

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

**PEMFİGUS GRUBU HASTALIKLARDA
PROGNOZUN BELİRLENMESİ
VE
SAĞKALIM ORANLARI**

**(Uzmanlık Tezi)
Dr Sümbüle DÖNMEZ**

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU**

İSTANBUL-2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Hocalarım; Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU, Prof. Dr. Gülsevim AZİZLERLİ, Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN, Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE, Prof. Dr. Esen ÖZKAYA'ya ve aramızdan ayrılan merhum Prof. Dr. Dilek KOCABALKAN SELÇUKİ'ye; sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yapıcı öneri ve eleştirileri ile tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Değerli Hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU'na, tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasında yardımcı olan ve yol gösteren Sayın Doç. Dr. Nurhan İNCE'ye,

Birlikte çalıştığım Uzm. Dr. Didem YAZGANOĞLU ile tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, hemşire ve çalışanlarımıza,

Sevgi ve emekleri ile her zaman yanımda olarak beni güçlü kılan aileme,

Sevgisini her zaman yanımda hissedeceğim Sevgili Babam'a ayrıca teşekkür ederim.

Sümbüle Dönmez

2010

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	III-IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII-VIII
ABSTRACT.....	IX-X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2-30
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31-35
4. BULGULAR.....	36-97
5. TARTIŞMA.....	98-121
6. SONUÇLAR.....	122-125
7. KAYNAKLAR.....	126-140
8. ÖZGEÇMİŞ.....	141

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması

Tablo 2. Camisa ve Helm tarafından PNP tanısı için önerilen tanı kriterleri

Tablo 3: Pemfigus tedavisi

Tablo 4. Pemfigusta hastalık şiddeti

Tablo 5. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tablo 6. Pemfigus alt gruplarının görülme sıklığı

Tablo 7. Pemfiguslu hastalarda cinsiyete göre tanı yaşı

Tablo 8. Pemfigus alt gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Tablo 9. Pemfigus alt gruplarına göre klinik tipin dağılımı

Tablo 10. Pemfiguslu hastalarda cinsiyete göre hastalık şiddeti

Tablo 11. Pemfiguslu hastalarda klinik tutulumu göre hastalık şiddeti dağılımı

Tablo 12. Pemfigus alt gruplarında başlangıç kortikosteroid dozu

Tablo 13. Pemfiguslu hastalarda klinik tutulumu göre başlangıç kortikosteroid dozu

Tablo 14. Malinite saptanan pemfiguslu hastaların özellikleri

Tablo 15. Pemfiguslu hastalarda başlangıç tedavisi

Tablo 16. Pemfigus alt gruplarında başlangıç tedavisi

Tablo 17. Pemfigusun klinik tipine göre başlangıç tedavisi

Tablo 18. Pemfiguslu hastalarda tedavi seyrinde kullanılan ilaçlar

Tablo 19. Pemfigusun klinik tipine göre tedavi seyrinde kullanılan ilaçlar

Tablo 20. Pemfiguslu hastalarda başlangıç remisyonu

Tablo 21. Pemfiguslu hastalarda hastalık şiddetine göre başlangıç remisyonu dağılımı

Tablo 22. Pemfigusun klinik tipine göre başlangıç remisyonu dağılımı

Tablo 23. Pemfigusun klinik tipine göre başlangıç remisyonuna kadar geçen süre

Tablo 24. Pemfiguslu hastalarda başlangıç kortikosteroid dozuna göre başlangıç remisyonuna kadar geçen süre

Tablo 25. Pemfigus alt gruplarında başlangıç remisyonunda kalma süresi

Tablo 26. Başlangıç remisyonu görülen pemfiguslu hastalarda aktivasyon varlığı

Tablo 27. Pemfiguslu hastalarda aktivasyon sebepleri

Tablo 28. Son vizitlerinde pemfiguslu hastaların tedaviye yanıtları

Tablo 29. Pemfigus alt gruplarında tedaviye yanıt gruplarının dağılımı

Tablo 30. Pemfigusun klinik tipine göre tedaviye yanıt gruplarının dağılımı

- Tablo 31.** Pemfiguslu hastalarda hastalık şiddetine göre tedaviye yanıt gruplarının dağılımı
- Tablo 32.** Pemfiguslu hastalarda başlangıç kortikosteroid doz aralıklarına göre tedaviye yanıt gruplarının dağılımı
- Tablo 33.** Pemfiguslu hastalarda başlangıç tedavisine göre tedaviye yanıt gruplarının dağılımı
- Tablo 34.** Pemfigus alt gruplarında şifa
- Tablo 35.** Pemfigusun klinik tiplerinde şifa
- Tablo 36.** Pemfiguslu hastalarda başlangıç tedavisi-şifa ilişkisi
- Tablo 37.** Pemfiguslu hastalarda hastalık şiddetine göre son durum
- Tablo 38.** Pemfiguslu hastalarda tedaviye yanıt gruplarında son durum
- Tablo 39.** Pemfiguslu hastalarda ölüm nedenleri
- Tablo 40.** Pemfiguslu ölen hastaların özellikleri (1)
- Tablo 41.** Pemfiguslu ölen hastaların özellikleri (2)
- Tablo 42.** Takibi yapılan pemfiguslu hastaların genel sağkalım oranları
- Tablo 43.** Pemfiguslu hastaların cinsiyete göre sağkalım oranları
- Tablo 44.** Pemfiguslu hastaların tanı yaşına göre sağkalım oranları
- Tablo 45.** Pemfiguslu hastaların hastalık şiddetine göre sağkalım oranları
- Tablo 46.** Pemfiguslu hastaların başlangıç kortikosteroid dozuna göre sağkalım oranları
- Tablo 47.** Pemfiguslu hastaların diyabete göre sağkalım oranları
- Tablo 48:** Pemfiguslu hastaların maliniteye göre sağkalım oranları
- Tablo 49.** Pemfiguslu hastalarda sağkalıma etkili faktörler
- Tablo 50.** Pemfiguslu hastalarda sağkalımı etkileyen çok değişkenli analiz sonuçları
- Tablo 51.** Pemfigus olgularında cinsiyet oranı, başlangıç yaşı ve en sık görülen alt tipin çeşitli çalışmalardaki sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Takip edilen pemfiguslu hastaların tanı yıllarına göre dağılımı

Şekil 2. Pemfiguslu hastaların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 3. Pemfiguslu hastalarda takip süreleri dağılımı

Şekil 4. Pemfiguslu hastalarda klinik tutulumun dağılımı

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

Şekil 6. Pemfiguslu hastalarda hastalık şiddeti dağılımı

Şekil 7. Pemfiguslu hastalarda başlangıç kortikosteroid doz dağılımı

Şekil 8. Pemfiguslu hastalarda son vizitte kortikosteroid tedavi

Şekil 9. Pemfigusta tedavi seyrinde görülen yan etkilerin dağılımı

Şekil 10. Pemfiguslu hastalarda başlangıç remisyonuna kadar geçen süre dağılımı

Şekil 11. Pemfiguslu hastalarda başlangıç remisyonunda kalma süresi dağılımı

Şekil 12. Son vizitlerinde pemfiguslu hastalarda remisyon süresi

Şekil 13. Pemfiguslu hastalarda tedaviye yanıt gruplarında hastaların son vizitlerinde aldıkları sistemik kortikosteroid dozuna göre dağılım

Şekil 14. Pemfiguslu hastaların genel sağkalım eğrisi

Şekil 15. Pemfiguslu hastaların cinsiyete göre sağkalım eğrisi

Şekil 16. Pemfiguslu hastaların tanı yaşına göre sağkalım eğrisi

Şekil 17. Pemfiguslu hastaların hastalık şiddetine göre sağkalım eğrisi

Şekil 18. Pemfiguslu hastaların hastalık şiddetine (hafif-orta ile şiddetli) göre sağkalım eğrisi

Şekil 19. Pemfiguslu hastaların başlangıç sistemik kortikosteroid dozuna göre sağkalım eğrisi

Şekil 20. Pemfiguslu hastaların başlangıç sistemik kortikosteroid dozuna (<80 ve 80-119 ile ≥ 120 mg/gün) göre sağkalım eğrisi

Şekil 21. Pemfiguslu hastaların diyabete göre sağkalım eğrisi

Şekil 22. Pemfiguslu hastaların maliniteye göre sağkalım eğrisi

KISALTMA LİSTESİ

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir:

DİF: Direkt immunfloresan

Dsg: Desmoglein

ELİSA: Enzyme-linked immunosorbent assay

FS: Fogo selvagem

HLA: İnsan lökosit antijeni

İİF: İndirekt immunfloresan

İVİG: İntravenöz immunglobulin

KLL: Kronik lenfositik lösemi

KW: Kruskal Wallis testi

MHC: Majör doku uygunluk kompleksi

MWU: Mann Whitney U testi

PE: Pemfigus eritematozus

PF: Pemfigus foliaceus

PH: Pemfigus herpetiformis

PNP: Paraneoplastik pemfigus

PV: Pemfigus vulgaris

PVeg: Pemfigus vejetans

TPMT: Tiyopurin metiltransferaz enzimi

ÖZET

PEMFİGUS GRUBU HASTALIKLARDA PROGNOZUN BELİRLENMESİ VE SAĞKALIM ORANLARI

Pemfigus nadir görülen, kronik seyirli, hayatı tehdit eden, deri ve mukozaların otoimmün büllü bir hastalığıdır. Tedavi edilmediğinde neredeyse daima ölümcül olan pemfigus sistemik kortikosteroidler ve adjuvan immünsüpresiflerin kullanılmaya başlaması ile günümüzde büyük oranda tedavi edilebilen, hatta şifa sağlanabilen bir hastalık olmuştur.

Tedavide amaç erken tanı ve uygun ilaçların kullanılarak en az yan etki ile, uzun süreli remisyon sağlamak ve tedaviyi sonlandırabilmektir. Pemfigusta tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde klinik takip ya da remisyon ve mortalite en iyi göstergeler olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniğine 1973-2009 yılları arasında başvuran klinik, histopatolojik ve/veya immunopatolojik bulgular ile pemfigus tanısı konulan 402 hastadan, 1988-2009 yılları arasında kliniğimizde tanı konulmuş ve/veya yatırılarak başlangıç tedavisi yapılmış ve sistematik bir şekilde tarafımızdan takibi yapılmış 232 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Elde edilen veriler *SPSS for Windows XP 15 version* istatistik programı ile analiz edilerek literatür verileri ışığında tartışılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, Anabilim Dalı'mızda sistematik bir şekilde takip ettiğimiz pemfigus hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin ayrıca tedavilerinin irdelenerek sonuçta prognozu ve sağkalım oranlarını belirlemektir.

İki yüz otuz iki hastanın demografik verileri değerlendirildiğinde; pemfigusun orta yaştaki erişkinleri (yaş ortalaması: 43,3±14,4) ve kadınları (kadın:erkek oranı 1,42:1) daha fazla etkilediği görülmüştür.

Çalışmamızda en sık görülen alt grup dağılımında PV birinci sırada yer almış ve lezyonlar hastaların büyük çoğunluğunda deri ve mukozalarda yerleşim göstermiştir.

Retrospektif olarak belirlediğimiz hastalık şiddetinin hastaların çoğunda orta şiddette iken, erkeklerde, deri ve mukoza tutulumlu hastalarda ise daha şiddetli olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda, deri ve mukoza tutulumu bulunan hastalarda daha yüksek doz sistemik kortikosteroid ile tedaviye başlanmış, bu klinik tipte kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi diğer tiplerden daha çok kullanılmıştır. Pemfigus hastalarımızda adjuvan tedavide en sık kullanılan ajan ise azatioprin olmuştur. Tedavi seyrinde oral kandidiyazis dışında en sık görülen yan etkiler bakteriyel infeksiyonlar, dislipidemi ve osteoporoz olarak sıralanmıştır.

İki yüz otuz iki hastanın %81,9'unda ortalama 9 ayda (aralık: 3-114 ay) başlayan başlangıç remisyonu görülmüştür. Sadece deri tutulumu bulunan hastalarda başlangıç remisyonuna kadar geçen sürenin daha kısa, başlangıç kortikosteroid dozu 120 mg/gün metilprednizolon ve üstünde olan hastalarda ise bu sürenin daha uzun olduğu saptanmıştır.

Ortalama 13 ay (aralık: 1-146 ay) süren başlangıç remisyonundan sonra, en sık doz azaltılması sırasında ve özellikle takipleri düzensiz olan hastalarda olmak üzere, hastaların %59,5'inde aktivasyon görülmüştür.

Pemfiguslu hastalarımızın %20,7'sinde şifa, %28,4'ünde tam remisyon, %19,8'inde kısmi remisyon görülmüştür. Takip süresinin uzaması ile şifa görülmesinin belirgin olarak arttığı izlenmiştir.

Çalışmamızda 17 hastada (%9,4) pemfigusun ölümlerle sonlandığı saptanmış, hastaların %41,2'si tanıdan sonra ilk 1 yıl içinde ölmüşlerdir. En sık ölüm sebepleri 4'er hastada görülen malinite ve iskemik kalp hastalığı olarak saptanmıştır.

Genel sağkalım süresi ortalaması $232,9 \pm 7,2$ ay olarak bulunmuş, 2 yıllık sağkalım oranının %94,8, 5 yıllık sağkalım oranının %94,1 ve 10 yıllık sağkalım oranının %87,2 olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak pemfiguslu hastalarımızda erkek cinsiyet, şiddetli hastalık, başlangıç kortikosteroid dozunun yüksek olması, diyabet ve malinite bulunması sağkalım süresini azaltan faktörler olarak bulunmuştur. Çoklu analiz sonucunda ise diyabet ve malinite sağkalım süresini azaltan bağımsız faktörler olarak saptanmıştır. Malinitenin en yüksek odds ratio oranıyla sağkalımı en çok etkileyen faktör olduğu görülmüştür.

ABSTRACT

THE ASSESSMENT OF THE PROGNOSIS AND SURVEY RATES IN PEMPHIGUS GROUP DISEASES

Pemphigus is a rare and life threatening chronic autoimmune bullous disease of the skin and mucous membranes. Pemphigus which is an almost always mortal disease without treatment, recently became a treatable, even curable disease with the usage of systemic corticosteroids and adjuvant immunosuppressants.

The goal of the pemphigus therapy is to achieve a long-term remission period and to be able to stop therapy via the usage of the most appropriate agents with minimal side effects after an early diagnosis. Clinical follow-up or remission and mortality are used as the best parameters to evaluate the efficacy of the pemphigus therapy.

Out of the 402 patients who consulted the bullous diseases outpatient clinic in the department of Dermatology and Venereology of the İstanbul University, İstanbul Medical Faculty between the years 1973 and 2009, and who were diagnosed pemphigus according to the clinical, histopathological, and/or immunopathological findings, those 232 patients who were diagnosed and/or initially treated after hospitalization, and systemically followed up were analyzed retrospectively. The data in hand was analyzed with the statistics program *SPSS for Windows XP Release 15 version* and discussed in the light of the literature.

The aim of this study was to determine the prognosis and survey rates of the pemphigus patients who were systemically followed up in our department via the evaluation of their demographic and clinical features besides the therapy results.

When the demographic data of the 232 patients was evaluated, it was observed that pemphigus more commonly affects the middle aged adults (age average: 43.3 ± 14.4) and women compared to men (woman/man ratio: 1.42/1).

Among the subgroups of pemphigus, pemphigus vulgaris was the most commonly encountered one and affected both the skin and mucous membranes in the vast majority of the patients.

The disease severity which was determined retrospectively was found to be moderate in the most of the patients, whereas it was observed higher in the male

patients besides the patients with the involvement of both the skin and mucous membranes.

In our study, the systemic corticosteroid therapy was initiated in more higher doses, and corticosteroid and immunosuppressive therapy were also more commonly used in the patients with the involvement of the both skin and mucous membranes. The most commonly used agent in the adjuvant therapy of our pemphigus patients was azathioprine. The most commonly encountered side effects in the course of the therapy were bacterial infections, dyslipidemia and osteoporosis with oral candidiasis being the most common one.

In the 81.9% of the 232 patients an initial remission beginning in a median of nine months (range:3-114 months) was achieved. The time to the initial remission was found to be shorter in the patients with only skin involvement; whereas it was longer in the patients those initial corticosteroid dose was ≥ 120 mg/day.

After an initial remission period lasting for a median of 13 months (range:1-146 months), an activation was seen in 59.5% of the patients, particularly in those with unregular follow-up, most commonly during the period of the dose reduction.

During the last visit, cure was observed in 20.7% of our patients; whereas complete remission in 28.4%, and partial remission in 19.8% of them. A longer follow-up period was associated with an increase in the cure ratio.

In our study, mortality was detected in 17 (9.4%) pemphigus patients, among whom 41.2% was died in the first year of the diagnosis. The most common reasons for mortality were determined as malignancy and ischaemic heart disease, each was seen in four patients.

The survey time was found to be as 232.9 ± 7.2 months in general, whereas %94.8 for two years, %94.1 for five years, and %87.2 for ten years.

In conclusion, male gender, severe disease, high dose of the initial corticosteroid therapy, coexisting diabetes and malignancy were found to be the factors reducing the survey time in our pemphigus patients. According to the multiplex analysis, diabetes and malignancy were detected as the independent risk factors reducing the survey time. With the highest odds ratio malignancy was found to be the most common factor affecting the survey.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pemfigus nadir görülen, hücreler arası bağların immunolojik mekanizmalarla yıkılması sonucunda klinik olarak deri ve/veya mukozalarda büllerle, histopatolojik olarak intraepidermal ayrışma ve immunopatolojik olarak ise epidermal intersellüler immunoreaktan birikimi ile karakterize, dokuya özgü, deri ve/veya mukozaları tutan bir hastalık grubudur (1,2).

Özellikle kortikosteroidlerin tedavide kullanılmaya başlaması ile daha önceleri genellikle ölümcül olan pemfigus artık büyük oranda tedavi edilebilen bir hastalık olmuştur. Günümüzde ise, kortikosteroidler ve diğer immunsüpresif ajanlar sayesinde mortalitesi azalmakla birlikte, tedaviye sekonder ortaya çıkabilecek yan etkiler sebebiyle, hastalık önemini korumaktadır. Nadir bir hastalık grubu oluşu, hastalık şiddetinin ve tedaviye yanıtın bireysel farklılıklar göstermesi ve çeşitli ilaçlarla yapılan randomize çalışmaların yetersiz olması nedeniyle, pemfigusun tedavisi konusunda görüşbirliği ve standart bir yaklaşım yoktur (3). Klinik takip ya da remisyon ve mortalite tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde en iyi göstergeler olarak kullanılmaktadır (4,5).

Türkiye’de pemfigusla ilgili yeterli sayıda detaylı analizin mevcut olmaması nedeniyle bu araştırmayı planladık. Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı’nda 1988-2009 tarihleri arasında, “Büllü Hastalıklar Polikliniği’nde sistematik bir şekilde takip edilen pemfiguslu hastaların demografik ve klinik özelliklerini, aldıkları tedavileri, tedavi sonuçlarını ayrıntılı olarak inceleyerek, pemfigus grubu hastalıklarda prognostik faktörlerin ve sağkalım oranlarının ortaya konulmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Pemfigus ailesi histopatolojik olarak akantoliz gösteren deri ve/veya mukozalarda intraepitelyal bül ve erozyonların varlığı ile karakterize, kronik, hayatı tehdit edebilen bir grup otoimmün büllü hastalığı tanımlamaktadır (1,2,6,7).

2.2. TARİHÇE

Pemfigus terimi yunanca bir kelime olan bül veya baloncuk anlamına gelen“Pemphix”ten kaynağını almaktadır. 18. yüzyıldan beri hastalık olarak bilinen pemfigus ilk kez 1791 yılında Wichman tarafından isimlendirilmiştir (2,8).

Pemfigus vulgaris (PV) 1808’de Willan, pemfigus foliaseus (PF) 1844’de Cazenave, pemfigus vejetans (PVeg) 1876’da Neumann ve pemfigus eritematozus (PE) ise 1926’da Senear tarafından tanımlanmıştır (9). Nadir görülen formlardan pemfigus herpetiformis (PH) 1975’de Jablonska ve arkadaşları ve IgA pemfigusu ise 1982’de Wallach ve arkadaşları tarafından isimlendirilmiştir (8).

Pemfigusta patogenezi aydınlatmaya yönelik yapılan moleküler çalışmalar ile hastalığın antijenik özellikleri, deneysel çalışmalar ile de klinik özellikleri ortaya konmuştur. Karakteristik histolojik bulgu akantoliz, Civatte tarafından 1943 yılında gösterilmiştir. Lever 1953 yılında histopatolojik özelliklere, klinik bulgulara ve doğal seyrine dayanarak PV’i büllöz pemfigoidden farklı bir hastalık olarak tanımlamıştır (7,10). Beutner ve Jordon 1964’te pemfigus vulgarisli hastaların serumlarında keratinosit yüzey antijenlerine karşı dolaşan otoantikorları göstererek, pemfigus vulgarisin deri ve mukozaların otoimmün hastalığı olduğu anlayışına öncü olmuşlardır (7). Takiben pemfiguslu hastaların epidermal keratinositlerinin yüzeyinde invivo olarak IgG depolanmasının gösterilmesi ile PV’in, deri ve mukozaların dokuya özgü bir otoimmün hastalığı olduğu ortaya konmuştur. Pemfigus otoantikorlarının patogenezdaki rolü doku kültüründe ve sıçanlarda bül oluşturduğu gösterilerek 1980’lerin başlarında kanıtlanmıştır (11).

1980’lerin ortalarında pemfigusta dokudaki hedef antijenler immunohistokimyasal çalışmalarla (immunopresipitasyon ve immunoblot gibi) belirlenmiştir (12). 1991

yılında Amagai ve arkadaşları pemfigus vulgaris IgG'sinin cDNA'sını izole ederek PV antijeninin Ca⁺⁺ bağımlı 'cadherin' süpergen ailesinden desmoglein (Dsg) 3 olduğunu göstermiştir. Böylece pemfigusun anti- cadherin otoimmün bir hastalık olduğu ortaya konulmuştur (13). 1997 yılında Ishii ve arkadaşları pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus hastalarında "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemi ile Dsg1 ve 3'e karşı oluşan otoantikörleri göstererek, pemfigus grubu hastalıkların tanısında büyük ilerleme sağlamıştır (14).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Pemfigus tüm dünyada görülen bir hastalıktır. İnsidansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte. her yıl 0,1-3.2/100.000 yeni vaka olarak bildirilmiştir. Hastalık tüm ırkları tutar ancak Askenazi yahudileri ve Akdenizliler hastalıktan daha sık etkilenmektedir (2). 20 yaş üzeri Yahudi popülasyonunda insidans: 3.2/100 000 olarak bildirilmiştir (15). Ülkemizde Akdeniz bölgesinde pemfigus insidansı 100 000'de 0.24 ve 20 yaş üzeri popülasyonda 100 000'de 0.40 olarak saptanmıştır (16).

Pemfigus vulgaris, Finlandiya, Mali, Tunus, Güney Afrika ve Brezilya dışındaki ülkelerde en sık görülen klinik tiptir (16-23). Türkiye'de de pemfigus vulgaris, Akdeniz bölgesinde Uzun ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada pemfiguslu olguların %83.1'ini Diyarbakır'da Turgutalp'in (24) yaptığı çalışmada ise pemfiguslu olguların %88.5'ini oluşturmaktadır. Mali, Tunus ve Güney Afrika'da PF (20,25,26), Finlandiya'da PE ve Brezilya'da fogo selvagem (FS) en sık belirlenen klinik tiptir (27,28,29).

Pemfigus genel olarak dünyada kadın ve erkekleri benzer sıklıkta etkilemektedir. Mali'de (E:K=1:4) ve Tunus'ta (E:K=1:4.1) ise kadınlar belirgin olarak daha fazla etkilenmiştir (20,25). Ülkemizde erkek : kadın oranı (E:K) Turgutalp'in yaptığı çalışmada 1:2, Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1:1.35 olarak saptanmıştır (16,24).

Hastalığın başlangıç yaşı 40-60 yaş arasında değişmekle birlikte nadiren çocukluk çağında, adolesan çağında ve daha ileri yaşlarda da başlayabilmektedir (2,8,30). Güney Amerika, Tunus ve Brezilya'da endemik olan FS ise genç erişkin ve çocuklarda daha sık görülmektedir (31,32).

