- 89.Genovese G, Maronese CA, Casazza G ve ark. Clinical and serological predictors of relapse in pemphigus: a study of 143 patients. *Clin Exp Dermatol* 2022;47:98-106.
- 90.Herrero-González JE, Iranzo P, Benítez D, Lozano F, Herrero C, Mascaró JM, Jr. Correlation of immunological profile with phenotype and disease outcome in pemphigus. *Acta Derm Venereol* 2010;90:401-5.
- 91.Daneshpazhooh M, Zafarmand Sedigh V, Balighi K ve ark. Immunologic prediction of relapse in patients with pemphigus vulgaris (PV) in clinical remission. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1160-5.
- 92.Askin O, Ozkoca D, Kutlubay Z, Mat MC. A retrospective analysis of pemphigus vulgaris patients: Demographics, diagnosis, co-morbid diseases and treatment modalities used. *North Clin Istanbul* 2020;7:597-602.

- 93.Ramassamy S, Agrawal P, Sathishkumar D ve ark. Clinical, immunological profile and follow up of patients with pemphigus: A study from India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018;84:408-413.
- 94.Kim MR, Kim HC, Kim SC. Long-term prognosis of pemphigus in Korea: retrospective analysis of 199 patients. *Dermatology* 2011;223:182-8.
- 95.Baum S, Astman N, Berco E, Solomon M, Trau H, Barzilai A. Epidemiological data of 290 pemphigus vulgaris patients: a 29-year retrospective study. *Eur J Dermatol* 2016;26:382-7.
- 96.Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Khamesipour A ve ark. Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity, and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1319-24.
- 97.Abasq C, Mouquet H, Gilbert D ve ark. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009;145:529-35.
- 98.Kwon EJ, Yamagami J, Nishikawa T, Amagai M. Anti-desmoglein IgG autoantibodies in patients with pemphigus in remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1070-5.
- 99.Anand V, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Utility of desmoglein ELISA in the clinical correlation and disease monitoring of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1377-83.
- 100.Yavuz IH, Yavuz GO, Bayram I, Bilgili SG. Pemphigus in the eastern region of Turkey. *Postepy Dermatol Alergol* 2019;36:455-460.
- 101.Bozdog K, Bilgin İ. Epidemiology of pemphigus in the western region of Turkey: retrospective analysis of 87 patients. *Cutan Ocul Toxicol* 2012;31:280-5.
- 102.Sukanjanapong S, Thongtan D, Kanokrunge S, Suchonwanit P, Chanprapaph K. A Comparison of Azathioprine and Mycophenolate Mofetil as Adjuvant Drugs in Patients with Pemphigus: A Retrospective Cohort Study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10:179-189.
- 103.Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Sirikudta W, Pinkaew S. Clinical features and course of pemphigus in Thai patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:161-8.
- 104.Arduino PG, Brocchetto R, Carbone M ve ark. Long-term evaluation of pemphigus vulgaris: A retrospective consideration of 98 patients treated in an oral medicine unit in north-west Italy. *J Oral Pathol Med* 2019;48:406-412.