2.4. ETYOLOJİ

Pemfigusun etyolojisi bugüne kadar yapılan çalışmalarla tam olarak aydınlatılamamıştır. Otoimmün olan hastalığın genetik yatkınlık zemininde bir ya da birden fazla eksojen ve/veya endojen faktörle tetiklenerek ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak çoğu hastada pemfigusu başlatan neden hala bilinmemektedir (33,34).

2.4.1. Genetik

Otoimmün hastalıklarda genetik yatkınlığı göstermede oldukça önemli olan HLA genleri ile pemfigus ilişkisini belirlemek için farklı etnik gruplarda birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır (35). Bu çalışmalarda HLA-A10, HLA-B35, HLA-DR4, HLA-DR14, HLA-DQ1 ve HLA-DQ3 allellerinin pemfigus hastalarında daha sık olduğu gösterilmiştir. Pemfigus ile belirli HLA allellerinin birlikteliği, HLA genlerinin pemfigus patogenezinde yer aldığını düşündürmektedir (2,36-39).

Yahudilerde DR β 1*0402, DQ β 1*0302 haplotipi, Avrupalı beyazlarda ve Japonlarda ise HLA-DR14, DR6, DQ β 1*0503 haplotipleri birlikteliği sık görülmektedir (38,40,41). Araştırmacılar tarafından DQ (β 1*0503) ve HLA-DR4/DQ8 haplotiplerinin PV yatkınlığı oluşturduğu gösterilmiştir (40-42). Ülkemizde Kavala ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pemfigus hastalarında HLA-A26, A28, B44, DR14 antijenlerinde artma, HLA-A30, A32, B35 ve DR16 antijenlerinde ise azalma saptanmıştır (36). Azizlerli ve arkadaşları Türk pemfigus hastalarında sınıf I MHC antijenlerinin, sağlıklı topluma kıyasla herhangi bir özellik göstermediğini ve HLA-DR3 haplotipinin anlamlı olarak sık bulunduğunu bildirmişlerdir (43).

FS'li hastalarda yapılan çalışmalar bazı HLA-DR moleküllerinin (DR β 1*0101, DR β 1*0102, DR β 1*0404, DR β 1*1406) hastalığın patogenezinde yer aldığını, HLA-DQw2 allelinin ise hastalığı önleyici özelliğe sahip olduğunu göstermektedir (44-46).

2.4.2. Endojen ve eksojen faktörler

1. İlaçlar: Penisilamin, kaptopril, tiyopronin, busilamin, piritinol, altın, 5-tiyopiridoksin, tiamazol, merkaptopropionilglisin gibi tiyol grubu içeren ilaçlar ya da penisilin ve türevleri, sefalosporinler, piroksikam gibi maskelenmiş tiyollerin yanısıra pirazonon türevleri, diğer ACE inhibitörleri, interlökin-2, α -interferon, rifampisin, levodopa, aspirin, eroin, propranolol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, nifedipin,

glibenklamid pemfigusun ortaya çıkmasını tetikleyen ilaçlar arasında en sık suçlananlardır (1,37,47).

2. Maliniteler: Non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi (KLL), Castleman hastalığı, Waldenström makroglobulinemisi gibi lenfoproliferatif hastalıklar ile sarkom, karsinom (akciğer ve hepatasellüler), timoma gibi solid organ neoplazileri paraneoplastik pemfigus (PNP) ile en sık birlikte görülen malinitelerdir (2,48-50).

3. Hormonlar: Bazı çalışmalarda gebelik ile başlayan ya da alevlenen pemfigus olgularının ve pemfiguslu kadınlarda oral kontraseptif kullanımının daha sık olduğunun bildirilmesi hormonal etyolojiyi düşündürmektedir (33,51,52).

4. İnfeksiyonlar: Pemfigus etyolojisinde infeksiyöz ajanların rolü üzerine yapılan birçok araştırmada immünsüpresif kullanımı ile ilişkili olarak bazı infeksiyöz ajanların hastalık seyirinde sık saptandığı ancak hastalığı başlatmaktan ziyade alevlendirebileceği üzerinde durulmaktadır. En sık başta HSV Tip1 ve Tip2 olmak üzere EBV, HHV 6-8, influenza virüsler ile S.aureus üzerinde durulmaktadır (34,53-56).

5. Pestisidler: Pemfigus hastalarında organoklorid, organofosfat ve yeni jenerasyon pestisid maruziyetinin normal popülasyona göre daha sık rastlandığı birçok çalışmada bildirilmiştir (33,57,58).

6. Yiyecekler: Pemfigusun etyolojisinde tiyol alyum grubu içeren sebzeler (soğan, sarmısak, pırasa ve mantar), isotiyosiyanat içeren gıdalar (hardal, kırmızı turp, karnıbahar, brokoli), katkı maddesi içeren fenolik bileşikler ile fenol ve tannik asit içeren gıdalar (karabiber, kırmızıbiber, çay, kırmızı şarap, kiraz ve böğürtlen) üzerinde durulmaktadır (56,59,60).

7. Fiziksel ajanlar: Ultraviyole ve iyonize radyasyon, termal yanık, cerrahi girişimler, kozmetik uygulamalar gibi fiziksel uyarılar, genetik yatkınlığı olan kişilerde pemfigusu başlatabilirler (56,58).

8. Emosyonel stres: Pemfigusun başlamasında ya da daha sıklıkla alevlenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir (56,61).

9. Kontakt dermatit: Mesleksi temas ve metallerin, kimyasal maddelerin teması ile tetiklenen pemfigus olguları bildirilmiştir (47,56,62).

2.5. PATOGENEZ

Pemfigusun tüm formlarında patogeneze temel yapıtaşı, keratinosit yüzeylerine karşı oluşan IgG otoantikörlerinin keratinositler arasındaki adezyonu bozması ile akantolizin oluşmasıdır. Pemfigusta poliklonal olan antikör üretimi hastalığın aktif olduğu dönemlerde IgG4, remisyonda olduğu dönemlerde ise IgG1 baskın olacak şekilde en sık IgG tipinde sentezlenmektedir. Ayrıca kompleman-3 başta olmak üzere, IgM, IgA ve fibrinojen de saptanmıştır (1,2). Dolaşan otoantikörlerin aktif dönemdeki hastaların en az %80'inde saptanması, pemfiguslu annenin bebeğinde plasentadan geçen maternal IgG'nin, antikörlerin katabolize olmasıyla gerileyen geçici bir hastalık tablosu oluşturması, pemfiguslu hastaların serumlarından elde edilen IgG fraksiyonlarının insan deri doku kültürlerine eklenince bül oluşturması, yine elde edilen hasta IgG'lerinin yenidoğan farelere transfer edilince pemfigus benzeri lezyonların oluşup; remisyon dönemindeki PV'li hastaların IgG otoantikörlerinin yenidoğan farelere verilmesi ile akantolizin görülmemesi söz konusu otoantikörlerin patogeneze rolünü destekleyen önemli bulgulardır (1,63-65).

Desmozomlar keratinositler arası bağlantıda ana unsur olup, tüm intraepidermal otoimmün büllü hastalıklarda oluşan otoantikörlerin hedefidirler. İmmunelektron mikroskopi ile PV ve PF'ta antijenlerin keratinositlerde desmozomlarda yerleştiği gösterilmiştir. Desmozomları oluşturan proteinler desmozomal cadherinler (desmoglein, desmokolun), Armadillo ailesi üyeleri (plakoglobin, plakofilin) ve plakin ailesi üyelerinden (plektin, desmoplakin, envoplakin, periplakin) oluşmaktadır. Desmozom, komşu iki keratinosit plazma membranının birbirine tutunduğu disk benzeri bir yapı (desmoglea) ve keratin ara filamanların bağlandığı sitoplazmik bir tutunma plağından (desmozomal plak) oluşmuştur. Desmoglea 18. kromozom tarafından kodlanan kalsiyum bağımlı hücre adezyon molekülleri olan kaderin süpergen ailesinden desmozomal kaderinler tarafından biçimlendirilir. Dsg'in dört (Dsg1-4) ve desmokolinin ise üç (desmokolun1-3) izoformu tanımlanmıştır. Desmozomal plağı ise plakin ailesi ve Armadillo ailesi üyesi proteinler oluşturmaktadır. Desmozomal kaderinler deri ve mukozalarda hücre adezyonunda en önemli proteinlerdir. Dsg1 ve Dsg3 en iyi tanımlanmış olan pemfigus antijenleridir. Keratinosit yüzeyinde bulunan kolinerjik reseptörler (alfa9-asetilkolin reseptörleri ve pemphaxin), desmokolunler ve

Dsg4 antijenlerinin ise pemfigus patofizyolojisindeki direkt etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (66-69).

Pemfigus antijenlerinin immunkimyasal yapısı keratinosit kültürlerinden elde edilen örnekler üzerinde yapılan immunpresipitasyon ve immunblot incelemeler ile belirlenmiş, PV antijeninin 130-kDa ağırlığında olan Dsg3, PF antijeninin ise 160-kDa ağırlığında olan dsg1 olduğu gösterilmiştir (63). Korman ve arkadaşları 85-kDa ağırlığında olan plakoglobinin de hedef antijenik komplekste yer aldığını ancak patojen otantikorların bu intrasellüler antijenik yapıya direkt olarak bağlanmadığını göstermişlerdir (70).

PNP'ta saptanan antijenik yapılar desmoplakin 1 (250-kDa), desmoplakin 2 (210-kDa), büllöz pemfigoid antijeni 1 (230-kDa), envoplakin (210-kDa), periplakin (190-kDa) ve 170-kDa ağırlığında henüz tanımlanmamış olan transmembranöz hücre yüzey proteindir. Ayrıca plektin (500-kDa), Dsg3 ve Dsg1'de hedef antijenler arasında yer almaktadır (63,71,72).

IgA pemfigusunun antijenleri ise Dsg1, Dsg3 ve desmokolin 1 (115-kDa) olarak belirlenmiştir (8).

Akantoliz PF'ta üst tabakalarda, PV'te alt tabakalarda oluşmaktadır. Oral lezyonlar PF'ta sıklıkla görülmezken PV'li çoğu hastada görülmektedir. Bu durum Dsg'lerin mukozalarda ve epidermal tabakalarda farklı yoğunlukta sentezlenmesi ile açıklanabilir. Deride Dsg1 epidermisin yüzeyel tabakalarında fazla, derin tabakalarında az miktarda, Dsg3 ise epidermisin alt tabakalarında daha fazla miktarda olacak şekilde keratinositlerden eksprese edilmektedir (73). Mukozalarda Dsg3 miktarı Dsg1'den daha fazla olmakla birlikte her iki antijen de tüm tabakalarda eksprese edilmektedir (74). Shirakata ve arkadaşları tarafından otoantikorların tipleri ile ayrışmanın olduğu anatomik lokalizasyonun karmaşık ilişkisi "*desmoglein kompensasyon teorisi*" olarak açıklanmıştır. Bu teoriye göre Dsg3 ve Dsg1'in her ikisi de keratinosit adezyonunun sürekliliğini sağlarlar ve her ikisinin de birlikte eksprese edildiği keratinositlerde, bir Dsg izotipi diğerindeki antikör nedenli fonksiyon kaybını kompanse eder. Bu düşünceye göre PV'de derin tabakalarda Dsg3'e karşı oluşan antikör yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg1 bulunmadığı için ayrışma sadece en derindeki epidermal tabakalarda gelişir. Epidermisin yüzeyel tabakalarında Dsg1'e karşı oluşacak antikör yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg3 bulunmadığından PF'ta ayrışma yüzeyel tabakalarda meydana gelir. Mukozalarda daha fazla sentezlenen Dsg3'e karşı oluşan antikör yanıtını

kompanse edecek düzeyde Dsg1 bulunmadığından PV’te oral mukoza tutulumu sıklıkla saptanırken PF’ta mukoza tutulumu gözlenmez (74).

Dsg1 ve Dsg3 ekspresyonu anatomik bölgeye göre farklılık göstermektedir. Saçlı deri, yüz ve üst gövdede fazla, alt ekstremitelerde düşük konsantrasyonda sentezlenmektedir. Buna bağlı olarak PV ve PF lezyonları saçlı deri, yüz ve üst gövdede daha fazla yerleşme eğilimi göstermektedir (75).

Antikor yanıtının subtipinin, otoantikorların klinik hastalığa yol açıp açmayacağını belirlediği düşünülmektedir. Dsg3’e karşı gelişmiş IgG1 antikorlarının sıklığı pemfiguslu olan ve olmayanlarda eşit iken IgG4 antikorları hemen her zaman yalnızca aktif PV’li hastalarda saptanmaktadır. Patojenik IgG4 antikorlarının üretimini, tetikleyici faktör varlığında genetik yatkınlığın belirlediği düşünülmektedir. Farklı patojenik aktivite IgG1 ve IgG4 antikorlarının hedef antijenin farklı epitoplarına karşı gelişmiş olması ile açıklanmaya çalışılmıştır (1,2).

Bazı ilaçlar pemfigus patogenezinde ana faktör veya sadece hastalığı tetikleyici, etmen olarak öne çıkarak ilaç ile indüklenen pemfigusa sebep olabilmektedir. Tiyol ilaçlar yapılarında ya sülfidril (-SH, tiyol) grubu ya da sülfidril gruplarını kolayca serbest bırakan disülfid bağları içerirler. Penisilamin, tiyopronin, kaptopril ve busilamin sülfidril grubu, pritinol ve altın ise disülfid bağları içeren tiyol ilaçlara örnek olarak verilebilir (37,76,77). Non-tiyol ilaçlar ise yapılarında sülfidril grubu içermemektedir. Ancak non-tiyol ilaçların birçoğu yapısında sülfür molekülü içerir. Bu sülfür molekülü metabolik olarak değişikliğe uğrayarak aktif tiyol (sülfidril) gruplarına dönüşür. Bu sebeple bu grup ilaçlar maskelenmiş tiyoller olarak isimlendirilmektedir. Penisilinler, sefalosporinler ve piroksikam maskelenmiş tiyol ilaçlara örnek olarak verilebilir. Tiyol veya maskelenmiş tiyol ilaçlardaki sülfidril gruplarının keratinosit membranındaki dsg’lerin sülfidril grupları ile etkileşmesi sonucunda biyokimyasal ve immunolojik olarak akantoliz meydana gelir. Maskelenmiş tiyol ilaçlardan penisilinler ve sefalosporinler yapılarında bulunan sülfür molekülü ve amid grubu ile birlikte akantolize yol açarlar. Enalapril ve pirazolon türevleri gibi non-tiyol ilaçlar kimyasal yapılarında bulunan aktif amid grubu sayesinde akantolize yol açarak pemfigus oluşumuna katkıda bulunmaktadır (37,78). İlaç ile indüklenen pemfigusta antijenik özellik hastaların üçte birinde Dsg3 üçte ikisinde ise Dsg1’i hedef almaktadır.

Antikor üretimi T lenfositleri yardımı ile gerçekleşmektedir. Pemfigus vulgariste antijen sunan hücreler sadece sınıf II MHC DRβ1*0402 ve DQβ1*0503 antijenleri ile

Dsg3'ü T lenfositlerine sunabilmektedir. Sözkonusu olan haplotiplerin pemfiguslularda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Sınıf II MHC DRβ1*0402 ve DQβ1*0503 haplotiplerine sahip sağlıklı bireylerin, PV hastalarına göre daha yüksek sayıda Dsg3 spesifik T regülatör hücrelerine sahip oldukları gösterilmiştir. Dsg3 spesifik T regülatör hücrelerin sağlıklı bireylerde daha fazla sayıda olması *self toleransın* devamı için, bu hücrelerin gerekli olabileceğini desteklemektedir. Bu bulgular ile otoimmün büllü hastalıkların regülatör T hücre disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (66,79).

PNP'ta tümoral antijenlere karşı gelişen otoantikörlerin epitelyal antijenlerle çapraz reaksiyon vermesi ve sitotoksik T hücrelerinin keratinosit apoptozunu indüklemesi sonucu hastalığın oluştuğu sanılmaktadır. Tümoral hücrelerin anormal sitokin sentezinin de patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (80).

2.6. SINIFLAMA

Pemfigus, epidermiste ayrışmanın yerine göre derin ve yüzeysel formlar olarak başlıca iki temel gruba ayrılmıştır. Ayrışma derin formlarda suprabazal, yüzeysel formlarda granüler tabakada veya subkorneal lokalizasyonda oluşmaktadır. PV ve PVeg derin; PF, FS ve PE yüzeysel pemfigus formlarıdır. PNP, ilaç ile indüklenen pemfigus, IgA pemfigusu ve PH ise nadir görülen pemfigus formlarıdır (2,7,63), (Tablo 1).

Tablo 1. Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması

Derin formlar <ul style="list-style-type: none">• Pemfigus vulgaris<ul style="list-style-type: none">o Mukozal baskın tipo Mukokutanöz tip• İlaç ile indüklenen PV• Pemfigus vejetans<ul style="list-style-type: none">o Neumann tipio Hallopeau tipi
Yüzeysel formlar <ul style="list-style-type: none">• Pemfigus foliaceus• Fogo selvagem (endemik PF)• İlaç ile indüklenen PF• Pemfigus eritematozus (Senear-Usher Hastalığı)
Nadir formlar <ul style="list-style-type: none">• Paraneoplastik pemfigus• IgA pemfigusu<ul style="list-style-type: none">o Subkorneal püstüler dermatoz tipio İntraepidermal nötrofilik tip• Pemfigus herpetiformis

2.7. KLİNİK

Pemfigusun derin ve yüzeysel formları arasındaki farklılıklar, antijenlerin eksprese edildikleri anatomik bölgeler ve otoantikör profili ile ilişkilidir. Lezyonlar antijen dağılımının en yoğun olduğu saçlı deri, yüz ve üst gövdede daha sık, alt ekstremitelerde daha nadir yerleşim göstermektedir (1,2).

Tavanı ince olan gevşek büller ve veziküller basıya oldukça dayanıksız olup travmalara bağlı olarak kolaylıkla yırtılarak erozyonlara ve yer yer erozyonların üzerini örten kurutlanmalara dönüşmektedirler.

Akantolizin klinik karşılığı olan *Nikolsky* belirtisi intraepidermal büllü hastalıklar ile subepidermal büllü hastalıkların klinik olarak birbirinden ayrılmasına yardımcı olmaktadır. *Nikolsky* belirtisi başta pemfigus olmak üzere toksik epidermal nekroliz ve stafilokokal haşlanmış deri sendromu gibi intraepidermal büllü hastalıklarda pozitif iken büllöz pemfigoid gibi subepidermal büllü hastalıklarda negatiftir. Bülün çatısından veya kenarındaki bül artığından yukarıya doğru çekildiğinde, deri boyunca sıyrılabilmesi ya da kenarındaki normal görünümlü deriye burgu biçiminde bastırıldığında erozyon oluşması marjinal *Nikolsky* belirtisi; bül veya erozyondan uzaktaki normal görünümlü deriye burgu biçiminde bir bası uygulandığında erozyon oluşması ise direkt *Nikolsky* belirtisi olarak bilinmektedir. Marjinal *Nikolsky* belirtisi yüksek bir sensitiviteye, direkt *Nikolsky* belirtisi düşük sensitivite fakat oldukça yüksek bir spesifiteye sahiptir. Uzun ve arkadaşları marjinal *Nikolsky* bulgusunun sensitivitesini %69, spesifitesini %94, direkt *Nikolsky* bulgusunun ise sensitivitesini %38, spesifitesini %100 olarak saptamışlardır (81). Hastaların yaklaşık yarısında saptanabilen direkt *Nikolsky* belirtisi, pemfigus tanısını neredeyse kesin olarak koydurmaktadır Prognostik değeri de olan *Nikolsky* belirtisinin tedavi sürecinde negatifleşmesi remisyona işaret ederken tedavi sonrası pozitifleşmesi ise klinik olarak bir nüksün habercisi olabilmektedir (1,81).

2.7.1. Pemfigus vulgaris

PV'te oral mukoza genellikle ilk ve en sık tutulan bölgedir. Yayınlarda %60-82 oranında lezyonların ilk olarak oral mukozadan başladığı bildirilmiştir. Mukozalarda birden fazla, yüzeysel, düzensiz sınırlı, ağrılı, kendiliğinden iyileşmeyen ülserler görülür. Bazen erozyon veya ülserasyonların kenarında bül artığı görülebilirken sağlam bül görülmesi nadirdir (2,16,82). Farinks, larinks ve özofagus mukozalarının tutulumu odinofaji, disfaji, ses kısıklığına, nazal mukoza tutulumu nazal konjesyon, mukoz burun

akıntısı, epistaksise yol açabilmektedir. Beslenmenin bozulması kilo kaybı ile sonuçlanabilmektedir (2,83,84). Ayrıca konjonktiva, üretra, rektum ve genital mukozalarda da erozyon ve ülserasyonlar görülebilir (2,84,85). Oral mukoza dışı mukoza tutulumunun sanıldığından daha sık olduğu düşünülmektedir. Hale ve arkadaşları nazal ve laringeal lezyonların PV'li hastalarda yaklaşık %49 oranında saptanabildiğini belirtmişlerdir (83). Bazı olgularda sınırlı mukoza ve deri tutulumunun gözlenebilmesi ve topikal steroid tedavisi ile lezyonların gerileyebilmesi nedeniyle hastalığın başlangıç bulguları ile kesin tanı konulması arasındaki sürenin nadiren 7 yıla kadar uzayabileceği bildirilmiştir (21). Kliniğin oral mukoza ile sınırlı kaldığı hastalarda tanının gecikmesine sık rastlanması nedeniyle, bir aydan uzun süredir iyileşmeyen, özellikle birden çok oral ülserlerin varlığında pemfigus vulgaris akla gelmelidir (1,2,16).

PV'in olağan klinik seyirinde ilk olarak oral mukozada oluşan lezyonlar daha sonra 4-8 ay arasında değişebilen bir süre içerisinde deride görülürler (16). PV'in %7 ile %24 arasında değişen oranlarda erozif deskuamatif gingivostomatit tablosu şeklinde oral mukozaya sınırlı kalarak deride lezyon oluşturmadan devam ettiği bildirilmiştir (16,21,23). Hastaların %6,4'ü ile %47,7'si arasında değişen oranlarda ise hastalığın mukoza tutulumu yapmadan sadece deri lezyonları ile seyrettiği gösterilmiştir (18,22,85,86).

Lezyonlar normal görünümlü, bazen de eritemli deride, birkaç günde kolayca patlayıp açılarak yüzeysel erozyonlar oluşturan, içi berrak bir sıvı ile dolu gevşek büller şeklinde başlar (2).

Derinin her yerinde görülebilmekle birlikte lezyonlar antijen dağılımı ile uyumlu olarak en sık saçlı deri, sırt, gövdenin üst kısmı ve yüzde oluşurlar (2). Lezyonlar gövdenin iç ve merkezi kısımlarında yan kısımlardan daha sık görülme eğilimindedir (1,2). Burun ve yanak derisi gibi belirli bölgeleri özellikle etkileyip sadece bu alanlara sınırlı kalabilmektedirler (87). PV'te %40'a varan oranlarda tırnak tutulumu görülmektedir. En yaygın tırnak tutulumu kronik paronişi ve onikomadezistir (88,89). Paronişi pemfigusun ilk bulgusu veya hastalığın alevlenme belirtisi bile olabilmektedir (90).

Tedavisiz hastalarda bül ve erozyonlar çevreye doğru yayılıp genişleyerek, tıpkı yanıklarda olduğu gibi ölümlü sonuçlanan ciddi infeksiyonlar ve/veya metabolik bozukluklara yol açabilirler. Sistemik kortikosteroidlerin tedavide kullanılmadığı

dönemlerde PV'li hastaların yaklaşık %75'i bir yıl içerisinde kaybedilmekteydi. Günümüzde gelişmiş tanı yöntemleri ve uygun tedavi yaklaşımları ile çok şiddetli formlarda bile, kötüye gidişi durdurmak ve klinik seyri tersine çevirmek mümkün olabilmektedir. Tedavi ile PV lezyonları genellikle sikatris bırakmadan ancak lezyon bölgesinde geçici postinflamatuvar hiperpigmentasyonla iyileşirler (2).

2.7.2. Pemfigus vejetans

PVeg verrüköz ve papillomatöz vejetasyonlara dönüşme eğiliminde olan bül ve püstüllerle karakterize PV'in daha az agresif bir klinik varyantıdır (1,2,82). Lezyonlar tipik olarak aksilla, inguinal bölge ve meme altı gibi kıvrım yerlerinde lokalizedir. Saçlı deri, yüz ve mukozalarda da lezyonlar görülebilmektedir (67). Gevşek bül ya da püstül olarak başlayan lezyonlar zamanla vejetatif plaklara dönüşürler. Dilde serebriform morfolojik değişiklikler gözlenebilir. Neumann tipi ve Hallopeau tipi olmak üzere iki klinik formu vardır. Daha şiddetli bir klinik seyir gösteren Neumann tipinde yaygın olabilen vejetan kitleler, Hallopeau tipinde lokalize olma eğilimindedir. Oral mukoza tutulumu Hallopeau tipinde oldukça nadirdir. Lezyonlar sekonder infeksiyonun da eklenmesiyle tedaviye oldukça dirençli olabilmektedirler (1,2,91,92).

2.7.3. Pemfigus foliaceus

Pemfigusun yüzeysel formudur. PF'ta akantolizin subkorneal alanda veya stratum granulosum tabakasında olması nedeniyle klinik olarak sağlam bül görmek mümkün olmamaktadır. Hastalık yüz, saçlı deri, gövdenin üst kısmı gibi seboreik bölgelerde sınırlı olma eğiliminde olan skuamlı ve krutlu erozyonlar ile karakterizedir. Deri lezyonlarına kaşıntı, yanma, ağrı şikayetleri eşlik edebilir. Şiddetli olgularda lezyonlar birleşip tüm deriye yayılarak eksfoliyatif eritrodermi tablosuna dönüşebilirler. Patogenez bölümünde bahsedildiği gibi Dsg1'in oral mukozada daha az sayıda bulunması nedeniyle bu formda pemfigus vulgarisin aksine mukoza tutulumu oldukça nadirdir (1,2,16).

PF'un, PE ve FS olmak üzere iki klinik varyantı bulunmaktadır.

2.7.4. Pemfigus eritematozus (Senear-Usher Sendromu)

PF'un daha selim seyirli olan lokalize bir varyantıdır. 1925 yılında Senear ve Usher tarafından lupus eritematozusun bazı klinik ve immünolojik özelliklerini de içeren,

pemfigusun farklı bir tipi olarak tanımlanmıştır. Güneş gören yerlerde özellikle yüz ve gövdenin üst kısmında, keskin sınırlı eritemli skuamli plaklarla karakterizedir (1,2).

Lezyonlar lupus eritematozusta olduğu gibi yüzde kelebek şeklinde bir dağılım gösterebilirler. PE'lu hastaların %30'unda düşük titrasyonda ANA pozitifliği gözlenirken %80'inde lupus bant testi pozitifliği saptanması ve direkt immunfloresan (DİF) incelemede interselüler alanda IgG ve C3 depolanmasına ilaveten özellikle güneş gören bölgelerden alınan biyopsilerde dermoepidermal bileşkede granüler immunreaktan birikiminin de eşlik etmesi PE'un pemfigus ile lupus arasında bir geçiş sendromu olabileceğini düşündürmektedir (1,82). PE ve lupus birlikteliği ise az sayıda hastada bildirilmiştir (1,2,63).

2.7.5. Fogo selvagem (endemik pemfigus, Brezilya pemfigus foliaceusu)

PF ile klinik, histopatolojik ve immunolojik özellikleri aynı olan, Güney Amerika başta olmak üzere dünyanın belli tropikal kırsal bölgelerinde endemik olarak görülebilen, sıklıkla genç erişkinlerin etkilendiği bir formdur (1,2).

2.7.6. IgA Pemfigusu

İlk olarak 1982 yılında Wallach ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Klinik olarak normal ya da eritemli deride vezikülopüstüler erüpsiyonla karakterize olup adını interselüler aralıkta depolanan immunglobulin tipinden almaktadır. Vezikülopüstüller anüler ve sirsine dizilim eğiliminde olup lezyonların ortası kurutuludur. Lezyonlar kıvrım bölgeleri, gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşme eğilimindedir. Mukoza tutulumu nadirdir (9,63). Subkorneal püstüler dermatoz ve intraepidermal nötrofilik tip olmak üzere iki alt formu tanımlanmıştır. İntraepidermal nötrofilik tip IgA pemfigusunda püstüllerin “ayçiçeği” konfigürasyonu göstermesi tipiktir. IgA pemfigusunda pruritus hastaların günlük yaşamlarını etkileyen önemli bir semptomdur (8,10,63). Azizlerli ve arkadaşları tarafından Türk literatüründeki ilk vaka bildirilmiştir (93).

2.7.7. Pemfigus Herpetiformis

PH dermatitis herpetiformisin kliniğine ve pemfigusun immunolojik özelliklerine sahip olan bir pemfigus varyantıdır. Kliniği eritematöz ürtikeryal plaklar, inflamatuvar

papüller ve herpetiform paternli veziküller ile ortaya çıkmaktadır. Şiddetli pruritus sık rastlanan bir semptomdur. Mukoza tutulumu nadiren görülebilmektedir. Klinik olarak dermatitis herpetiformis, büllöz pemfigoid, lineer IgA dermatozu, PF başta olmak üzere birçok büllü hastalığı taklit edebilmektedir (8,63).

2.7.8. Paraneoplastik Pemfigus

Anhalt ve arkadaşları tarafından 1990 yılında beş hastada klinik, histopatolojik ve immunolojik özellikler ile eşlik eden neoplaziler ortaya konularak tablo PNP olarak adlandırılmıştır (71). Klinik tablo oldukça değişkendir. Sıklıkla şiddetli, ağrılı ve tedaviye dirençli oral lezyonlar ile başlar. Dudakların hemorajik krutlu erozyon ve ülserasyon gösteren görünümü tipiktir. Farinks, larinks, ösofagus, konjonktiva, nazal ve genital bölge mukozalarının tutulumuna pemfigusun diğer formlarından daha sık rastlanmaktadır (48). Hastalarda %30-40 oranında bronşiyal epitelin akantolizi sonucu gelişen pulmoner hasar, infeksiyonların da eklenmesiyle fatal seyredebilmektedir (94). Deri lezyonları oldukça polimorf görünümde olup genellikle büller, erozyonlar ve hedef tahtası benzeri lezyonlarla ortaya çıkmaktadır. Büllöz pemfigoid ya da eritema multiformede görünen gergin büller ve hedef tahtası görünümünde lezyonlar, likenoid erüpsiyon, veya graft versus host hastalığı benzeri bir döküntü de görülebilmektedir. Palmoplantar bölgede yerleşen bül ve likenoid lezyonlar, bu bölgeyi nadiren tutan PV'ten ayırmada önemli bir ipucudur. Kronik likenoid erüpsiyonu olan hastalarda ise sıklıkla ağrılı, ülseratif paronşiyal lezyonlar görülebilmektedir (8).

PNP'ta malin ya da selim olabilen neoplazi üçte iki olguda deri tutulumundan önce, üçte bir olguda ise deri tutulumundan sonra saptanmaktadır. Bu sebeple PNP şüphesi olan olgularda toraks, abdomen ve pelvisin bilgisayarlı tomografi incelemesi yapılmalıdır (8). Eşlik eden neoplaziler başta non-Hodgkin lenfoma olmak üzere KLL, Castleman hastalığı ve Waldenström makroglobulinemisi gibi lenfoproliferatif hastalıklardır. Nadiren de sarkom, karsinom (akciğer ve hepatoselüler), timoma gibi solid, lenfoid olmayan organ neoplazileri görülebilmektedir (2,50).

Camisa ve Helm 1993 yılında PNP'ta neoplazinin tam remisyona girdikten sonra bile mukokutanöz lezyonların devam edebilmesine dayanarak “neoplazi nedenli pemfigus” adını kullanmayı tercih etmişler ve bu pemfigus varyantı için tanı kriterleri geliştirmiştir. Buna göre tanı için 3 majör veya 2 majör ve 2 minör kriter gerekmektedir (8,95) (Tablo 2).

Tablo 2. Camisa ve Helm tarafından PNP tanısı için önerilen tanı kriterleri (95)

Majör kriterler <ul style="list-style-type: none">o Polimorfik kutanöz döküntüo Eşlik eden internal neoplazio Serumda spesifik immunopresipitasyon paterni
Minör kriterler <ul style="list-style-type: none">o Histolojik olarak akantolizin gösterilmesio DİF incelemede IgG ve C3 ile intersellüler ve bazal membranda depolanmao Substrat olarak sıçan mesanesinin kullanıldığı indirekt immunfloresan (İİF) incelemede intersellüler depolanma (desmoplakin antikörleri)

PNP eşlik eden neoplazinin tedavisine rağmen hastaların büyük çoğunluğunda progresif bir klinik seyir göstererek sıklıkla fatal seyretmektedir (96,97).

2.7.9. İlaç ile indüklenen pemfigus

Klinik ve laboratuvar özellikleri idiyopatik pemfigus ile aynı olan pemfigusun iyi tanımlanmış bir varyantıdır. 1950'lerin başlarında penisilin tedavisini takiben, 1960'lı yıllarda da Wilson hastalarında penisilamin kullanımı sonrasında aktive olan pemfigus olguları bildirilmiştir (37). Pemfigusu başlatan ya da alevlendiren ilaçların büyük çoğunluğu penisilamin, kaptopril, busilamin, tiyopronin gibi tiyol ilaçlardır. Tiyol ilaçlar ile aylar içinde, non-tiyol ilaçlarla ise haftalar içinde başlayan klinik tablo, başlangıcında yaygın ürtikeryal ya da morbiliform tipte ilaç erüpsiyonu benzeri bir döküntü ile ortaya çıkmaktadır (37,98). Tiyol ilaçlar nedeniyle gelişen pemfigus hastaların üçte ikisinde klinik olarak PF'a benzer, non-tiyol ilaçlar ise oral mukoza tutulumu yaparak PV tipine benzer tablolar oluşturmaktadır (37). Şüpheli ilacın kesilmesi ile tiyol ilaçlara bağlı pemfigusta %40 ile %50 oranında, non-tiyol ilaçlara bağlı pemfigusta ise %15 oranında spontan iyileşme gözlenmektedir (9,37).

2.8. TANI

Tanının konulması klinik, histopatolojik ve immunolojik incelemeleri temel almalıdır. Hiçbirinin pemfigus tanısında tamamen spesifik olmaması nedeniyle klinik olarak pemfigustan şüphelenilen tüm hastalarda, histopatolojik ve immunolojik incelemelerden en az bir tanesi yapılmalıdır (2).

Işık mikroskopik olarak intraepidermal ayrışma ve akantolitik hücrelerin gösterilmesi pemfigus tanısını kesin olarak koydurmaz. Pemfigusta keratinosit yüzey antijenlerine karşı oluşan otoantikörlerin dokuda gösterilmesi esasına dayanan DİF inceleme tanıda altın standart olup uygun biyopsi materyali ile hastalığın aktif döneminde %90-%100 pozitif saptanır. DİF incelemenin pozitif prediktif değeri yani incelemenin pozitif olduğu kişilerin pemfigus olma olasılığı yaklaşık % 100 iken negatif prediktif değeri yani incelemenin negatif olduğu kişilerin pemfigus olmama olasılığı % 85-90'dır. Negatif prediktif değerinin daha düşük olmasının nedeni ise yoğun inflamasyonun veya bazal membranda hasarın olduğu alanlardan alınan biyopsilerde immunoreaktanların tüketilmesine bağlı yalancı negatifliktir. Perilezyonel alandan değil de lezyonlu bölgeden veya lezyonun uzak bir bölgesinden alınan biyopsilerde yalancı negatiflik daha fazla gözlenmektedir (99). Özellikle sadece oral mukozada lezyonu olan hastalarda DİF inceleme, histopatolojik incelemeden daha hassastır (100).

Klinik olarak özgün lezyonlar ve pozitif *Nikolsky* belirtisi pemfigusu düşündürülen klasik bulgulardır.

Erozyon veya bül tabanından alınan seröz kazıntı materyali ile hazırlanan Tzanck yaymasında akantolitik keratinositlerin saptanması tanıyı destekleyen bir bulgudur.

2.8.1. Histopatoloji

Histopatolojik olarak pemfigusun temel bulgusu epidermiste intersellüler bağlantıların kaybı sonucu keratinositlerin birbirinden ayrılması ile oluşan akantolitik hücrelerin eşlik ettiği intraepidermal ayrışma ve büldür.

PV, PVeg ve PNP'ta intraepidermal ayrışma; hemen bazal keratinositlerin üzerinde yani suprabazaldır. Komşu keratinositlerden ayrılan bazal keratinositlerin bazal membran zonuna tutunmalarının devam etmesi ile oluşan dizilim "mezar taşı sırası" diye tanımlanmıştır (10).

PVeg'in her iki tipinde de eozinofilik spongiyoz ve eozinofilik püstüllere bağlı olarak epidermis ve dermiste çok sayıda eozinofil ile klinik tablo yerleştiğinde

suprabazal ayrışmaya ilaveten verrüköz epidermal hiperplazi bulunmaktadır. Hallopeau tipinde Neumann tipine göre bu eozinofilik mikroapseler daha fazladır (10).

PF ve PE'ta ise ayrışma stratum granülozum içerisinde yani subkornealdır. PE'lu az sayıda hastada saptanan "interface dermatiti" PE'un lupus eritematozusan histopatolojik olarak ayrımını güçleştirmektedir (10).

Vezikülopüstül ya da püstüller subkorneal püstüler dermatit tipi IgA pemfigusunda minimal akantolizle birlikte subkorneal görülürken, intraepidermal nötrofilik tip IgA pemfigusunda ise suprabazal ya da epidermisin tamamında yerleşmektedir. Püstüllerin içeriğinde baskın hücre nötrofillerdir (10).

PH'in histopatolojik özellikleri çoğunlukla PF ile benzerlik göstermektedir. Bazı lezyonlarda eozinofilik spongiyoza eşlik eden akantoliz, bazı lezyonlarda da nötrofilik spongiyoz ya da eozinofil ve nötrofil içeren subkorneal püstüller de görülebilmektedir (10).

PNP'ta histopatolojik özellikler polimorfik klinik tablonun bir yansıması olarak oldukça farklılık göstermekte, eritema multiforme, liken planus, PV ve büllöz pemfigoid benzeri özelliklerin bir kombinasyonunu içermektedir. Suprabazal akantoliz, likenoid inflamasyonun eşlik edebileceği vakuoler 'interface dermatititi' ile birlikte görülen bazal apopitoz en önemli bulgulardır. Subepidermal bül görülebilir (10).

İlaç ile indüklenen pemfigusta erken dönemde spongiyoz, parakeratoz ve değişebilen bir dermal infiltrat gibi spesifik olmayan bulgular saptanırken lezyonlar eskidikçe PF ve PV ile benzer özellikler görülmektedir. Eozinofilik infiltrat baskın olabilmektedir.

Hailey Hailey hastalığı, Darier hastalığı, geçici akantolitik dermatoz ve impetigoda da intraepidermal ayrışma ve akantolitik hücrelerin görülebilmesi nedeniyle histopatolojik inceleme ile pemfigus tanısı kesin olarak konulamaz. İmmunfloresan incelemelerin tanıyı doğrulama açısından büyük değeri bulunmaktadır (1).

2.8.2. İmmunfloresan bulgular

Pemfigusun tüm formlarında keratinosit yüzey antijenlerine karşı gelişen hem dokuda yerleşen hem de serumda dolaşan otantikorlar bulunmaktadır. Dokuya fikse otoantikorlar DİF test ile dolaşan otoantikorlar ise serumda İİF test ile gösterilebilmektedirler. Pemfigus tanısında DİF inceleme, İİF incelemeye göre daha güvenilir ve sensitif bir yöntem olup otoimmün büllü hastalık düşünülen tüm hastalara

uygulanmalıdır. DİF inceleme hastalığın yatışmasından uzun yıllar sonra bile pozitif kalabilmektedir. Ayrıca remisyon dönemindeki hastalarda negatif saptanması iyi bir prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır (1,2,10).

DİF inceleme için biyopsi bülün veya eritemli lezyonun kenarındaki sağlam görünümlü alandan yapılmalıdır (10).

İİF testte substrat olarak maymun özofagusu, kobay (sıçan) özofagusu, sıçan mesanesi ve insan derisi kullanılmaktadır. Kullanılan substrata göre farklılıklar göstermekle birlikte İİF incelemede, hastaların yaklaşık %80'inde pozitiflik saptanmakta olup ABO kan grubu olanlarda, yanık, fungal infeksiyon, ilaç reaksiyonları, miyastenia gravis, sistemik lupus eritematozus, büllöz pemfigoid, sikatriyel pemfigoidde yalancı pozitiflikler görülebilmektedir. İİF incelemede saptanan antikor titrasyonları genellikle hastalığın aktivitesi ile korelasyon göstermekte olup hastalığın izleminde kullanılabilir (2,10).

Pemfigus hastalarının neredeyse tamamında depolanmış immunoreaktan IgG olup sıklıkla C3 depolanması da eşlik etmektedir. Az sayıda olguda, birlikte IgM ve/veya IgA'da depolanabilmektedir (1,10). Tüm epidermis boyunca intersellüler aralıkta kesintisiz "dantela benzeri" veya "tavuk kümesi teli" görünümündeki immunoreaktan depolanması pemfigus açısından patognomonik bulgudur. Bu spesifik boyanma paterni tüm pemfiguslu hastalarda aynıdır. Depolanmanın yoğunluğu, PV'te biraz daha suprabazal alanlarda, PF'ta ise daha çok subkorneal alanlarda olma eğilimi gösterir ancak DİF bulguları ile varyant ayrımı yapmak güvenilir değildir.

PE'ta intersellüler IgG depolanması yanında dermoepidermal bileşkede IgM ve IgG'nin granüler depolanması da görülmektedir.

IgA pemfigusunda intersellüler aralıkta depolanmış antikor IgA'dır. Bu hastaların hepsinde DİF pozitif iken İİF test pozitifliği ise %50'dir.

PNP'ta intersellüler aralıktaki spesifik depolanma, bazal membran zonunda immunoreaktan depolanması ile birlikte olabilmektedir. Ayrıca lineer boyanma paterni de görülebilmektedir. Sıçan mesanesi kullanılarak yapılan İİF test PNP'lu hastaların tamamına yakınında pozitif saptanmaktadır (10).

2.8.3. İmmunoserolojik testler

Western immunoblot ve immunpresipitasyon testleri otoimmün büllü hastalıklarda, hedef antijenlerin molekül ağırlığının saptanmasına yönelik testlerdir.

İmmünpresipitasyon inceleme özellikle PNP'taki antikorların saptanmasında tercih edilen bir yöntemdir (99). Pemfigus hastalarında Dsg1 ve Dsg3'e karşı oluşan spesifik otoantikorlar ELİSA yöntemi ile semikantitatif olarak saptanabilmektedir. Amagai ve arkadaşları ELİSA yönteminin klasik serolojik test olan İİF incelemeden daha sensitif ve spesifik bir test olduğunu göstermişlerdir (14,101).

2.9. AYIRICI TANI

PV'te mukoza lezyonlarının akut herpetik stomatit, rekürren aftöz stomatit, Behçet hastalığı, nekrotizan gingivostomatit, eritema multiforme, eroziv ya da büllöz liken planus, sikatrisyel pemfigoid, sistemik vaskülit, sistemik lupus eritematozus ile PV'te deri lezyonlarının ise pemfigusun diğer formları, büllöz pemfigoid, lineer IgA dermatozu, eritema multiforme, Hailey-Hailey hastalığı ve geçici akantolitik dermatoz ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

PF deri lezyonları, lupus eritematozus, seboreik dermatitten ayırt edilmelidir. PNP'ta mukoza tutulumu ve polimorfik deri döküntünün ayırıcı tanısı başta eritema multiforme ile yapılmalıdır. PE klinik olarak seboreik dermatit ve sistemik lupus eritematozusuyla karışabilmektedir. PVeg'in lezyonları ise iyododerma, bromoderma, blastomikoz ve anogenital bölge tutulumunda kondiloma lata, kondiloma aküminata, granüloma inguinale ile ayırıcı tanıya girmektedir. IgA pemfigusu, subkorneal püstüler dermatoz, dermatitis herpetiformis ve lineer IgA büllü dermatozundan, PH ise dermatitis herpetiformis, lineer IgA dermatozu ve büllöz pemfigoidden ayırt edilmelidir (8).

2.10. TEDAVİ

Pemfiguslu hastalarda serumda dolaşan ve dokuya fikse otoantikorların azaltılması veya elimine edilmesi ile klinik düzelme ortaya çıkmaktadır. Yani otoantikor üretiminin ve inflamatuvar yanıtın azaltılması hastalığın remisyona girmesini sağlamaktadır. Tedavide otoimmunitiyi baskılayan ve en az yan etkiyi ortaya çıkaran en düşük ilaç dozu ile remisyonu sağlamak, remisyonu sürdürmek ve sonunda tedaviyi sonlandırarak kür elde etmek amaçlanmaktadır (1,102).

Pemfigusta standart bir tedavi protokolü olmamakla birlikte tedavi rejimi sıklıkla kortikosteroid ve adjuvan tedavinin kombinasyonundan oluşmaktadır. Günümüzde tedavi esas olarak hastanın yaşına, hastalığın şiddetine ve pemfigus alt grubuna bağlı olarak oluşturulmaktadır (103). Hastalığı kontrol altına alabiliyorsa tek başına kortikosteroid kullanımı yeterli olmaktadır. Ancak kortikosteroid kullanımında kontrendikasyon varsa, kortikosteroidlere bağlı ciddi komplikasyonlar ortaya çıkarsa ya da steroid dozunun kademeli olarak azaltılamadığı durumlarda adjuvan tedavilerin kullanılması önerilmektedir. Genellikle adjuvan ilaçların etkilerinin ortaya çıkma süresi kortikosteroidlere göre oldukça geçtir, bu yüzden çok nadiren PV tedavisinde adjuvan tedaviler tek başlarına kullanılmaktadır (1,2,104,105) (Tablo 3).

Tablo 3: Pemfigus tedavisi

Kortikosteroidler	<ul style="list-style-type: none"> ○ Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler ○ Oral kortikosteroidler ○ Pulse intravenöz kortikosteroid
Adjuvan tedavi	<p>1. İmmünsüpresif ilaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Azatioprin ○ Siklofosfamid ○ Siklosporin ○ Mikofenolat mofetil ○ Klorambusil ○ Metotreksat
	<p>2. Anti-inflamatuvar ilaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Altın ○ Dapson ○ Nikotinamid ○ Tetrasiklin
	<p>3. İmmunomodülatörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Plazmaferez ○ İmmunadsorpsiyon ○ Ekstrakorporal fotoferez ○ İntravenöz immunglobulin (İVİG)
	<p>4. Biyolojik ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Rituksimab

2.10.1. Kortikosteroidler

Pemfigus tedavisinin temelini oluşturan kortikosteroidler; direkt olarak immun sistem hücrelerinin nükleer reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu değiştirirler ve proinflamatuvar faktörlerin üretimini baskırlar (106). Kortikosteroidlerin pemfigus hastalığında tedavideki etkisi otoantikor düzeylerini azaltabilmesine bağlıdır.

Sistemik kortikosteroidler neredeyse hastaların tamamında başlangıç tedavisi olup yan etkileri göreceli olarak daha az olan prednizolon veya prednizon türevleri tercih edilirler (1,2). Tedavinin başlangıcında ve sürdürülmesinde dünyada yaygın olarak kullanılan bir optimum doz şeması olmayıp, doz ayarlanması büyük oranda tedaviyi uygulayan hekimin tecrübesine dayanmaktadır (2,104). Geçmişte 200 mg/gün'e varan prednizon dozları kullanılmış ancak morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle sıra dışı yüksek dozlarda tedaviye başlama yaklaşımından vazgeçilmiştir (2,5).

Tedavi başlangıcında, hastalık aktivitesini baskılayabilecek en düşük sistemik kortikosteroid dozuna ulaşıncaya kadar tedavi yoğunluğunun artırılması gerekebilmektedir. Hastalık aktivitesinin baskılanması yeni lezyon oluşumunun durması, kaşıntı şikayetinin azalması ve mevcut lezyonlarda iyileşmenin başlaması ile ortaya çıkmaktadır (1). Klinik iyileşme tedaviye başladıktan sonra günler içinde görülürken yeni bül oluşmasının baskılanması 2-3 haftayı, lezyonların tamamen iyileşmesi 6-8 haftayı bulabilmektedir. Hastalık aktivitesinin baskılanması birkaç hafta sürmekte ve yeterli doz ile tedaviye başlandığında pemfiguslu olguların çoğu tedaviye hızla cevap vermektedir. Hastalık aktivitesinin devam etmesi halinde tedavinin yetersiz kalması ya da eşlik edebilecek komplikasyonlar akla gelmelidir. Başlangıç tedavisi lezyonların yaygınlığına ve progresyonuna bağlı olarak değişmektedir. Ortalama 1-2 mg/kg/gün prednizolon ile tedaviye başlanıp, 5-7 gün içinde tedaviye yanıt alınmadığı takdirde doz %50-100 artırılmaktadır. Alevlenmeyi en aza indirebilmek için lezyonların büyük kısmı epitelize oluncaya kadar doz azaltılmamalıdır. Daha sonra kortikosteroid dozu, 20 mg/gün prednizolon ve eşdeğeri dozuna ulaşana kadar, her 2-4 haftada bir 5-10 mg/gün, 20 mg/gün'ün altında ise daha yavaş aralıklarla azaltılır (104).

Kortikosteroid dozu azaltılması sırasında hastada birkaç yeni lezyon oluşması, güçlü etkili topikal veya intralezyonal kortikosteroidlerin lezyon bölgesine uygulanması ile kontrol altına alınabilmektedir. Bu tedavi ile lezyonların gerilememesi

ya da sayılarında artış görülmesi durumunda ise sistemik kortikosteroid dozu %25-50 oranında artırılmalıdır (1).

Yavaş progresyon gösteren ve az sayıda lezyonu bulunan hastalarda güçlü etkili topikal ya da intralezyonel kortikosteroidler tek başına veya direnç gösteren lezyonlar bulunması halinde düşük doz oral sistemik kortikosteroidlerle birlikte kullanılabilir (1).

Pulse intravenöz kortikosteroid tedavi, şiddetli seyir gösteren ve tedaviye dirençli hastalarda düşünülmelidir. Genellikle 1-5 gün süreyle yüksek dozda (250-1000 mg) metilprednizolon intravenöz olarak uygulanır. Pulse intravenöz tedavi ile remisyonun daha hızlı sağlandığı ve uzun süreli steroid kullanımına bağlı yan etkilerin azaldığı bildirilmiştir (104).

Sistemik kortikosteroidlerin pemfigus tedavisinde esas tedavi olmaları yanında yüksek dozda ve uzun süre kullanılmaları ile birçok yan etki oluşabilmektedir (1). Karbonhidrat, protein, yağ, kalsiyum metabolizması ve su-elektrolit dengesi üzerine olan indirekt etkileri, uzun süreli kullanımda birçok sistemde toksisiteye neden olmakta, glukoz intoleransı ya da aşikar hiperglisemi (steroidle bağlı diyabet), hiperlipidemi, cushingoid görünüm, hipokalemi, ödem, hipertansiyon ve ateroskleroz, miyopati, psikojenik reaksiyonlar, konvülsiyon eşiğinde azalma, gelişme geriliği, obezite ve sekonder amenore, osteoporoz ve osteonekroz, glokom ve katarakt, gastrointestinal kanama, pankreatit ve hepatosteatoz, infeksiyon ve sepsis, deride atrofi, akne ve hipertrikoz gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Tedavinin birden kesilmesi ile ateş, halsizlik, miyalji, artralji ve nadiren psödötümör serebri ile karakterize olan ve ölümlü sonuçlanabilen akut adrenal yetmezlik tablosu gelişebilmektedir (106,107).

2.10.2. Azatioprin

Azatioprin günümüzde pemfigus tedavisinde en sık kullanılan etkili, maliyeti düşük, adjuvan immünsüpresif ilaçtır. PV’te ilk olarak 1969 yılında kullanılmaya başlanmıştır (108,109).

Bir purin analogu ve 6-merkaptopurinin imidazol türevi olan azatioprin, oral yolla alındıktan sonra barsaklardan tamamına yakını emilerek kan-beyin-bariyeri dışındaki tüm vücutta oldukça iyi dağılır. Plazma yarılanma ömrü, hızla nonenzimatik aktiviteyle 6-merkaptopurin, aktif komponentler ve imidazol türevlerine dönüşmesinden dolayı sadece 3 saattir. Azatioprinin yıkımında önemli bir yeri olan tiyopurin metiltransferaz

enzimi (TPMT) 6-merkaptopurini, metil-merkaptopurin ve inaktif metabolitlerine dönüştürür. TPMT enzimi aktivitesinin düşük olması, tiyoguanin nükleotidlerinin birikmesi ile ciddi sonuçlara yol açabilen hematolojik toksisite ile sonuçlanabilmektedir. Günümüzde artık azatioprin ile tedaviye başlamadan önce TPMT aktivitesinin ölçülmesi tavsiye edilmektedir (109-111).

Aktif 6-tiyoguanin metabolitleri nükleik asit sentezini bozarak sitotoksik ve immünsüpresif etkiler oluştururlar. Ayrıca monosit ve daha az olarak da nötrofil sayılarını geri dönüşümlü olarak azaltırlar, T lenfositlerinin fonksiyonunu bozarlar. (109).

Azatioprin, daha önce hipersensitivite reaksiyonu gelişenlerde, gebelikte, TPMT enzim fonksiyonu saptanamayan ya da çok düşük olan kişilerde kullanılmamalıdır (110).

Genellikle 1-3 mg/kg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Azatioprin geleneksel immünsüpresan ilaçlar ile karşılaştırıldığında genellikle iyi tolere edilebilen ve terapötik indeksi oldukça iyi olan bir ilaçtır. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, gastrointestinal rahatsızlık, diyare olarak ortaya çıkabilen gastrointestinal şikayetlerdir. Halsizlik, kırgınlık şikayetleri doz azaltılması ya da tedavinin sonlandırılmasına yol açabilirler. Kemik iliği baskılanması azatioprinin iyi bilinen bir yan etkisidir. Diğer yan etkileri arasında hepatotoksisite, deri döküntüleri, alopesi, hipersensitivite sendromu, ateş, fırsatçı infeksiyonlar, polinöropati sayılabilir (109,112). Uzun süre ve yüksek doz azatioprin kullanılması ile başlıca skuamöz hücreli kanser olmak üzere deri kanseri riski artmaktadır (109).

Tedaviye başlamadan önce mümkünse TPMT enzim aktivitesi ölçülmeli ayrıca gebelik testi, tam kan sayımı, tam biyokimya tetkikleri yapılmalıdır. Tedaviye başladıktan sonra ise tam kan sayımı ve tam biyokimya tetkikleri ilk 1 ay haftada bir, sonraki 2 ay on beş günde bir, daha sonra ise 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. İki yıldan daha uzun süredir azatioprin kullanan hastalarda, düzenli olarak dermatolojik muayene yapılmalıdır (109,110).

2.10.3. Mikofenolik asit

Purin sentezinin anahtar enzimi olan inozin monofosfat dehidrogenaz'ın selektif, nonkompetitif reverzibl inhibitörü olan mikofenolik asit, daha az yan etkiye sahip

olması, dolayısıyla daha güvenilir bir immünsüpresif ilaç olması sebebi ile pemfigus tedavisinde son yıllarda öne çıkmaktadır (113).

Oral alımını takiben hızla emilir ve aktif metaboliti olan mikofenolik aside dönüşür (114). Etki mekanizması T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu ve antikör oluşumunu inhibe etmesine dayanmaktadır. Mikofenolik asit aynı zamanda lenfositlerin endotel hücrelere adezyonunu engelleyerek, gecikmiş tip hipersensitivite yanıtını da azaltmaktadır (107,112).

Yüksek maliyetine rağmen azatioprinden daha az hepatotoksik olduğundan karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda adjuvan olarak ilk tercih edilecek immünsüpresif ilaçlardan biridir (114,115). Etkinliğinin geç ortaya çıkması (2-3 ay) ve maliyetinin yüksek olması ise bu ilacın dezavantajlarıdır (113).

Mikofenolat mofetil, genellikle ikiye bölünerek 2-2,5 g/gün dozunda kullanılır (114). Yan etkilerin şiddeti doza bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle hafiftir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. Doz azaltılarak veya bölünmüş dozlarda kullanımı ile daha iyi tolere edilebilir. Mikofenolat mofetilin en sık yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, diare yapabilir (107). İlaça bağlı olarak başta herpes zoster olmak üzere infeksiyon insidansında hafif bir artış görülebilir. Lenfopeni, anemi, lökopeni ve trombositopeni olarak ortaya çıkabilen hematolojik yan etkiler dozla ilişkilidir ve geri dönüşümlüdür . Daha nadir görülen diğer yan etkileri; dizüri, pollaküri ve steril piyüri gibi genitouriner yakınmalar ve halsizlik, baş ağrısı, kulak çınlaması ve insomnia gibi nörolojik semptomlardır (107). Tedavi sırasında ilk ay haftada bir, sonraki 2 ay ayda 2 kez ve daha sonra yılda bir kez tam kan sayımı yapılmalıdır (112).

2.10.4. Siklofosfamid

Pemfigus tedavisinde önemli bir yeri olan siklofosfamid, oral veya intravenöz yolla uygulanabilen alkilleyici bir immünsüpresif ilaçtır. Gastrointestinal kanaldan emildikten sonra karaciğerdeki sitokrom p450 sistemi ile metabolize olur ve böbrekler yoluyla atılır. Siklofosfamid DNA'yı alkile ederek veya irreversibl olarak DNA'ya bağlanarak mitotik aktiviteyi bozar (114).

Azatioprinin etkili olmadığı olgularda, kortikosteroidlerle birlikte 50-200 mg/gün, ortalama 1-3 mg/kg/gün dozunda kullanılan siklofosfamidin remisyonun sağlanmasında oldukça etkili olduğu gözlenmektedir. Ancak ilacın miyelosüpresyon, gastrointestinal

yakınmalar, hemorajik sistit, nefrotoksisite, hepatotoksisite, kardiyotoksisite, kalıcı infertilite ve sterilite (kalıcı azospermi ve amenore), fırsatçı infeksiyonlar, mukozal ülserler, alopesi ve interstisyel akciğer fibrozisi gibi yan etkileri kullanımını oldukça sınırlamaktadır. Toksik üriner metabolitlerini seyreltmek için bol su ile alımı önerilmektedir. Uzun süreli kullanımında başta mesane karsinomu olmak üzere akut miyelositer lösemi, lenfoma ve derinin skuamöz hücreli karsinomu gibi malinitelere neden olabilmektedir. Malinite olasılığı maruziyetten 20-30 yıl sonra ortaya çıktığından yaşlı bireylerde pemfigus tedavisinde siklofosfamid tercih edilebilir (114).

Siklofosfamid, ilaca hipersensitivitesi olduğu bilinen kişilerde ve teratojenik olduğundan gebelerde kontrendikedir (114).

Tedavi sırasında haftada bir tam kan sayımı, tam idrar tetkiki ve ayda bir karaciğer, böbrek fonksiyon testleri yapılarak yan etki takibi yapılmalıdır (114). Siklofosfamidin aylık pulse tedavi şeklinde uygulanması ilacın toksisitesini azaltmakla birlikte etkinliği azalmaktadır (114,115).

2.10.5. Siklosporin

PV'in tedavisinde siklosporine yanıt konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Siklosporin T lenfositlerdeki antijenle tetiklenen sinyal iletimini inhibe ederek, başta interlökin-2 olmak üzere birçok lenfokinin salınımında azalmaya neden olur. Hüresel immüneyi belirgin olarak, humoral immüneyi ise hafif şekilde baskılamaktadır (106,107). Hepatik sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edildiğinden hepatik yetmezliği olanlarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Renal fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, hiperlipidemi, tremor, hirsutizm ve gingival hiperplazi gibi yan etkileri bulunmaktadır (107). Tek başına kullanılan siklosporinin, PV'te etkinliği sınırlıdır. Ancak sistemik kortikosteroidler ile kombine edildiğinde faydalı olabilmektedir (114). Araştırmaların çoğunda siklosporin, pemfigus tedavisinde adjuvan olarak önerilmemektedir (104,116).

2.10.6. Klorambusil

Klorambusil, B lenfositler üzerine etkisi T hücrelerine göre daha fazla olan, alkilleyici bir ajandır. Başlangıç dozu 4 mg/gün'dür, doz 10 mg/gün'e kadar arttırılabilir. Pemfigus tedavisinde kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada kortikosteroid ve immünsüpresif tedavilere yanıt vermeyen yedi hastaya

prednizolon ile birlikte 4 mg/gün oral klorambusil verilmiş ve beş hastada remisyon elde edilmiştir (117). Özellikle hemorajik sistit gelişen hastalarda kortikosteroid dozunu azaltabilmek için siklofosfamide alternatif olarak daha az toksik olan klorambusil kullanılabilir (107).

2.10.7. Metotreksat

Metotreksat, PV’te kortikosteroidden kaçınmak amacıyla kullanılabilen bir folat antagonistidir. Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA, RNA ve protein sentezini durdurur. 1960’ların sonu 1970’lerin başında yapılan çalışmalarda metotreksatın pemfigus tedavisinde 150 mg/hafta gibi yüksek dozlarda kullanılması sonucunda, yüksek oranda morbidite ve çok sayıda ölüm görüldüğü bildirilmiştir ve bundan dolayı da daha sonraları bu ilaç PV’te adjuvan olarak pek tercih edilmemiştir (104,114). Bununla beraber son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada, adjuvan tedavi olarak 12 mg/hafta dozunda metotreksatın, kortikosteroid tedavi süresini kısalttığı bildirilmiştir (104). En sık görülen yan etkileri hepatotoksisite, nefrotoksisite, kemik iliğinin baskılanması, bulantı ve kusma, oral ve gastrointestinal ülserler, alopesi, deri döküntüleri, interstisyel pnömoni, geri dönüşümlü oligospermi olarak sıralanabilir (118).

2.10.8. Altın

Pemfigus tedavisinde bir dönem yaygın olarak kullanılan altın tuzlarının etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hafif ve orta şiddetteki pemfigusta tek başına bile etkili bulunmuştur (9). İlacın etkisi tedaviden 6 ay sonra ortaya çıktığından başlangıçta oral kortikosteroidlerle birlikte kullanılmalıdır (114). Altın sodyum tiyomat 50 mg/hafta dozunda oral veya intramüsküler olarak kullanılmaktadır (104). Oral formlarında alerjik reaksiyonlar, parenteral formlarında renal, karaciğer ve kemik iliği toksisitesi görülebilir (104). Altın tuzlarının etkinliği diğer immünsüpresiflerden daha düşüktür. Ancak diğer adjuvan ilaçların kullanılmadığı durumlarda, karsinojenik olmaması ve infertiliteye yol açmaması nedeniyle özellikle genç hastalarda altın alternatif bir tedavi seçeneği olabilir (104,107).

2.10.9. Dapson

Dapson, lizozomal enzim aktivitesini, kemotaktik uyarılara karşı nötrofil yanıtını ve kompleman aktivasyonunu engelleyerek antiinflamatuvar etki gösteren bir sülfon

türevidir (118). PV'ten daha çok PF'ta etkili bulunan dapson ayrıca IgA pemfigusu ve PH'in tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (107). Özellikle glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bulunanlarda hemoliz ve methemoglobinemiye yol açar. Dapsonun diğer yan etkileri iştahsızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı, görme keskinliğinde azalma, insomnia, gecici periferik nöropati, ateş, psikoz, hematüri, hepatit ve deri döküntüleri olarak sayılabilir. Yan etkileri doz bağımlıdır ve genellikle geri dönüşümlüdür (107).

2.10.10. Tetrasiklin

Hafif pemfigus olgularında adjuvan tedavide tek başına ya da nikotinamidle (1500 mg/gün) birlikte tetrasiklin (2 gr/gün) kullanımı 4 hafta süreyle denenebilir. Tetrasiklinlerin nötrofil ve eozinofil kemotaksisini baskılayarak ayrıca matriks metalloproteinazlarını düzenleyip dermoepidermal bileşkenin güçlenmesine katkıda bulunarak etkili oldukları düşünülmektedir. Nikotinamid, adenozin bifosfatı artırarak lökosit ve mast hücrelerini stabilize etmektedir. PV'te tetrasiklin ve nikotinamid tedavisinin avantajı daha az toksisitesinin olması ve geniş güvenlik profilinin bulunmasıdır (114). Ancak bir yıldan uzun süre kullanıldıklarında ilaca bağlı lupus eritematozus, otoimmün hepatit ve hipersensitivite reaksiyonlarına sebep olabilirler (114).

2.10.11. Plazmaferez

Geleneksel tedavilere yanıt vermeyen veya hayati tehlikesi olan olgularda, kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi ile birlikte plazmaferez düşünülebilir (104). Hasta kanının alınıp, bir filtre yardımıyla ayrılan hücresel elemanların, hastaya geri verilmesi esasına dayanan plazmaferez, pemfigusta serumdaki patojenik antikor miktarını azaltmanın en iyi ve hızlı yoludur (107). İşlemden sonra B hücrelerinin antikor üretiminin rebound mekanizmasıyla artmasını engelleyebilmek amacıyla plazmaferez, kortikosteroid ve immünsüpresif ajanlarla birlikte uygulanmalıdır (9). Kan basıncında azalma, bitkinlik, baş dönmesi ve bayılma, bulanık görme, üşüme, terleme ya da karın krampları, ateş, kızarıklık gibi hafif allerjik reaksiyonlar olabilir. Nadiren kanama problemleri, hayatı tehdit edebilen anaflaktik reaksiyonlar görülebilir. Bunun yanında plazmaferez uygulanan bazı hastalarda sepsis nedeniyle ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (119).

İmmunadsorpsiyon ise sadece IgG tipindeki patojenik antikörlerin hasta serumundan ayrıldığı plazmafereze göre daha özgül ancak daha pahalı bir tedavi seçeneğidir (114).

2.10.12. Ekstrakorporal fotoferez

Ekstrakorporal fotoferez geleneksel tedavilerle başarı sağlanamayan ve dirençli pemfigus olgularında uygulanabilir. Bu tedavide hastaya önce sistemik psoralen verilir. Daha sonra hasta kanı alınıp santrifüj edilerek plazma ile kanın şekilli elemanları ayrılır. Ayrılan plazma, UVA ışınına maruz bırakılır ve hücresel elemanlarla birleştirilerek hastaya geri verilir. İşlem her 2-4 haftada bir, 2 ardışık gün uygulanır. Psoralene bağlı olarak fotosensitivite ve bulantı ayrıca hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, flushing ve taşikardi ekstrakorporal fotoferezin yan etkileridir (104,107).

2.10.13. İntravenöz İmmunglobulin (İVİG)

Geleneksel tedavilere cevap vermeyen veya diğer tedavilere bağlı ciddi yan etki gelişen pemfigus olgularında denenebilir. 1,2-2 gr/kg dozun 3-5 güne bölünerek 2-4 haftada bir 1-34 siklus uygulanmasıyla başarılı sonuçlar alınmıştır (104). Etki mekanizması makrofajlar üzerindeki Fc reseptörlerinin blokajı, aktif komplemanların hedef hücreler tarafından alınımının engellenmesi, sitokin ve antagonistlerinin sentez ve salınımının düzenlenmesi, T ve B hücre fonksiyonu ve proliferasyonunun değiştirilmesi, otoantikörlerin nötralizasyonu yolu ile olmaktadır (107). İVİG tedavisinin yan etkileri genellikle hafiftir ve kendi kendini sınırlayıcıdır. Uzun süreli remisyon sağlamaması ve masraflı oluşu, İVİG'in dezavantajlarıdır (119).

2.10.14. Rituksimab

Ritüksimab B-lenfosit yüzeyindeki CD20 antijenini bağlayarak dolaşımdaki B-lenfosit miktarını azaltan ve B hücrelerinin antikör üreten plazma hücrelerine dönüşümünü engelleyen monoklonal bir antikördür. Pemfigusta rituksimab kullanımı ile remisyon sağlanan olgu sunumları bulunmaktadır. Bu yayınlarda ilacın yan etkileri arasında infeksiyöz olanlar ön planda bildirilmiştir (120,121).

2.10.15. Diğerleri

Literatürde birer TNF-alfa inhibitörü olan infliximab ve etanercept ile iyi yanıt alınan PV'li sınırlı sayıda olgu sunumları mevcuttur (122-124).

Kolinerjik reseptör agonistleri, ds3 peptidleri, p38 mitojen-aktive protein kinaz inhibitörü gibi deneysel tedavi seçenekleri de son zamanlarda literatürde yer almaktadır (122).

2.11. PROGNOZ

Daha önceleri ilk 2 yıl içinde sıvı-elektrolit kaybı ve infeksiyonlar nedeniyle neredeyse tamamen ölümcül olan pemfigusta kortikosteroidlerin kullanıma girmesiyle birlikte mortalite oranları belirgin olarak düşmüştür. Günümüzde mortalite oranı %10 ile %5'lere kadar azalmakla birlikte kortikosteroidlerin yan etkilerine bağlı morbidite hala önemini korumaktadır (9).

PV'in seyri lezyonların vücuttaki yaygınlığına, tanı konuluncaya kadar geçen süreye, uygun tedavi uygulanıp uygulanmamasına ve hasta yaşına göre değişebilmektedir. Sadece oral tutulum ve sınırlı deri tutulumu ile başvuran hastalarda lezyonlar aylarca lokalize kalabilmektedirler. Genel olarak ileri yaş, yaygın lezyonlar ve yüksek doz kortikosteroide ihtiyaç duyulması kötü prognostik kriterler olarak kabul edilmektedir. Prognoz PVeg'in Neuman tipinde PV'e benzerken, Hallopeau tipinde ise genellikle daha iyi olmaktadır. Olguların çoğunda düşük veya orta doz sistemik kortikosteroid tedavisine hatta topikal kortikosteroidlere yanıt veren PF'ta ise prognoz diğer alt gruplara göre daha iyi olmaktadır (1,2). PE çoğu vakada lupus eritematozusa benzeyen sınırlı lezyonlarla kronikleşir. IgA pemfigusu PV'ten daha kolay tedavi edilebilmektedir. PNP'un prognozu altta yatan neoplazi tipine ve tedaviye yanıtı göre değişmekte, tümörün selim olduğu bazı hastalarda tümör alındıktan sonra dramatik bir iyileşme görülebilmektedir (9). Malin tümörlerde hastalık daha ciddi seyretmekte, genellikle tanı konulduktan birkaç ay içinde sekonder infeksiyon veya solunum yetmezliği nedeniyle hastalar kaybedilmektedirler (94,104).

Pemfigusun tedavisinde amaç, uzun süreli remisyonu sağlayarak sonuçta tedaviyi sonlandırabilmektir. Tedavinin sonlandırılması kararı büyük oranda klinik seyre göre verilir, ancak immunfloresan çalışmalar negatif ise aktivasyon riski daha azdır (104).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniğinde dosyası bulunan, 1973-2009 yılları arasında klinik, histopatolojik ve immunolojik tetkikler sonucu pemfigus tanısı almış, sistematik bir şekilde takip edilen veya takipsiz olan 402 hasta dosyası retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya kliniğimizde tanı konulmuş ve/veya yatırılarak başlangıç tedavisi yapılmış ve sistematik bir şekilde tarafımızdan takibi yapılmış hastalar dahil edildi. Çalışma grubunu bu kriterlere göre değerlendirilebilir bulunan, 1988-2009 yılları arasında dosyaları açılan 232 pemfigus hastası oluşturdu.

Pemfigus tanısı konulan 232 hastanın dosya verileri retrospektif değerlendirilerek dosya numarası, cinsiyet, ikamet yeri, ilk tanı ve tedavi yeri, hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, kliniğimize başvuru yaşı, son vizit yaşı, ilk ve son vizit yılı, takip süresi, pemfigusun alt grubu, deri ve/veya mukoza tutulumunun varlığı (pemfigusun klinik tipi), lezyonlarının yerleşim yeri, ek hastalıklar, aldıkları tedaviler, tedavi seyrinde görülen yan etkiler, eşlik eden maliniteler, başlangıç remisyonu, başlangıç remisyonuna kadar geçen süre, başlangıç remisyonunda kalma süresi, aktivasyonlar, aktivasyon nedenleri, son vizitteki remisyon durumu ile ölen hastalarda ölüm yılı, ölüm yaşı, ölüm nedeni, ölüm sırasındaki klinik tablo ve tedavi durumu kaydedildi.

Ölen hastalar dosya bilgileri incelenerek ve takipsiz olan hastalarla telefon görüşmeleri yapılarak tespit edildi. Telefonla 180 hasta ve/veya yakınına ulaşıp son durumları öğrenilirken 52 hastaya ise ulaşılamadı.

Hastaların tanı yaşları tek tek kaydedildi ve 40 yaş ile 40 yaş ve üstü olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı.

Hastalığın başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen süre **hastalık süresi** (ay) olarak adlandırıldı. Hastalık süresi ayrıca 6 ay ve kısa ile 6 aydan uzun olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalık süresi ile ilgili değerlendirmelere farklı kliniklerde tanı konulan ve hastalığın başlangıcı ayrıntılı olarak bilinmeyen hastalar (n=30) alınmadı.

Hastaların takip süresi ay olarak kaydedildi; ayrıca 1 yıl altında, 1-5 yıl, 6-10 yıl, 11-15 yıl ve 15 yılın üstünde olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Tedavinin başlangıcında görülen klinik tablonun şiddetini belirleyebilmek için retrospektif olarak, lezyonların yerleşim yeri ve başlangıç tedavisi göz önüne alınarak

hastalık şiddeti hafif, orta, şiddetli olarak belirlendi. Hastalık şiddeti Herbst ve Bystryn tarafından (103) hastalığın yaygınlığı ve tedavi yoğunluğu temel alınarak belirlenen pemfigus şiddet skalasının, pemfigus grubu hastalara genel yaklaşımımız ışığında modifiye edilmesi ile oluşturuldu (Tablo 4). Başlangıç kortikosteroid dozu (mg/gün, metilprednizolon) 80 mg'ın altı, 80-119 mg ve 120 mg ve üzeri olarak üç gruba ayrıldı. Başlangıç kortikosteroid dozu 80 mg'ın altında 1 puan, 80-119 mg aralığında 2 puan, 120 mg ve üzerinde ise 3 puan, ayrıca kullanılan immunsüpresif dozuna göre 1 (≤ 100 mg/gün azatioprin, $\leq 1,5$ gr/gün mikofenolat mofetil, ≤ 50 mg/gün dapson) veya 2 puan (> 100 mg/gün azatioprin, $> 1,5$ gr/gün mikofenolat mofetil, > 50 mg/gün dapson) verildi. Sadece deri veya deri ve mukoza tutulumu görülen hastalarda etkilenen vücut bölgeleri başlıca saçlı deri, yüz, boyun, gövde, ekstremiteler ve oral mukoza olmak üzere 6 bölgeye ayrıldı. Üzerinde bir veya daha fazla lezyon bulunan her bir bölge için 1 puan verildi. Sadece mukoza tutulumunun görüldüğü hastalarda hastalık şiddeti tek başına başlangıç tedavisine göre hesaplandı. Sonuçta oluşan toplam puan ile hastalık şiddeti belirlendi.

Tablo 4. Pemfigusta hastalık şiddeti

Tutulum yeri	Puan	Hastalık şiddeti
Sadece deri veya deri ve mukoza	≤ 3 4-7 ≥ 8	Hafif Orta Şiddetli
Sadece mukoza	1 2-3 4-5	Hafif Orta Şiddetli

Tedavi seyrinde ve sonunda hastalarda remisyon kararı ve remisyon tiplerini belirlemek için Murrell ve arkadaşlarının belirledikleri kriterler genel yaklaşımımız doğrultusunda modifiye edildi (125). Murrell ve arkadaşları tarafından 10 mg/gün prednizon minimal tedavi olarak saptanmıştı. Tam remisyon, tedavi başladıktan sonra en az iki aydır lezyonsuz olan ve minimal tedavi alan hastalar; tedavinin sonunda ise en az iki aydır lezyonsuz ve tedavisiz olan hastalar olarak; kısmi remisyon tedavi başladıktan sonra en az 2 aydır kendiliğinden veya topikal kortikosteroid tedavi ile bir hafta içinde gerileyen lezyonları bulunan ve yine minimal tedavi alan hastalar, tedavinin sonunda ise tedavisiz ancak yine bir hafta içinde gerileyen lezyonları bulunan hastalar olarak belirlenmişlerdi. Çalışmamızda *minimal tedavi* 10 mg/gün metilprednizolon ve eşdeğeri sistemik kortikosteroid olarak kabul edildi. Tedavi başladıktan sonra en az iki aydır lezyonsuz ve minimal tedavi alan hastalar *tam remisyon*da kabul edilirken, en az iki aydır kendiliğinden veya topikal kortikosteroid tedavi ile bir hafta içinde gerileyen lezyonları bulunan ve yine minimal tedavi alan hastalar *kısmi remisyon*da kabul edildi. Tedavi başladıktan sonra görülen bu ilk remisyon *başlangıç remisyonu* olarak adlandırıldı. Tedavinin başlamasından başlangıç remisyonuna kadar geçen süre *başlangıç remisyonuna kadar geçen süre* ve başlangıç remisyonundan ilk aktivasyona kadar geçen süre ise *başlangıç remisyonunda kalma süresi* olarak adlandırıldı. Remisyon süresi 6 aydan daha kısa süreli ise kısa süreli remisyon; 6 ay ve daha uzun süreli ise uzun süreli remisyon olarak sınıflandırıldı. Tedavinin sonunda (hastaların son vizitlerinde) remisyon durumu yeniden değerlendirildi. Bir yıldır remisyonunda bulunan ve altı ayda bir en az 3 kez yapılan İİF test sonucu negatif saptanan, plazma kortizol düzeyi normal bulunan hastalarda tedavi sonlandırılmıştı. Çalışmamızda en az bir yıldır tam remisyonunda ve ilaçsız olarak takip edilen hastalar *şifa* olarak kabul edildiler. Lezyonsuz, 1 yıldan kısa süredir ilaçsız takip edilen hastalar ile 6 ay \leq süredir halen en fazla 10 mg/gün dozunda metilprednizolon ile tedavisi devam eden hastalar *tam remisyon*da kabul edildiler. Tedavinin sonunda minimal tedavi alan, en az iki aydır kendiliğinden veya topikal kortikosteroid tedavi ile bir hafta içinde gerileyen lezyonları bulunan hastalar ile lezyonsuz, remisyon süresi $2 \leq$ ve < 6 ay olan hastalar *kısmi remisyon*da kabul edildi. Halen 10 mg/gün metilprednizolondan yüksek sistemik kortikosteroid ihtiyacı olan hastalar *aktif hastalık* grubu olarak tanımlandı (Tablo 5).

Tablo 5. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tedavi yanıtı	Tedavi	Lezyon	Remisyon süresi
Şifa	İlaçsız izlemde	–	≥ 1 yıl
Tam remisyon	≤10 mg metilprednizolon	–	≥ 6 ay
	İlaçsız	–	< 1yıl
Kısmi remisyon	≤10 mg metilprednizolon	–	2 ay ≤ ve < 6 ay
	≤10 mg metilprednizolon	+*	2 ay ≤
Aktif hastalık	>10 mg metilprednizolon	+	–

*: 1 hafta içerisinde topikal tedavi veya kendiliğinden gerileyen lokalize lezyonlar

Aktif hastalık hasta grubundan 2 yıldan uzun süre ile takip edilen ancak remisyon görülmeyen hastalar **yanıtsız** hasta grubu olarak ayrıldı.

Remisyonunda izlenen hastalarda yeni lezyon çıkışı görülmesi ve 10 mg/gün üzerinde metilprednizolona ihtiyaç duyulması **aktivasyon** olarak değerlendirildi.

Hastalar genel özellikleri, ek hastalıklar, maliniteler, tedavi, tedavi seyrinde görülen yan etkiler, başlangıç remisyonu, aktivasyon, tedaviye yanıt, şifa, ölüm ve sağkalım değerleri başlıkları altında değerlendirildi.

Tüm veriler “SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows XP 15” programında kaydedildi. İstatistiksel analizlerde kategorik değişkenler için Fisher’in kesin testi ve kıkare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayanlar Mann-Whitney U (MWU) testi ve Kruskal Wallis testi (KW), normal dağılıma uyanlar ise T test ve Anova testi ile analiz edildi. Değerlendirmeler sonucunda $p < 0,05$ olanlar anlamlı kabul edildi.

Sağkalım bireylerin ölüme ya da yaşadıkları bilinen en son tarihe kadar geçen yaşam süreleri olarak tanımlandı. **Genel sağ kalım süresi**, tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen zaman (ay) olarak belirlendi. Sağkalım süresini etkileyebilecek faktörler önce tek değişkenli analize alındı. Sağkalım eğrilerinin elde edilmesi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmaları Log-rank testi ile yapıldı. Log-rank testi ile p değeri 0,05’in altında olan prognostik faktörler ayrıca çok değişkenli analize alındı. Çok değişkenli analiz Cox-regresyon testi ile yapıldı. Güvenirlilik aralığı

%95, istatistiksel anlamlılık için p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi. Elde edilen veriler literatür verileri ışığında tartışıldı.

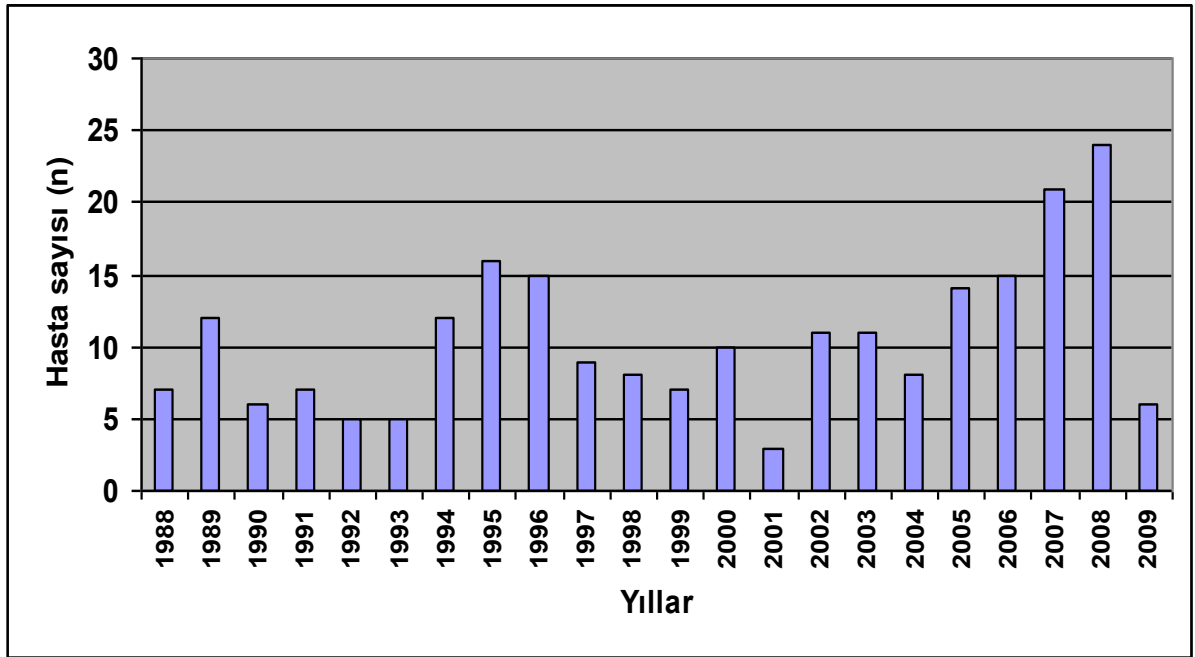
4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniğine 1973-2009 yılları arasında başvuran, klinik, histopatolojik ve immunolojik tetkikler sonucu pemfigus tanısı konulan 241'i kadın, 161'i erkek 402 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi.

Değerlendirmeler, 1988-2009 yılları arasında kliniğimizde tanı konulmuş ve/veya yatırılarak başlangıç tedavisi yapılmış ve sistematik bir şekilde tarafımızdan takip edilmiş 232 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışma grubunu oluşturan 232 hastanın tanı yıllarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir (kliniğimizde tadilat nedeniyle 2009 yılında yeni başvuran hasta sayısı daha az görülmektedir).

Şekil 1. Takip edilen pemfiguslu hastaların tanı yıllarına göre dağılımı



4.1. GENEL ÖZELLİKLER

Pemfiguslu toplam 232 hastadan 198'ine (%85,3) PV, 8'ine (%3,4) PVeg, 13'üne (%5,6) PF, 8'ine (%3,4) PE, 2'sine (%0,9) IgA pemfigusu, 3'üne (%1,3) PNP tanısı konulmuştu (Tablo 6).

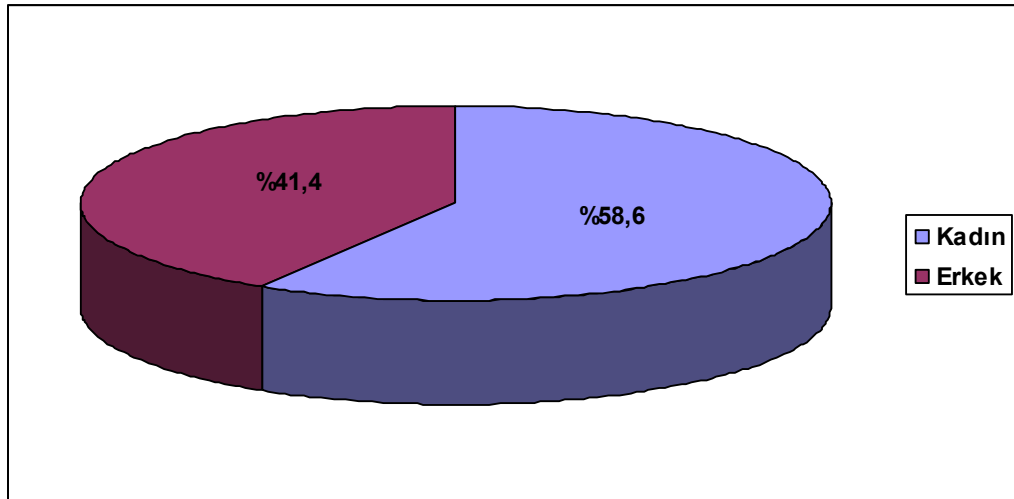
Tablo 6. Pemfigus alt gruplarının görülme sıklığı

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
PV	198	85,3
PVeg	8	3,4
PF	13	5,6
PE	8	3,4
IgA pemfigusu	2	0,9
PNP	3	1,3
Total	232	100

4.1.1 Cinsiyet ve yaş

Çalışmaya alınan 232 hastanın 136'sı (%58,6) kadın, 96'sı (%41,4) erkek ve kadın/erkek oranı 1,42/1 olarak bulunmuştur (Şekil 2).

Şekil 2. Pemfiguslu hastaların cinsiyete göre dağılımı



Tanı yaşı ortalaması tüm hastalarda $43,3 \pm 14,4$ (aralık: 8-75 yıl), ortanca 43 yıldır. Ortalama tanı yaşı kadınlarda 44,5 yıl ve erkeklerde 41,7 yıl olup cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmemiştir (T-Test, $p=0,149$) (Tablo 7).

Tablo 7. Pemfiguslu hastalarda cinsiyete göre tanı yaşı

	Hasta sayısı	Yaş aralığı	Ortalama tanı yaşı	Ortanca
Kadın	136	8-73	$44,5 \pm 14,2$	44,5
Erkek	96	13-75	$41,7 \pm 14,6$	40
Toplam	232	8-75	$43,3 \pm 14,4$	43

T-Test, $p=0,149$

Cinsiyete göre pemfigus alt gruplarının dağılımları değerlendirilirken IgA pemfiguslu ($n=2$; ikisi de kadın) ve PNP'lu ($n=3$; ikisi erkek, biri kadın) hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirmeye katılmadı. Cinsiyete göre pemfigus alt gruplarının dağılımı değerlendirildiğinde, PVeg (Fisher'in kesin testi, $p=0,022$) ve PE (Fisher'in kesin testi, $p=0,010$) için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken diğer alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. **Buna göre PVeg kadınlarda, PE ise erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede daha sık görülmekteydi** (Tablo 8).

Tablo 8. Pemfigus alt gruplarının cinsiyete göre dağılımı

	Kadın (%)	Erkek (%)	Toplam (%)	P değeri
PV	119 (%60,1)	79 (%39,9)	198 (%100)	0,227
PVeg	8 (%100)	0 (%0)	8 (%100)	0,022*
PF	5 (%38,5)	8 (%61,5)	13 (%100)	0,129
PE	1 (%12,5)	7 (%87,5)	8 (%100)	0,010*
Total	133 (%58,6)	96 (%41,4)	227 (%100)	

*Fisher'in kesin testi ile değerlendirilmiştir

Tanı yaşı ortalaması (yıl) PV hastalarında $43,8 \pm 14,5$, PVeg hastalarında $36,6 \pm 9,8$, PF hastalarında $42,4 \pm 16,4$, PE hastalarında $40,6 \pm 15,4$ IgA pemfiguslu hastalarda $54,5 \pm 6,4$ ve PNP hastalarında $34,7 \pm 3$ idi. IgA pemfiguslu (n=2) ve PNP'li (n=3) hasta sayıları az olduğu için değerlendirilmeye alınmadı. Diğer pemfigus alt gruplarında ortalama tanı yaşında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Anova test, $p=0,532$).

Tanı yaşına göre hastalar 40 yaş altı ile 40 yaş ve üstü olarak ayrıldığında 99 hastanın (%42,7) 40 yaşın altında ve 133 hastanın (%57,3) 40 yaş ve üstünde tanı aldıkları görülmüştür.

4.1.2. Hastalık süresi

Farklı kliniklerde tanı konulan hastalarda (n=30) hastalık süresi ile ilgili bilgiler tam olmadığı için bizim kliniğimizde tanı konulan 202 hasta üzerinde değerlendirmeler yapıldı.

Bu 202 hastanın hastalık süresi ortalaması $7,2 \pm 8,2$ ay (aralık:0,23-60), ortanca 5 ay olarak bulundu. Hastalık süresi hastaların 132'sinde (%65,3) 6 ay ve kısa, 70'inde (%34,7) 6 aydan uzun süreli idi.

Hastalık süresi ortalaması kadınlarda $7,5 \pm 8,6$ ay (aralık:0,23-60, ortanca:5) ve erkeklerde $6,8 \pm 7,6$ ay (aralık:0,5-48, ortanca:4) olup cinsiyetler arasında ortalama hastalık süreleri benzer bulunmuştur (MWU, $p=0,369$).

Hastalık süresi IgA pemfiguslu hastaların ikisinde de 3 ay, PNP'li hastalarda 1,5, 6, 8 ay idi. Hastalık süresi ortalamaları PV'te $6,9 \pm 7,9$ ay, PVeg'ta $8,1 \pm 3,9$ ay, PF'ta $10,3 \pm 8,4$ ay, PE'ta $10,2 \pm 15,7$ ay idi. PV'li hastalarda hastalık süresi daha kısa olmasına rağmen, pemfigusun bu 4 alt tipinde ortalama hastalık süreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (KW, $p=0,215$).

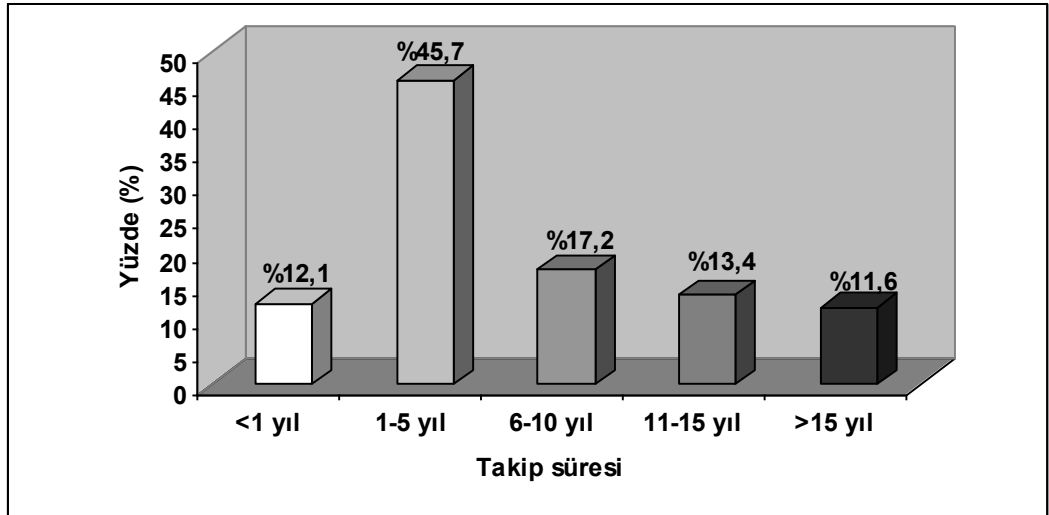
Hastalık süresi ortalamaları sadece deri tutulumu olan hastalarda $9,3 \pm 12,6$ ay, deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda $6,6 \pm 6,5$ ay ve sadece mukoza tutulumu olan hastalarda $7,1 \pm 8$ ay idi. Hastalık süresi sadece deri tutulumu olan hastalarda daha uzun olmasına rağmen, pemfigusun klinik tiplerinde ortalama hastalık süreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (KW, $p=0,934$).

4.1.3. Takip süresi

Hastaların takip süresi ortalaması $78,5 \pm 70,2$ ay (aralık:1-264) ve ortanca 52,5 ay idi. Takip süresi ortalaması kadınlarda $79,9 \pm 68,9$ ay (aralık:1-264, ortanca:55 ay), erkeklerde $76,5 \pm 72,3$ ay (aralık:3-252, ortanca:45 ay) olup, cinsiyetler arasında takip süresi ortalaması benzer bulunmuştur (MWU, $p=0,401$).

Hastaların 28'i (%12,1) 1 yılın altında, 106'sı (%45,7) 1-5 yıl, 40'ı (%17,2) 6-10 yıl, 31'i (%13,4) 11-15 yıl ve 27'si (%11,6) 15 yıl ve daha uzun süreyle takip edilmişlerdi (Şekil 3).

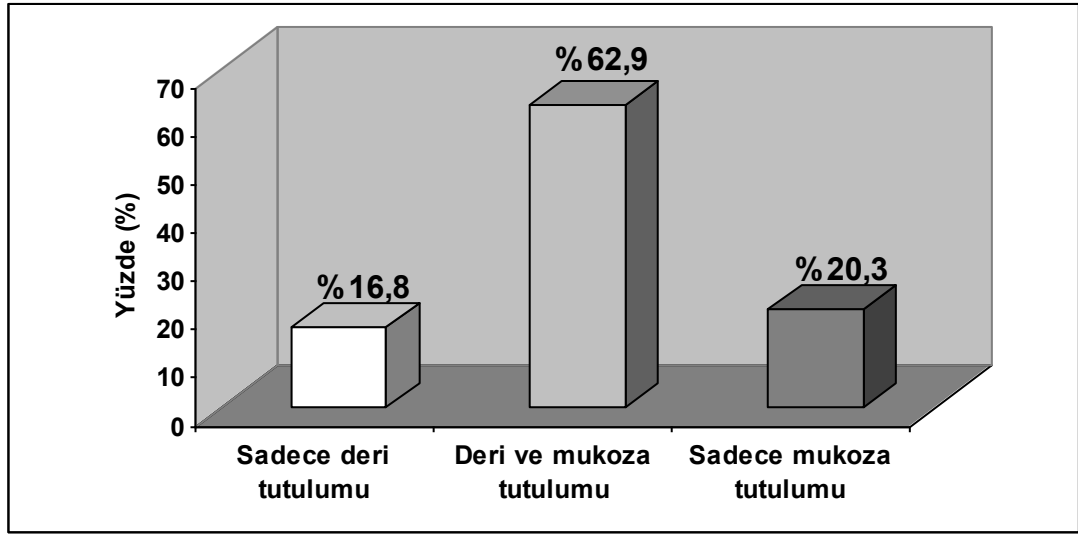
Şekil 3. Pemfiguslu hastalarda takip süreleri dağılımı



4.1.4. Tutulum yerleri

Hastaların (n=232), 185'inde (%79,7) deri, 193'ünde (%83,2) mukoza tutulumu bulunuyordu. Hastalık tutulumu 39 hastada (%16,8) sadece deri, 146 hastada (%62,9) deri ve mukoza ve 47 hastada (%20,3) sadece mukoza yerleşimliydi (Şekil 4).

Şekil 4. Pemfiguslu hastalarda klinik tutulumun dağılımı



PV hastalarının 134'ünde (%67,7) deri ve mukoza, 45'inde (%22,7) sadece mukoza ve 19'unda (%9,6) sadece deri tutulumu, PVeg hastalarının 8'inde (%100) de deri ve mukoza tutulumu, PF hastalarının 12'sinde (%92,3) sadece deri ve 1'inde (%7,7) deri ve mukoza tutulumu, PE hastalarının 8'inde (%100) de sadece deri tutulumu, IgA pemfigusu olan 2 hastanın 1'inde (%50) sadece mukoza, 1'inde (%50) deri ve mukoza tutulumu, PNP hastalarının 2'sinde (%66,7) deri ve mukoza, 1'inde (%33,3) ise sadece mukoza tutulumu görüldü. IgA pemfigusu ve PNP'li hasta sayıları yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Pemfigusun alt grupları klinik tipe göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (kikare:103,0, $p<0,001$) (Tablo 9). **Buna göre PV (kikare:14,569, $p<0,001$) ve PVeg (Fisher'in kesin testi, $p<0,001$) deri ve mukozada, PF ve PE (her ikisi için de, Fisher'in kesin testi, $p<0,001$) ise sadece deride anlamlı derecede daha sık yerleşmekteydi.**

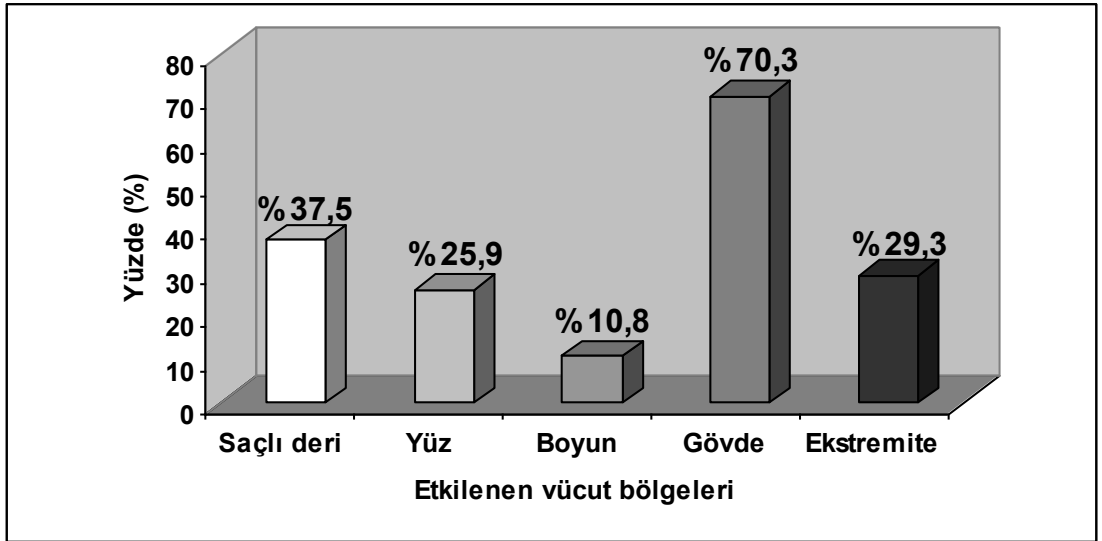
Tablo 9. Pemfigus alt gruplarına göre klinik tipin dağılımı

	Sadece deri	Deri ve mukoza	Sadece mukoza	Toplam
PV	19 (%9,6)	134 (%67,7)	45 (%22,7)	198 (%100)
PVeg	0 (%0)	8 (%100)	0 (%0)	8 (%100)
PF	12 (%92,3)	1 (%7,7)	0 (%0)	13 (%100)
PE	8 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%100)
Toplam	39 (%17,2)	143 (%63)	45 (%19,8)	227 (%100)

Kikare:103,0, p<0,001

Deri tutulumu görülen 185 hastanın 87'sinde (%37,5) saçlı deri, 60'ında (%25,9) yüz, 25'inde (%10,8) boyun, 163'ünde (%70,3) gövde, 68'inde (%29,3) ekstremitte tutulumu saptanmıştı (Şekil 5).

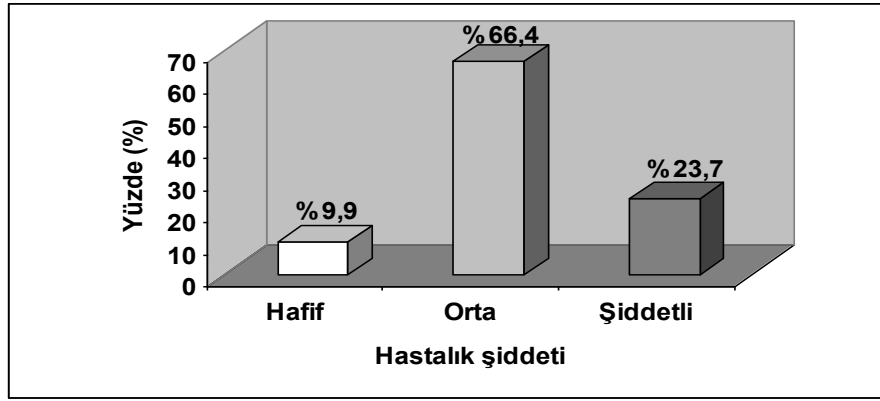
Şekil 5. Pemfiguslu hastalarda deri tutulumunun etkilenen vücut bölgelerine göre dağılımı



4.1.5. Hastalık şiddeti

Dosyaların ayrıntılı incelenerek retrospektif olarak lezyonların yerleşim yeri ve başlangıç tedavisi göz önüne alınarak belirlenen hastalık şiddeti, hastaların 23'ünde (%9,9) hafif, 154'ünde (%66,4) orta, 55'inde (%23,7) şiddetli olarak saptandı (Şekil 6).

Şekil 6. Pemfiguslu hastalarda hastalık şiddeti dağılımı



Hastalık kadınların 16'sında (%11,8) hafif, 100'ünde (%73,5) orta, 20'sinde (%14,7) şiddetli ve erkeklerin 7'sinde (%7,3) hafif, 54'ünde (%56,3) orta, 35'inde (%36,5) şiddetli idi. Cinsiyete göre hastalık şiddeti değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (kikare:14,899, $p=0,001$) (Tablo 10). Hastalık şiddeti hafif ve orta olan gruplar birleştirilerek şiddetli olan grup ile aralarında değerlendirme yapıldığında, **hastalığın erkeklerde daha şiddetli olduğu görüldü (kikare:14,722, $p<0,001$)**.

Tablo 10. Pemfiguslu hastalarda cinsiyete göre hastalık şiddeti

Cinsiyet	Hastalık şiddeti			Toplam
	Hafif	Orta	Şiddetli	
Kadın	16 (%11,8)	100 (%73,5)	20 (%14,7)	136 (%100)
Erkek	7 (%7,3)	54 (%56,3)	35 (%36,5)	96 (%100)
Toplam	23 (%9,9)	154 (%66,4)	55 (%23,7)	232 (%100)

Kikare: 14,899, $p=0,001$

Pemfigusun klinik tutulum yerine göre hastalık şiddeti değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (kikare:7,322, p=0,120) (Tablo 11). Ancak sadece deri ile sadece mukoza tutulumu olan hasta grupları birleştirilerek deri ve mukoza tutulumu olan hastalar ile aralarında değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. **Deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda, hastalık şiddeti hafif olan hastaların daha az, orta ve şiddetli olan hastaların ise daha fazla olduğu saptandı (kikare:6,200, p=0,013).**

Tablo 11. Pemfiguslu hastalarda klinik tutulumu göre hastalık şiddeti dağılımı

Klinik tutulum	Hastalık şiddeti			Toplam
	Hafif	Orta	Şiddetli	
Sadece deri	5 (%12,8)	26 (%66,7)	8 (%20,5)	39 (%100)
Deri ve mukoza	9 (%6,2)	100 (%68,5)	37 (%25,3)	146 (%100)
Sadece mukoza	9 (%19,1)	28 (%59,6)	10 (%21,3)	47 (%100)
Toplam	23 (%9,9)	154 (%66,4)	55 (%23,7)	232 (%100)

Kikare:7,322, p=0,120

Hastalık süresi ortalaması (ay), hastalık şiddeti hafif olan hastalarda $7,8\pm 5,6$, orta olan hastalarda $7,9\pm 9,5$ ve şiddetli olan hastalarda $5,3\pm 4,3$ idi. Hastalık süresi hastalığın şiddetli olduğu hastalarda daha kısa olmasına rağmen hastalık şiddeti ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (KW, p=0,114).

Hastalık şiddeti tanı yaşına göre farklılık göstermemektedir (Anova test, p=0,264).

4.1.6. Başlangıç kortikosteroid dozu

İki yüz otuz iki hastanın, başlangıç kortikosteroid dozu ortalaması $88,5 \pm 29,7$ (aralık:16-160) ve ortanca 80 mg/gün metilprednizolondur.

IgA pemfiguslu (n=2) ve PNP'li (n=3) hasta sayıları az olduğu için değerlendirilmeye alınmadı. Başlangıç kortikosteroid dozu ortalaması (mg/gün) PV hastalarında $89,5 \pm 29,5$, PVeg hastalarında $100 \pm 21,4$, PF hastalarında $74,1 \pm 32,1$, PE hastalarında $78,5 \pm 26,8$ idi. Pemfigusun bu 4 alt tipinde başlangıç kortikosteroid dozu ortalamaları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (KW, $p=0,051$) (Tablo 12). Ancak PF ile diğer alt gruplar arasında değerlendirme yapıldığında **PF hastalarında daha düşük doz sistemik kortikosteroid ile tedaviye başlandığı görüldü (MWU, $p=0,029$).**

Tablo 12. Pemfigus alt gruplarında başlangıç kortikosteroid dozu

Pemfigus alt grubu	Başlangıç kortikosteroid dozu		
	Aralık	Ortalama	Ortanca
PV (n=198)	16-160	$89,5 \pm 29,5$	96
PVeg (n=8)	60-120	$100,0 \pm 21,4$	100
PF (n=13)	32-160	$74,1 \pm 32,1$	80
PE (n=8)	48-132	$78,5 \pm 26,8$	72

KW, $p=0,051$

Başlangıç kortikosteroid dozu ortalaması (mg/gün) sadece deri tutulumu olan hastalarda $82,3\pm 28,3$, deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda $93,6\pm 29,4$, sadece mukoza tutulumu olan hastalarda $78,5\pm 28,7$ idi. Pemfigus hastalarında klinik tutulumu göre başlangıç kortikosteroid dozu ortalamaları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. **Deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda daha yüksek doz sistemik kortikosteroid ile tedaviye başlandığı görüldü (KW, p=0,001)** (Tablo 13).

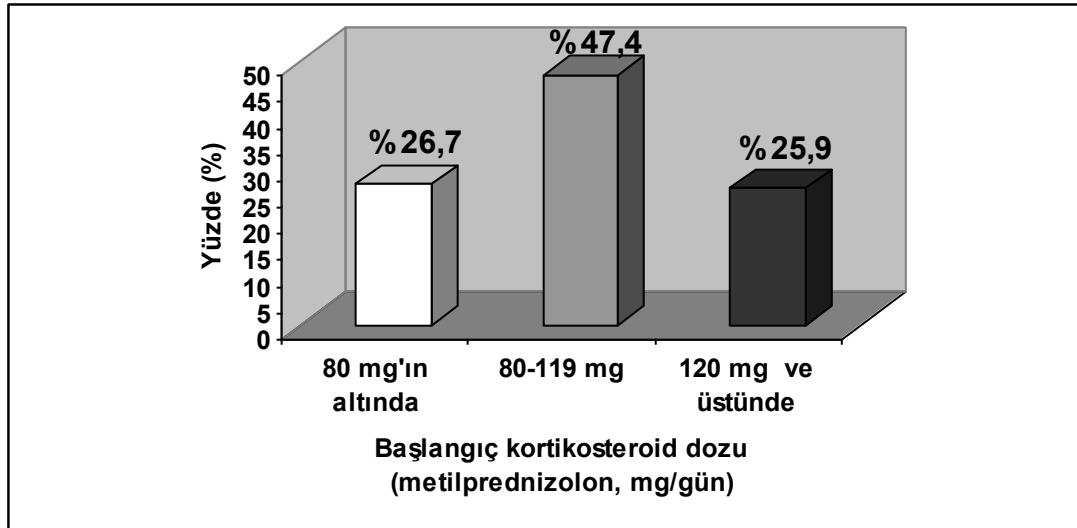
Tablo 13. Pemfiguslu hastalarda klinik tutulumu göre başlangıç kortikosteroid dozu

Klinik tutulum	Başlangıç kortikosteroid dozu		
	Aralık	Ortalama	Ortanca
Sadece deri (n=40)	24-160	$81,3\pm 28,3$	80
Deri ve mukoza (n=148)	16-160	$93,6\pm 29,4$	100
Sadece mukoza (n=48)	16-140	$78,5\pm 28,7$	80

KW, p=0,001

Hastaların 62'sine (%26,7) 80 mg'ın altında, 110'una (%47,4) 80-119 mg arasında ve 60'ına (%25,9) 120 mg ve daha fazla sistemik kortikosteroid (metilprednizolon) başlanmıştı (Şekil 7).

Şekil 7. Pemfiguslu hastalarda başlangıç kortikosteroid doz dağılımı



4.2. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Yetmiş bir hastada (%30,6) malinite dışı en az bir ek hastalık (tanı konmadan önce var olan) saptandı. Eşlik eden hastalıklar, hastaların (n=232) 28'inde hipertansiyon, 16'sında diyabet, 14'ünde multinodüler guatr, 9'unda iskemik kalp hastalığı, 9'unda ürolitiazis, 4'ünde hiperlipidemi, 3'ünde hipertiroidi, 2'sinde hipotiroidi, 1'inde osteoporoz, 2'sinde katarakt, 2'sinde hepatit B taşıyıcılığı, 2'sinde akciğer tüberkülozu, 2'sinde astma bronşiyale, 1'inde Hashimoto tiroiditi, 1'inde kalp kapak hastalığı, 1'inde konjestif kalp yetmezliği, 1'inde serebrovasküler hastalık, 1'inde Behçet hastalığı, 1'inde ülseratif kolit, 1'inde hepatosteatoz, 1'inde Parkinson hastalığı, 1'inde major depresyon, 1'inde generalize morfea, 1'inde pankreas kisti olarak özetlenebilir.

4.3. MALİNİTELER

Takibi yapılan 232 hastanın 8'inde eşlik eden malinite mevcuttu. Malinite saptanan hastaların 5'i kadın, 3'ü erkek olup ortalama malinite tanı yaşı $48,7 \pm 15,5$ (aralık:32-76) ve ortanca 48 yıldı. Malinite tanısı, hastaların 4'ünde pemfigus tanısından önce 4'ünde ise sonra konulmuştu. Malinite saptanan hastaların 5'i PV, 2'si PNP ve 1'i PVeg tanısı almışlardı. Malinite saptanan hastaların 4'ü malinite nedeniyle ölmüştü. (Tablo 14).

Tablo 14. Malinite saptanan pemfiguslu hastaların özellikleri

Malinite adı	Cins	TS (ay)	Pemfigus alt grubu	Pemfigus tanı yaşı	Malinite tanı yaşı	Tedaviye yanıt	Son durum
Kaposi sarkomu	K	29	PV	67	66	TR	?
Kolon kanseri	E	252	PV	29	49	TR	Yaşıyor
Meme kanseri	K	88	PV	32	38	Y	?
Pankreas kanseri	K	94	PV	68	76	TR	Ölü
Akciğer kanseri ¹	E	6	PNP	34	33	AH	Ölü
Malign fibröz hist ²	E	9	PNP	32	32	AH	Ölü
Over kanseri	K	11	PVeg	48	48	AH	Ölü
KLL	K	23	PV	49	48	AH	Yaşıyor

K: Kadın, E: Erkek, TS: Takip süresi, TR: Tam remisyon, Y: Yanıtsız, AH: Aktif hastalık,

¹ Küçük hücre dışı akciğer kanseri, ² Malin fibröz histiyositom tespit edilen PNP tanılı hastada 8 ay sonra retroperitoneal fusiform hücreli sarkom saptanmıştı.

4.4. TEDAVİ

4.4.1. Başlangıç tedavisi

Başlangıç tedavisi olarak 232 hastanın 85'inde (%36,6) sadece sistemik kortikosteroid (KS), 138'inde (%59,5) kortikosteroid ve immünsüpresif (KS ve İS) ve 9'unda (%3,9) kortikosteroid ve dapson kullanılmıştı (Tablo 15).

Tablo 15. Pemfiguslu hastalarda başlangıç tedavisi

Başlangıç tedavisi	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Sadece KS	85	36,6
KS ve İS	138	59,5
KS ve Dapson	9	3,9
Toplam	232	100

Hastaların (n=232) tamamında sistemik kortikosteroid kullanılmıştı. Başlangıç tedavisinde 2. sırada immünsüpresif ajanlar gelmekte olup (138 hasta, %59,5), hastaların 126'sına (%54,3) azatioprin ve 12'sine (%5,2) mikofenolik asit başlanılmıştı. Dapson diğer bir seçenek olarak tercih edilmişti. Tedaviye başlarken adjuvan tedavide hastaların (n=147) %85,7'sinde (n=126) azatioprin kullanılmıştı.

Pemfigus alt gruplarında başlangıç tedavisinde sadece KS ile KS ve İS tedavi kullanımı değerlendirildi. IgA pemfigusu ve PNP'lu hasta sayıları yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. PV'li hastalarda daha çok KS ve İS tedavi kullanılmasına rağmen pemfigus alt grupları arasında başlangıç tedavisinde, anlamlılık saptanmadı (kikare:1,720, p=0,632) (Tablo 16). PV dışındaki alt gruplar birleştirilerek PV ile başlangıç tedavisi (sadece KS ve KS ve İS) yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık yine saptanmadı (kikare:1,675, p=0,196).

Tablo 16. Pemfigus alt gruplarında başlangıç tedavisi

	Başlangıç tedavisi		Toplam
	Sadece KS	KS ve İS	
PV	68 (%35,8)	122 (%64,2)	190 (%100)
PVeg	4 (%50)	4 (%50)	8 (%100)
PF	6 (%46,2)	7 (%53,8)	13 (%100)
PE	4 (%50)	4 (%50)	8 (%100)
Toplam	82 (%37,4)	137 (%62,6)	219 (%100)

Kikare:1,720, p=0,632

Pemfigusun klinik tipine göre, başlangıç tedavisi değerlendirildi. KS ve dapson grubu (n=9) değerlendirmeye alınmadı. Klinik tipe göre başlangıç tedavisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:5,291, p=0,071) (Tablo 17). Sadece deri ve sadece mukoza tutulumu olan hastalar birleştirilerek deri ve mukoza tutulumu olan hastalar ile aralarında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. **Deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda başlangıç tedavisinde KS+İS'in, sadece deri ve sadece mukoza tutulumu olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok kullanıldığı görüldü (kikare:4,904, p=0,027).**

Tablo 17. Pemfigusun klinik tipine göre başlangıç tedavisi

	Başlangıç tedavisi		Toplam
	Sadece KS	KS ve İS	
Sadece deri	18 (%51,4)	17 (%48,6)	35 (%100)
Deri ve mukoza	46 (%32,6)	95 (%67,4)	141 (%100)
Sadece mukoza	21 (%44,7)	26 (%55,3)	47 (%100)
Toplam	85 (%38,1)	138 (%61,9)	223 (%100)

Kikare: 5,291, p=0,071

4.4.2. Tedavi seyri

Tedavi seyrinde 232 hastanın 54'ü sadece KS, 151'i KS ve İS, 27'si ise farklı adjuvan tedaviler kullanmıştı (Tablo 18).

Tablo 18. Pemfiguslu hastalarda tedavi seyrinde kullanılan ilaçlar

	Hasta (n)	Yüzde (%)
Sadece KS	54	23,3
KS ve İS	151	65,1
Diğer	27	11,6
Toplam	232	100

Pemfigusun klinik tutulumuna göre, tedavi seyrinde sadece KS ile KS + İS kullanımını sıklığı değerlendirildi. Pemfigusun klinik tipine göre tedavi seyrinde kullanılan ilaçlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (kikare:11,980, p=0,003) (Tablo 19). Sadece deri ve sadece mukoza tutulumu olan hastalar birleştirilerek deri ve mukoza tutulumu olan hastalar ile aralarında değerlendirildiğinde, **deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda tedavi seyrinde de KS ve İS'in daha fazla kullanıldığı saptandı (kikare:7,365, p=0,007).**

Tablo 19. Pemfigusun klinik tipine göre tedavi seyrinde kullanılan ilaçlar

	Tedavi seyri		Toplam
	Sadece KS	KS ve İS	
Sadece deri	16 (%50)	16 (%50)	32 (%100)
Deri ve mukoza	26 (%20)	104 (%80)	130 (%100)
Sadece mukoza	12 (%27,9)	31 (%72,1)	43 (%100)
Toplam	54 (%26,3)	151 (%73,7)	205 (%100)

Kikare:11,980, p=0,003

PV hastalarının (n=198) başlangıç tedavisinde 68'inde sadece KS, 111'inde KS ve azatioprin, 11'inde KS ve mikofenolat sodyum, 8'inde KS ve dapson kullanılmıştı.

Tedavi seyrinde başlangıç tedavisi sadece KS olan PV hastalarının (n=68) 42'sinde sadece KS ile tedaviye devam edilirken;

18'inde azatioprin,

4'ünde azatioprin ve dapson,

3'ünde azatioprin, mikofenolik asit,

1'inde mikofenolik asit kullanılmıştı.

Başlangıç tedavisi KS ve azatioprin olan PV hastalarının (n=111) 96'sında KS ve azatioprin ile devam edilirken;

8'inde mikofenolik asit,

4'ünde dapson,

1'inde siklosporin, dapson, tetrasiklin,

1'inde dapson, tetrasiklin, siklofosfamid, mikofenolik asit, plazmaferez,

1'inde mikofenolik asit, İVİG, pulse metilprednizolon, plazmaferez, metotreksat kullanılmıştı.

Başlangıç tedavisi KS ve mikofenolik asit olan PV hastalarının (n=11) 4'ünde KS ve mikofenolik asit ile tedaviye devam edilirken;

5'inde azatioprin,

2'inde plazmaferez kullanılmıştı.

Tedavi seyrinde başlangıç tedavisi KS ve dapson olan PV hastalarının (n=8) 6'sında KS ve dapson ile devam edilirken, 2'sinde mikofenolik asit kullanılmıştı.

PVeg hastalarının (n=8) başlangıç tedavisinde 4'ünde sadece KS, 4'ünde KS ve azatioprin kullanılmıştı. Başlangıç tedavisi sadece KS olan hastaların (n=4) 1'inde azatioprin, 1'inde azatioprin, mikofenolik asit, dapson kullanılırken, 2 hastada sadece KS ile tedaviye devam edilmişti. Başlangıç tedavisi KS ve azatioprin alan hastalarda tedavi seyrinde farklı bir ilaç kullanılmamıştı.

PF hastalarının (n=13) başlangıç tedavisinde 6'sında sadece KS, 6'sında KS ve azatioprin, 1'inde KS ve mikofenolik asit kullanılmıştı. Başlangıç tedavisi sadece KS olan hastaların (n=6) 1'inde azatioprin ve mikofenolik asit kullanılırken, 5'inde sadece KS ile tedaviye devam edilmişti. Başlangıç tedavisi KS ve azatioprin (n=6) ile KS ve mikofenolik asit olan (n=1) hastalarda tedavi seyrinde farklı bir ilaç kullanılmamıştı.

PE hastalarının (n=8) başlangıç tedavisinde 4'ünde sadece KS, 4'ünde KS ve azatioprin kullanılmıştı. Başlangıç tedavisi sadece KS olan hastalarda (n=4) tedavi seyrinde farklı bir ilaç kullanılmamıştı. Başlangıç tedavisi KS ve azatioprin olan hastaların (n=4) 1'inde dapson, 1'inde mikofenolik asit, 1'inde dapson, siklofosamid kullanılmış, 1'inde ise tedavi seyrinde farklı ilaç kullanılmamıştı.

IgA pemfigusu olan hastaların (n=2) başlangıç tedavisi 1'inde sadece KS olup tedavi seyrinde azatioprin, 1'inde de KS ve dapson olup tedavi seyrinde azatioprin, mikofenolik asit kullanılmıştı.

PNP hastalarının 2'sinde başlangıç tedavisi KS olup tedavi seyrinde hastaların 1'inde sadece KS ile devam edilirken, 1'inde mikofenolik asit, İVİG, immunadsorpsiyon kullanılmıştı. Hastaların 1'inde ise başlangıç tedavisi KS ve azatioprin olup tedavi seyrinde mikofenolik asit, plazmaferez, İVİG kullanılmıştı.

Tedavinin tüm seyrinde hastaların 161'inde (%69,4) azatioprin, 34'ünde (%14,7) mikofenolik asit ve 23'ünde (%9,9) dapson kullanılmıştı. Ayrıca hastaların 2'sinde siklofosamid, 2'sinde tetrasiklin, 1'inde siklosporin, 3'ünde İVİG, 5'inde plazmaferez, 1'inde immunadsorpsiyon tedavileri kullanılmıştı.

4.4.3. Azatioprin

İki yüz otuz iki hastanın 161'inde (%69,4) tedavinin herhangi bir döneminde azatioprin kullanılmıştı. Başlama zamanı, ortalama $4,7 \pm 13,9$ (aralık: 0-102 ay), ortanca 0. aydı (başlangıç tedavisinde). Hastaların 84'ünde 150 mg/gün, 75'inde 100 mg/gün ve 2'sinde 50 mg/gün dozunda başlanmıştı. Azatioprin kullanma süresi ortalaması $29,7 \pm 31,5$ (aralık:0,20-136) ay, ortanca 18 aydı.

Azatioprin kullanılan hastaların klinik alt grupları, 141'inde PV, 6'sında PVeg, 7'sinde PF, 4'ünde PE, 2'sinde IgA pemfigusu, 1'inde PNP idi. PV ve PVeg hastalarında azatioprin daha sık adjuvan tedavide kullanılmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:3,331, p=0,343).

Azatioprin hastaların %78,8'inde (n=130) 'steroid sparing ilk adjuvan' olarak, %13,9'unda (n=23) lezyonların tedaviye dirençli olması, %3,6'sında (n=6) aktivasyon görülmesi, %3'ünde (n=5) mikofenolik asit temin edememe sebebiyle, 1 hastada (%0,6) ise sistemik kortikosteroidini düzensiz kullandığı için başlanmıştı.

Azatioprin kullanılan 161 hastanın 92'sinde (%57,1) tedavi seyrinde en az bir yan etki görülmüş ve 19'unda (%11,8) bu nedenle azatioprin tedavisi sonlandırılmıştı. Bu yan etkiler hastaların 39'unda bakteriyel infeksiyon (5 hastada alt solunum yolu infeksiyonu), 25'inde karaciğer enzim yüksekliği, 20'sinde viral infeksiyon, 17'sinde fungal infeksiyon, 11'inde gastrointestinal yakınmalar, 8'inde lenfopeni, 3'ünde lökopeni, 3'ünde bulantı ve kusma, 2'sinde pansitopeni, 1'inde trombositopeni, 1'inde baş ağrısı, 1'inde menenjit ve 1'inde akciğer tüberkülozu olarak sıralanabilir. Yan etki nedeniyle ilacın kesildiği 19 hastada azatioprin kullanma süresi ortalama $7,9 \pm 15,6$ (aralık:0,2-69 ay) ve ortanca 2 aydı. Yan etki sebebiyle tedavi sonlandırılan hastaların %47,3'ünde (n=9) karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştı.

Son vizitlerinde hastaların (n=232) %26,3'ü (n=61) halen azatioprin kullanıyorlardı.

4.4.4. Mikofenolik asit

İki yüz otuz iki hastanın 34'ünde (%14,7) tedavinin herhangi bir döneminde mikofenolik asit kullanılmıştı. Mikofenolik asit başlama zamanı ortalama $36,7 \pm 52,7$ (aralık: 0-176 ay) ve ortanca 8. aydı. 31 hastada mikofenolat mofetil, 2 hastada mikofenolat sodyum, 1 hastada da her ikisi ayrı zamanlarda kullanılmıştı. Mikofenolat mofetil hastaların 18'inde 2 gr/gün, 9'unda 1,5 gr/gün, 3'ünde 3 gr/gün ve 2'sinde 1gr/gün; mikofenolat sodyum hastaların 3'ünde 1440 mg/gün ve 1'inde 720 mg/gün dozunda başlanmıştı. Mikofenolik asit kullanma süresi ortalama $34,6 \pm 27,8$ (aralık:0,7-106 ay) ve ortanca 31 aydı.

Mikofenolik asit kullanılan hastaların klinik alt grupları, 27'sinde PV, 1'inde PVeg, 2'sinde PF, 1'inde PE, 1'inde IgA pemfigusu, 2'sinde PNP idi.

Mikofenolik asit hastaların (n=34) %35,3'ünde (n=12) 'steroid sparing ilk adjuvan' olarak, %20,6'sında (n=7) aktivasyon görülmesi, %20,6'sında (n=7) azatioprine yanıt alınamaması, %17,6'sında (n=6) azatioprin ile yan etki görülmesi, %5,9'unda (n=2) lezyonların tedaviye dirençli olması sebebiyle başlanmıştı.

Otuz dört hastanın 11'inde (%32,3) mikofenolik asit ile tedavi seyrinde en az bir yan etki görülmüş, sadece karaciğer enzim yüksekliği ve dislipidemi görülen bir hastada 21. günde tedavi sonlandırılmıştı. Yan etkiler hastaların 7'sinde bakteriyel infeksiyon, 7'sinde dislipidemi, 6'sında karaciğer enzim yüksekliği, 5'inde fungal infeksiyon, 4'ünde viral infeksiyon, 4'ünde gastrointestinal yakınmalar, 3'ünde psöşik

yan etkiler, 1'inde trombositopeni, 1'inde elektrolit bozukluğu, 1'inde konvülsiyon, 1'inde kas krampı idi. Yan etkilerin çoğu hafif ve orta şiddette olup en ciddi yan etki, 51 yaşında PV'li 12 mg/gün metilprednizolon ve 2 gr/gün mikofenolat mofetil alan bir erkek hastada görülen, etkeni listeria monositogenez olan menenjitti. Bu hastada mikofenolat mofetil tedavisine 15 gün ara verilmişti.

Son vizitlerinde hastaların (n=232) %3'ü (n=7) halen mikofenolik asit kullanıyorlardı.

4.4.5. Dapson

Hastaların (n=232) 23'ünde tedavinin herhangi bir döneminde dapson kullanılmıştı. Dapson başlama zamanı ortalama 12,8±16,1 (aralık:0-49.ay), ortanca 4. aydı. Hastaların 22'sinde 50 mg/gün ve 1'inde 25 mg/gün dozunda başlanmıştı. Dapson kullanma süresi ortalama 16,6 ± 25,8 (aralık:1-108 ay), ortanca 6 aydı.

Dapson kullanılan hastaların klinik alt grupları 19'unda PV, 1'inde PVeg, 2'sinde PE, 1'inde IgA pemfigusu idi.

Dapson hastaların 9'unda 'steroid sparing ilk adjuvan' olarak, 11'inde lezyonların tedaviye dirençli olması, 3'ünde aktivasyon görülmesi sebebiyle tedavide başlanmıştı.

Dapson kullanan hastaların 5'inde (%21,7) yan etki görülmüş ve 2'sinde (eklem ağrısı, bulantı-kusma) tedavi sonlandırılmıştı. Yan etkiler 2 hastada methemoglobinemi, 1 hastada karaciğer enzim yüksekliği, 1 hastada eklem ağrısı, 1 hastada bulantı ve kusma idi.

Son vizitlerinde hastaların (n=232) %1,7'si (n=4) dapson kullanıyorlardı.

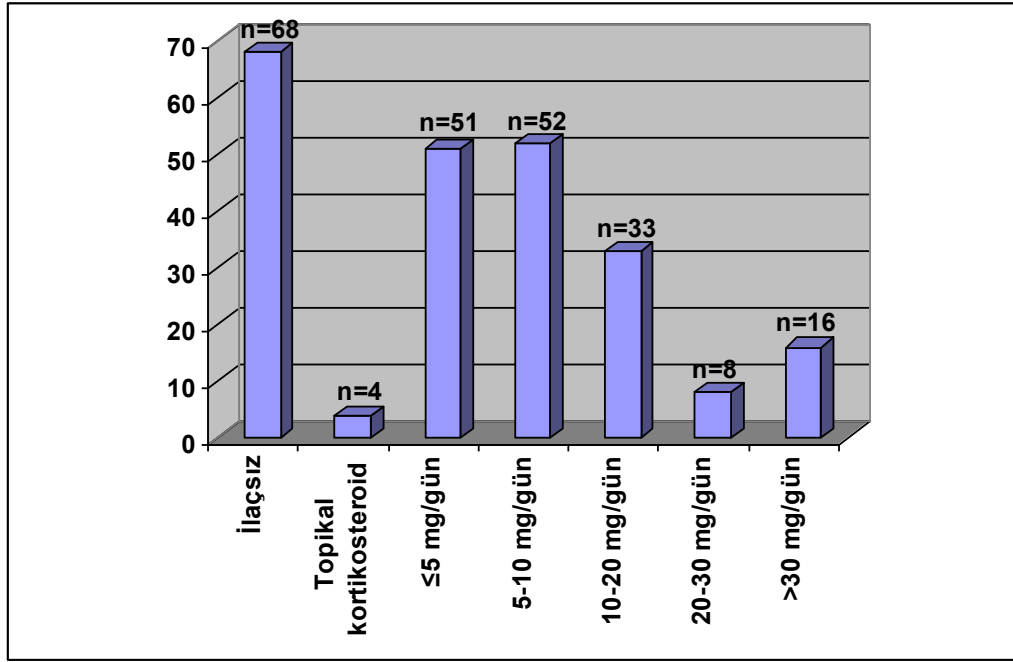
4.4.6. Diğer tedaviler

İki PV hastasında tetrasiklin, 1 PV hastasında siklosporin, 1 PV ve 1 PE hastasında siklofosfamid kullanılmıştı. Hastaların 3'ünde İVİG (1PV, 2PNP) kullanılmış, 5'inde plazmaferez (4PV, 1PNP) ve 1'inde immunadsorpsiyon (1PNP) yöntemleri tedavide uygulanmıştı. Bu tedaviler sırasında plazmaferez uygulanan bir hastada total protein ve albuminde azalma dışında belirgin bir yan etki görülmemişti.

4.4.7. Son ziyarette tedavi durumu

Takibi yapılan hastaların son ziyaretlerinde (ölen hastaların son ziyaretlerinde aldıkları tedavilerle birlikte) almakta oldukları tedavi incelendi. Son ziyaretlerinde hastaların %29,3'ü (n=68) kortikosteroid tedavisi almıyorlardı. Hastaların %22'si (n=51) 5 mg/gün ve daha az, %22,4'ü (n=52) 5-10 mg/gün, %14,2'si (n=33) 10-20 mg/gün, %3,4'ü (n=8) 20-30 mg/gün, %6,9'u (n=16) 30 mg/gün'den fazla sistemik kortikosteroid (metilprednizolon) kullanırken, %1,7'si (n=4) sadece topikal kortikosteroid kullanıyorlardı (Şekil 8).

Şekil 8. Pemfiguslu hastalarda son ziyarette kortikosteroid tedavi

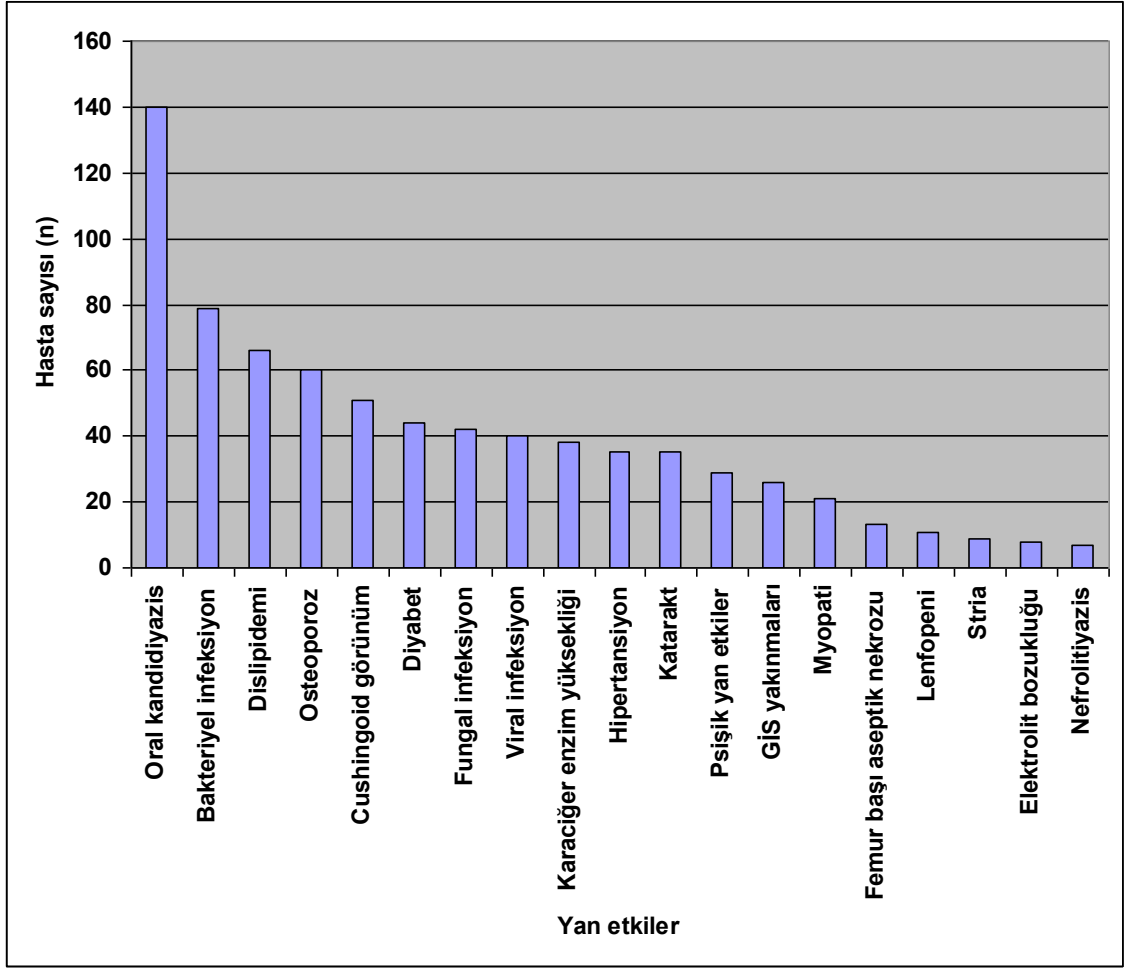


Son ziyaretlerinde hastaların %69'u (n=160) hiç bir adjuvan tedavi almıyorlardı. Hastaların %8,6'sı (n=20) 50 mg/gün, %14,7'si (n=34) 100 mg/gün, %3'ü (n=7) 150 mg/gün azatioprin; %0,4'ü (n=1) 1 gr/gün, %0,4'ü (n=1) 1,5 gr/gün, %1,7'si (n=4) 2 gr/gün, %0,4'ü (n=1) 3 gr/gün mikofenolat mofetil; %0,9'u (n=2) 25 mg/gün, %0,9'u (n=2) 50 mg/gün dapson kullanıyorlardı.

4.5. TEDAVİ SEYRİNDE GÖRÜLEN YAN ETKİLER

Çalışmamızda 232 hastanın 215'inde (%92,7) tedavi seyrinde en az bir yan etki görülmüştü. Tedavi seyrinde görülen yan etkiler sıklık sırasına göre hastaların %60,3'ünde (n=140) oral kandidiyazis, %34'ünde (n=79) bakteriyel infeksiyon (%8,2 alt solunum yolu infeksiyonu), %28,4'ünde (n=66) dislipidemi, %25,9'unda (n=60) osteoporoz, %22'sinde (n=51) cushingoid görünüm, %19'unda (n=44) steroide bağlı gelişen diyabet, %18,1'inde (n=42) fungal infeksiyon (oral kandidiyazis dışındakiler), %17,2'sinde (n=40) viral infeksiyon, %16,4'ünde (n=38) karaciğer enzim yüksekliği, %15,1'inde (n=35) hipertansiyon, %15,1'inde (n=35) katarakt, %12,5'inde (n=29) psişik yan etkiler, %11,2'inde (n=26) gastrointestinal şikayetler, %9,1'inde (n=21) myopati, %5,6'sında (n=13) femur başı aseptik nekrozu, %4,7'sinde (n=11) lenfopeni, %3,9'unda (n=9) stria, %3,8'inde (n=8) elektrolit bozukluğu, %3'de (n=7) nefrolitiazis olarak saptandı. Hastaların 79'unda en az bir bakteriyel infeksiyon görülmüştü. Bakteriyel infeksiyonların çoğu hafif şiddette olup (üst solunum yolu, idrar yolu infeksiyonları, lenfanjit, fronküloz, folikülit vs) en önemlileri arasında hastaların 2'sinde menenjit, 1'inde akciğer tüberkülozu, 19'unda alt solunum yolu infeksiyonu sayılabilir. Yan etkilerin dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir (hasta sayısı 5'den fazla olan yan etkiler alınmıştır).

Şekil 9. Pemfigusta tedavi seyrinde görülen yan etkilerin dağılımı



4.6. BAŞLANGIÇ REMİSYONU

Tedavi başladıktan sonra en az iki aydır lezyonsuz ve minimal tedavi alan hastalar (≤ 10 mg/gün metilprednizolon) **tam remisyonda**, en az iki aydır kendiliğinden veya topikal kortikosteroid tedavi ile bir hafta içinde gerileyen lezyonları bulunan ve yine minimal tedavi alan hastalar **kısmi remisyonda** kabul edilmişler, tedavi başladıktan sonra görülen ilk remisyona, **başlangıç remisyonu** olarak adlandırılmıştı. İki yüz otuz iki hastanın 190'ında (%81,9) tedavi başladıktan sonra remisyona görüldü (Tablo 20).

Tablo 20. Pemfiguslu hastalarda başlangıç remisyonu

Başlangıç remisyonu	Hasta (n)	Yüzde (%)
Var	190	81,9
Yok	42	18,1
Toplam	232	100

Kadınların 114'ünde (%83,8) ve erkeklerin 76'sında (%79,2) başlangıç remisyonu görüldü. Başlangıç remisyonu cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadınlarda başlangıç remisyonu daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:0,823, p=0,364).

Tanı yaşı ortalaması başlangıç remisyonu görülen hastalarda $42,9 \pm 14,1$ (aralık: 8-75), ortanca 42,5 yıl, başlangıç remisyonu görülmeyen hastalarda $45,2 \pm 15,8$ (aralık: 17-73), ortanca 46,5 yıldır. Başlangıç remisyonu ile tanı yaşı ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (T test, p=0,351).

Hastalık süresi ortalaması başlangıç remisyonu görülen hastalarda $7,1 \pm 8,1$ (aralık: 0,23-60), ortanca 5 ay, başlangıç remisyonu görülmeyen hastalarda $7,7 \pm 8,7$ (aralık: 1-48), medyanı 4,5 aydır. Başlangıç remisyonu ile hastalık süresi ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (MWU, p=0,784).

Hastalık şiddetine göre başlangıç remisyonu görülme sıklığı değerlendirildi. Hastalık şiddeti hafif olan hastaların %100'ünde, orta olan hastaların %79,9'unda, şiddetli olan hastaların %80'inde başlangıç remisyonu görüldü. Hastalık şiddetine göre başlangıç remisyonu görülmesinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare: 5,644, p=0,059) (Tablo 21). Hastalık şiddeti orta ve şiddetli olan hasta grupları birleştirilerek hafif olanlarla karşılaştırıldığında ise **hastalık şiddeti hafif olan hastalarda başlangıç remisyonunun daha fazla görüldüğü saptandı (Fisher'in kesin testi, p=0,010).**

Tablo 21. Pemfiguslu hastalarda hastalık şiddetine göre başlangıç remisyonu dağılımı

Hastalık şiddeti	Başlangıç remisyonu		Toplam
	Var	Yok	
Hafif	23 (%100)	0 (%0)	23 (%100)
Orta	123 (%79,9)	31 (%20,1)	154 (%100)
Şiddetli	44 (%80)	11 (%20)	55 (%100)
Toplam	190 (%81,9)	42 (%18,1)	232 (%100)

Kikare:5,644, p=0,059

Başlangıç kortikosteroid dozu ortalaması (mg/gün), başlangıç remisyonu görülen hastalarda 86,4±30, başlangıç remisyonu görülmeyen hastalarda 97,7±26,6 idi. Başlangıç kortikosteroid dozu ile başlangıç remisyonu arasındaki ilişki incelendiğinde başlangıç remisyonu görülen hastalarda tedaviye daha düşük doz ile tedaviye başlanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (MWU, p=0,055).

Sadece deri tutulumu olan hastaların %71,8'inde, deri ve mukoza tutulumu olan hastaların %82,2'sinde, sadece mukoza tutulumu olan hastaların %89,4'ünde başlangıç remisyonu görüldü. Pemfigusun klinik tipine göre başlangıç remisyonu görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (kikare:4,459, p=0,108) (Tablo 22). **Sadece deri ile sadece mukoza tutulumu olan hastalar karşılaştırıldığında ise mukoza tutulumu olan hastalarda başlangıç remisyonunun daha fazla görüldüğü saptandı (kikare:4,343, p=0,037).**

Tablo 22. Pemfigusun klinik tipine göre başlangıç remisyonu dağılımı

Klinik tutulum yeri	Başlangıç remisyonu		Toplam
	Var	Yok	
Sadece deri	28 (%71,8)	11 (%28,2)	39 (%100)
Deri ve mukoza	120 (%82,2)	26 (%17,8)	146 (%100)
Sadece mukoza	42 (%89,4)	5 (%10,6)	47 (%100)
Toplam	190 (%81,9)	42 (%18,1)	232 (%100)

Kikare:4,459, p=0,108

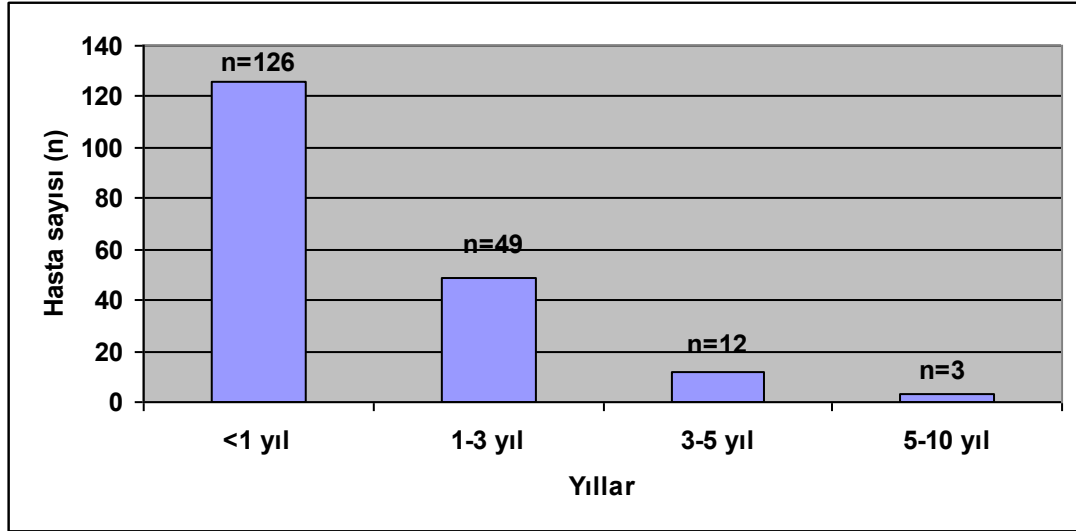
Başlangıç tedavisi sadece KS olan hastaların %83,5'inde (n=71), KS ve İS olan hastaların %81,2'sinde (n=112), KS ve dapson olan hastaların %77,8'inde başlangıç remisyonu görüldü. Başlangıç tedavisi ile başlangıç remisyonu görülmesi ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:0,306, p=0,858). Başlangıç tedavisi sadece KS ile KS ve İS hasta gruplarında başlangıç remisyonu yine istatistiksel olarak benzer oranlarda görüldü (kikare:0,201, p=0,654).

4.6.1. Başlangıç remisyonuna kadar geçen süre

Başlangıç remisyonu görülen (n=190) hastaların başlangıç remisyonuna girme süreleri ortalama $13,9 \pm 14,2$ (aralık:3-114 ay) ve ortanca 9 aydı.

Tedaviye başlandıktan sonra, hastaların 42'sinde (%22,1) 6 ay ve daha önce, 148'inde (%77,9) 6 aydan sonra başlangıç remisyonu görüldü. Yıl olarak başlangıç remisyonu hastaların 126'sında (%66,3) 1 yılın altında, 49'unda (%25,8) 1-3 yıl, 12'sinde (%6,3) 3-5 yıl ve 3'ünde (%1,6) 5-10 yıl arasında görüldü (Şekil 10).

Şekil 10. Pemfiguslu hastalarda başlangıç remisyonuna kadar geçen süre dağılımı



Pemfigusun alt gruplarında başlangıç remisyonuna kadar geçen süre değerlendirildi. Başlangıç remisyonuna kadar geçen süre ortalaması (ay) PV hastalarında $14,3 \pm 14,7$ (aralık:3-114, ortanca:7), PVeg hastalarında $10,2 \pm 5,3$ (aralık:6-20, ortanca:9), PF hastalarında $15,8 \pm 14,1$ (aralık:4-44, ortanca:10,5), PE hastalarında ise $6,5 \pm 1,4$ (aralık:5-8, ortanca:6,5) ay idi. IgA pemfiguslu hastalar 5 ve 8, PNP'lu 1 hasta ise 7 ayda başlangıç remisyonuna girdiler. İlk dört pemfigus alt grubunda başlangıç remisyonuna kadar geçen sürede istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (KW, $p=0,121$). PE ile diğer pemfigus alt grupları arasında başlangıç remisyonuna kadar geçen süre değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. **PE hastalarında başlangıç remisyonuna kadar geçen süre daha kısa idi (MWU, $p=0,018$).**

Pemfigusun klinik tiplerinde başlangıç remisyonuna kadar geçen süre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (KW, p=0,013) (Tablo 23). Deri ve mukoza ve sadece mukoza tutulumu olan hasta grupları birleştirilerek sadece deri tutulumu olan hastalar ile karşılaştırıldığında, **sadece deri tutulumu olan hastalarda başlangıç remisyonuna kadar geçen sürenin daha kısa olduğu görüldü (MWU, p=0,003).**

Tablo 23. Pemfigusun klinik tipine göre başlangıç remisyonuna kadar geçen süre

Klinik tutulum	Başlangıç remisyonuna kadar geçen süre (n=190)		
	Aralık	Ortalama	Ortanca
Sadece deri (n=28)	4-44	9,5±7,9	7
Deri ve mukoza (n=120)	3-114	15,9±16,9	10
Sadece mukoza (n=42)	4-25	11,3±5	9,5

KW, p=0,013

Başlangıç kortikosteroid dozu ile ilişkili olarak başlangıç remisyonuna kadar geçen süre değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (KW, p=0,003) (Tablo 24). Başlangıç kortikosteroid dozu 80 mg/gün'ün altı ve 80-119 mg grupları birleştirilerek 120 mg/gün ve üstünde olan grup ile karşılaştırıldığında, **120 mg/gün ve üstünde olan grupta başlangıç remisyonuna kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görüldü (MWU, p=0,001).**

Tablo 24. Pemfiguslu hastalarda başlangıç kortikosteroid dozuna göre başlangıç remisyonuna kadar geçen süre

BKD	Başlangıç remisyonuna kadar geçen süre (n=190)		
	Aralık	Ortalama	Medyan
<80 mg (n=57)	4-55	13,4±12,4	8
80-119 mg (n=85)	3-76	11,3±9,40	9
≥120 mg (n=48)	6-114	19,2±20,5	11,5

KW, p=0,003

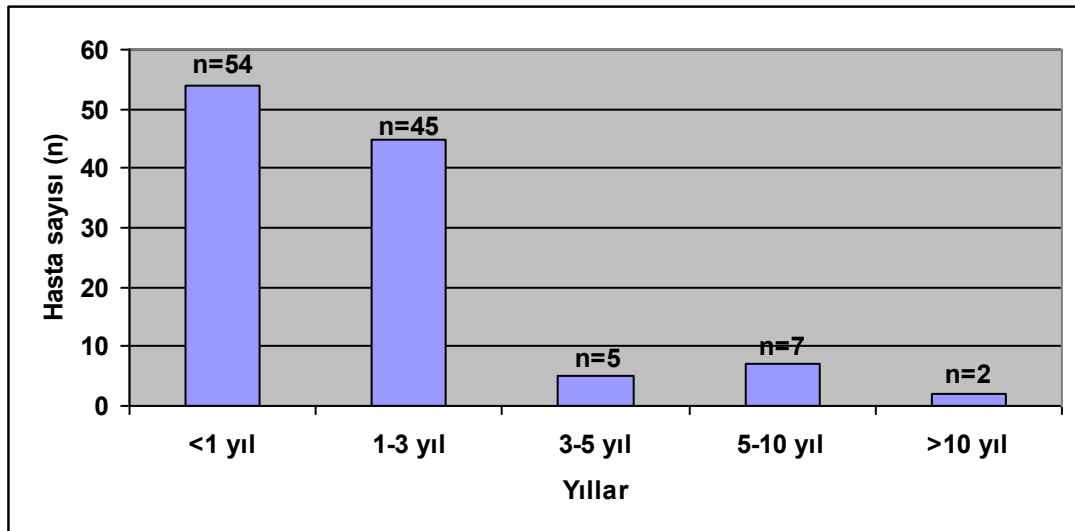
Başlangıç remisyonuna kadar geçen süre ile cinsiyet (MWU, p=0,787), tanı yaşı (MWU, p=0,274), hastalık süresi (MWU, p=0,989), hastalık şiddeti (KW test, p=0,442), başlangıç tedavisi (KW test, p=0,433) ilişkileri ayrı ayrı değerlendirildiğinde hiçbiri ile başlangıç remisyonuna kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

4.6.2. Başlangıç remisyonunda kalma süresi

Başlangıç remisyonundan aktivasyona kadar geçen süre olan başlangıç remisyonunda kalma süresi aktivasyon görülen hastalarda değerlendirildi. Başlangıç remisyonundan sonra hastaların (n=190) %40,5’de (n=77) hiç aktivasyon görülmezken, %59,5’de (n=113) en az bir aktivasyon görüldü. Aktivasyon görülen 113 hastada başlangıç remisyonunda kalma süresi ortalaması 19,6±24,1 (aralık:1-146 ay) ve ortanca 13 aydı.

Hastaların 54’ünde (%47,8) ilk 1 yıl içinde, 45’inde (%39,8) 1-3 yıl, 5’inde (%4,4) 3-5 yıl, 7’sinde (%6,2) 5-10 yıl arasında ve 2’sinde (%1,8) 10 yıldan sonra aktivasyon görüldü (Şekil 11).

Şekil 11. Pemfiguslu hastalarda başlangıç remisyonunda kalma süresi dağılımı



Pemfigusun alt gruplarında başlangıç remisyonunda kalma süresi ortalamaları Tablo 25’de gösterilmiştir. Başlangıç remisyonunda kalma süresinin PV hastalarında daha kısa, PVeg, PE ve PF hastalarında daha uzun olduğu görüldü. Ancak hasta sayıları yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 25. Pemfigus alt gruplarında başlangıç remisyonunda kalma süresi

Klinik alt grup	Başlangıç remisyonunda kalma süresi (n=113)		
	Aralık	Ortalama	Ortanca
PV (n=98)	1-146	17,0±20,0	12
PVeg (n=4)	1-95	47,0±45,1	46
PF (n=4)	5-130	48,5±56,2	29,5
PE (n=4)	4-63	35,0±26,5	36,5
IgA pemfigusu (n=2)	4-7	5,5±2,10	5,5
PNP (n=1)	7	-	-

Pemfigusun klinik tiplerinde başlangıç remisyonunda kalma süresi sadece deri tutulumu olan hastalarda 24,9±33,4 (aralık:1-130, ortanca:14) deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda 19,2±23,8 (aralık:1-146, ortanca:12) sadece mukoza tutulumu olan hastalarda 16,9±16,9 (aralık:1-63, ortanca:13) olarak saptandı. Başlangıç remisyonunda kalma süresi pemfigus hastalarının klinik tipine göre değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (KW test, p=0,927).

Başlangıç remisyonunda kalma süresi hastalık süresi 6 ay ve kısa olanlarda 14,7±17,7 (aralık:1-95), ortanca 10 ay, 6 aydan uzun olanlarda 24,4±28,7 (aralık:2-146), ortanca 16,5 ay olarak saptandı. Hastalık süresi ile başlangıç remisyonunda kalma süresi ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. **Hastalık süresi 6 ay ve kısa olan hastalarda başlangıç remisyonunda kalma süresi daha kısa idi (MWU, p=0,013).**

Başlangıç remisyonunda kalma süresi ile cinsiyet (MWU, p=0,735), tanı yaşı (MWU, P=0,581), hastalık şiddeti (KW, P=0,513), başlangıç kortikosteroid dozu (KW, p=0,531), başlangıç tedavisi (KW, p=0,545) ilişkileri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hiçbirisi ile başlangıç remisyonunda kalma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

4.7. AKTİVASYON

Başlangıç remisyonu görülen 190 hastanın 113'ünde (%59,5) en az bir aktivasyon görüldü (Tablo 26).

Tablo 26. Başlangıç remisyonu görülen pemfiguslu hastalarda aktivasyon varlığı

Aktivasyon	Hasta (n)	Yüzde (%)
Var	113	59,5
Yok	77	40,5
Toplam	190	100

Aktivasyon ile ilgili değerlendirmeler başlangıç tam remisyonu görülen (n=190) hastalarda yapıldı.

Aktivasyon görülen ve görülmeyen hastalarda başlangıç remisyonuna girme süreleri benzer bulundu (MWU, p=0,984).

Hastaların 55'inde (%48,7) 1, 35'inde (%31) 2, 18'inde (%15,9) 3, 2'sinde (%1,8) 4 ve 3'de (%2,7) 5 aktivasyon görüldü.

Kadınların 66'sında (%57,9) ve erkeklerin 47'sinde (%61,8) en az bir aktivasyon görüldü. Cinsiyete göre aktivasyon görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kikare: 0,295, p=0,587).

Aktivasyon görülen hastalarda (n=113) tanı yaşı ortalaması 41,7±13,9 (aralık:8-73), ortanca 41 yıl, aktivasyon görülmeyen hastalarda 44,7±14,4 (aralık:14-75), ortanca 43 yıl idi. Aktivasyon ile tanı yaşı ilişkisi değerlendirildiğinde, aktivasyon görülen ve görülmeyen hastalarda tanı yaşında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (T test, p=0,151).

Aktivasyon görülen hastalarda hastalık süresi ortalaması 7,2±8 (aralık:0,23-48), ortanca 4 ay, aktivasyon görülmeyen hastalarda 7±8,4 (aralık:0,7-60), ortanca 5 ay idi. Aktivasyon ile hastalık süresi ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (MWU, p=0,810).

PV hastalarının (n=165) %59,4'ünde (n=98), PVeg hastalarının (n=6) %66,7'sinde (n=4), PF hastalarının (n=10) %40'ında (n=4), PE hastalarının (n=6) %66,7'sinde (n=4),

IgA pemfigusu olan hastaların (n=2) 2'sinde, 1 PNP hastasında takipleri sürecinde en az bir aktivasyon görüldü. İlk dört alt grup ile aktivasyon ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:1,790, p=0,617).

Sadece deri tutulumu olan hastaların %57,1'inde (n=16), deri ve mukoza tutulumu olan hastaların %61,7'sinde (n=74), sadece mukoza tutulumu olan hastaların %54,8'inde (n=23) tedavi sürecinde en az bir aktivasyon görüldü. Pemfigusun klinik tipine göre aktivasyon görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kikare:0,689, p=0,708).

Hastalık şiddeti hafif olan hastaların %47,8'inde (n=11), orta olan hastaların %57,7'sinde (n=71), şiddetli olan hastaların %70,5'inde (n=31) aktivasyon görüldü. Hastalık şiddeti arttıkça aktivasyon görülen hasta sayısının arttığı görüldü. Ancak hastalık şiddetine göre aktivasyon görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kikare:3,652, p=0,161).

Başlangıç kortikosteroid ortalaması, aktivasyon görülen hastalarda 85,1±30,4 (aralık:16-160), ortanca 80 mg/gün, aktivasyon görülmeyen hastalarda 88,3 ±29,7 (aralık:16-140), ortanca 80 mg/gün idi. Başlangıç kortikosteroid dozuna göre aktivasyon görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (MWU, p=0,365).

Başlangıç tedavisi sadece KS olan hastaların (n=71) %56,3'ünde (n=40), KS ve İS olan hastaların (n=112) %59,8'inde (n=67) ve KS ve dapson olan hastaların (n=7) %85,7'sinde (n=6) aktivasyon görüldü. Başlangıç tedavisi sadece KS ile KS ve İS olan hasta gruplarında aktivasyon istatistiksel olarak benzer oranda görüldü (kikare:0,217, p=0,641).

Takiplere düzenli gelen hastaların %52,9'unda (n=72), takiplere düzensiz gelen hastaların ise %75,9'unda (n=41) aktivasyon görüldü. Takiplerin düzenli olup olmamasına göre aktivasyon görülmesi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. **Takipleri düzensiz olan hastalarda aktivasyon daha sık görüldü (kikare:8,472, p=0,004).**

Aktivasyon görülmesi ile hastanın ek hastalıkları (kikare:2,080, p=0,149) ve diyabet (kikare:1,342, p=0,247) varlığı ilişkileri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Malinitesi olan hastaların %80'inde (n=4), malinitesi bulunmayan hastaların %58,9'unda (n=109) aktivasyon görüldü.

Aktivasyon görülen 113 hastada aktivasyon nedenleri incelendiğinde, hastaların %28,7'de doz azaltılırken (tedavi sırasında kortikosteroid ya da immünsüpresif dozunun

azaltılması, immünsüpresif tedavisinin sonlandırılması sırasında olan aktivasyonlar), %18,8’de hastanın ilaçlarını düzensiz kullanması ya da bırakması, %18,3’de düzensiz takip, %14,9’da infeksiyon, %4,9’da major stres, %3’de emosyonel stres sebebiyle aktivasyon görüldü. Aktivasyon görülen hastaların %11,4’de ise herhangi bir sebep bulunamadı (Tablo 27).

Tablo 27. Pemfiguslu hastalarda aktivasyon sebepleri

Aktivasyon sebepleri	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Doz azaltılması	58	28,7
İlaçların düzensiz alınması/bırakılması	38	18,8
Düzensiz takip	37	18,3
İnfeksiyon	30	14,9
Major stres	10	4,9
Emosyonel stres	6	3
Sebebi bilinmeyen	23	11,4

4.8. TEDAVİYE YANIT

Son vizitlerinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için remisyon durumu yeniden gözden geçirildi. Çalışmamızda en az bir yıldır tam remisyonunda ve ilaçsız olarak takip edilen hastalar **şifa** olarak kabul edilmişlerdi. Lezyonsuz, 1 yıldan kısa süredir ilaçsız takip edilen hastalar ile 6 ay \leq süredir halen en fazla 10 mg/gün dozunda kortikosteroid ile tedavisi devam eden hastalar **tam remisyon**da; minimal tedavi alan, en az iki aydır kendiliğinden veya topikal kortikosteroid tedavi ile bir hafta içinde gerileyen lezyonları bulunan hastalar ile lezyonsuz, remisyon süresi $2 \leq$ ve < 6 ay olan hastalar **kısmi remisyon**da kabul edilmişlerdi. 2 yıldan kısa süredir takip edilen ve halen 10 mg/gün metilprednizolondan daha fazla sistemik kortikosteroid ihtiyacı olan hastalar **aktif hastalık** grubu; 2 yıldan uzun süre ile takip edilen ancak remisyon görülmeyen hastalar ise **yanıtsız** hasta grubu olarak tanımlanmışlardı.

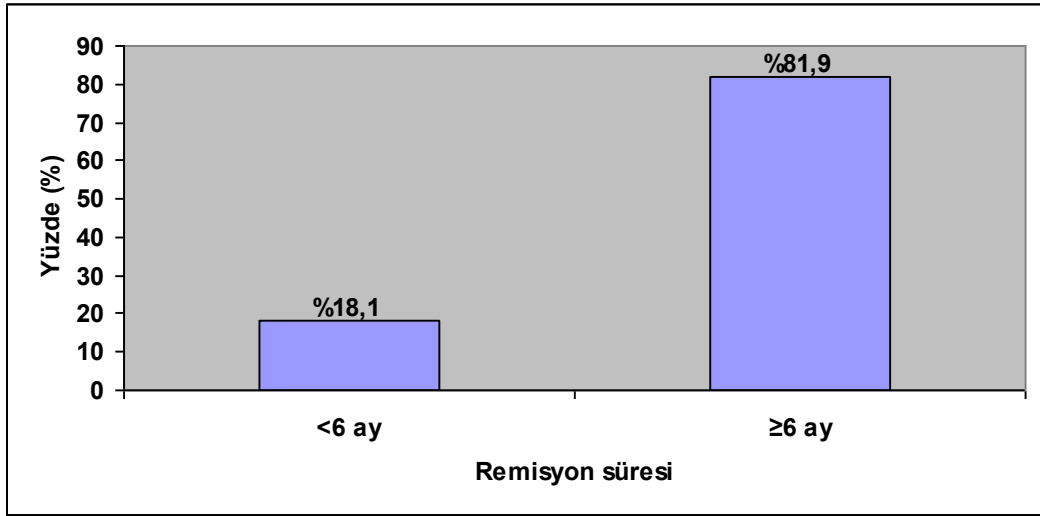
Takibi yapılan 232 hastanın 48'inde (%20,7) şifa, 66'sında (%28,4) tam remisyon, 46'sında (%19,8) kısmi remisyon görülürken, 38'inde (%16,4) aktif hastalık mevcuttu. Hastaların 34'ü (%14,7) ise yanıtsız hasta grubunu oluşturdular (Tablo 28).

Tablo 28. Son vizitlerinde pemfiguslu hastaların tedaviye yanıtları

	Hasta (n)	Yüzde (%)
Şifa	48	20,7
Tam remisyon	66	28,4
Kısmi remisyon	46	19,8
Aktif hastalık	38	16,4
Yanıtsız	34	14,7
Toplam	232	100

Son ziyarette remisyon süresi, şifa görülen hastalarda $96,8 \pm 56,9$ (aralık: 19-189 ay), ortalanca 88,5 ay, tam remisyon görülen hastalarda ortalama $31,3 \pm 35,6$ (aralık: 6-192 ay), ortalanca 19,5 ay; kısmi remisyon görülen hastalarda ortalama $18,1 \pm 28,9$ (aralık: 0-133 ay), ortalanca 4 aydır. Son ziyarette remisyon süresi hastaların 29'unda (%18,1) 6 aydan kısa, 131'inde (%81,9) 6 ay ve daha uzun süreli idi (Şekil 12).

Şekil 12. Son ziyaretlerinde pemfiguslu hastalarda remisyon süresi



4.8.1. Tedaviye yanıt - Cinsiyet

Kadınların %22,8'i (n=31), erkeklerin %17,7'si (n=17) şifa, kadınların %27,9'u (n=38), erkeklerin %29,2'si (n=28) tam remisyon; kadınların %14'ü (n=19), erkeklerin %15,6'sı (n=15) yanıtız hasta gruplarına dahildiler. Şifa ile tam remisyon grupları birleştirilerek yanıtız hastalar ile cinsiyet açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare: 0,234 p=0,628).

4.8.2. Tedaviye yanıt - Tanı yaşı

Hastaların tanı yaşı ortalaması şifa görülen hastalarda $43,2 \pm 11,9$ (aralık:20-66, ortalanca:40,5), tam remisyon grubunda $44,9 \pm 13,6$ (aralık:13-73, ortalanca:44,9), kısmi remisyon grubunda $39,2 \pm 15,2$ (aralık:8-75, ortalanca:40), aktif hastalık grubunda $44,8 \pm 15,9$ (aralık: 17-73, ortalanca:46), yanıtız grubunda $44,2 \pm 16,0$ (aralık:13-72,

ortanca:45,5) yıl idi. Şifa ve tam remisyon hasta grupları birleştirilerek yanıtız hasta grubu ile tanı yaşı yönünden değeriendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık görümedi (T test, p=0,987).

Takip edilen hastalar 40 yaş altı ve 40 yaş ve üstü olmak üzere 2 gruba ayrılarak tedaviye yanıt yönünden değeriendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:0,097, p=0,755).

4.8.3. Tedaviye yanıt - Hastalık süresi

Hastalık süresi ortalaması şifa grubunda 7,7±9,6, tam remisyon grubunda 6,9±9,0, kısmi remisyon grubunda 6,9±5,4, aktif hastalık grubunda 7,6±8,9 ve yanıtız hasta grubunda 7,1±6,9 ay olarak saptanmıştır. Tedaviye yanıt gruplarında hastalık süresi değeriendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (KW, p=0,857).

4.8.4. Tedaviye yanıt - Takip süresi

Takip süresi 1-5 yıl olan hastaların 14'ünde (%13,2) şifa, 40'ında (%37,7) tam remisyon görülrken 15'i (%14,2) tedaviye yanıtız, 6-10 yıl olanların 11'inde (%27,5) şifa, 11'inde (%27,5) tam remisyon görülrken, 10'u (%25) tedaviye yanıtız, 11-15 yıl olanların 8'inde (%25,8) şifa, 9'unda (%29) tam remisyon görülrken, 5'i (%16,1) tedaviye yanıtız, 15 yıl üzerinde olanların 15'inde (%55,6) şifa, 6'sında (%22,2) tam remisyon görülrken, 4'ü (%14,8) tedaviye yanıtız idiler. Şifa ve tam remisyon hasta grupları birleştirilerek yanıtız hasta grubu ile takip süresi yönünden değeriendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:1,986, p=0,575)

4.8.5. Tedaviye yanıt-Pemfigus alt grubu

Pemfigusun alt gruplarında tedaviye yanıt değerlendirildi (Tablo 29). PV dışındaki alt gruplar birleştirilerek PV ile, şifa ile tam remisyon görülmesi ve yanıtız olmaları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:0,038, p=0,845).

Tablo 29. Pemfigus alt gruplarında tedaviye yanıt gruplarının dağılımı

	Şifa	TR	KR	AH	Y	Toplam
PV	42 (%21,2)	55 (%27,8)	41 (20,7)	31 (15,7)	41 (%14,6)	198 (%100)
PVeg	1 (12,5)	2 (%25)	2 (%25)	2 (%25)	1 (12,5)	8 (%100)
PF	3 (%23,1)	4 (%30,8)	2 (%15,4)	2 (%15,4)	2 (%15,4)	13 (%100)
PE	2 (%25)	3 (%37,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	8 (%100)
Ig A p	0 (%0)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%50)	2 (%100)
PNP	0 (%0)	1 (%33,3)	0 (%0)	2 (%66,7)	0 (%0)	3 (%100)
Toplam	48 (%20,7)	66 (%28,4)	46 (%19,8)	38 (%16,4)	34 (%14,7)	232 (%100)

TR: Tam remisyon, KR: Kısmi remisyon, AH: Aktif hastalık, Y: Yanıtız

4.8.6. Tedaviye yanıt-Pemfigusun klinik tipi

Tablo 30’da pemfigusun klinik tipine göre tedaviye yanıt dağılımı görülmektedir. Pemfigusun klinik tipine göre tedaviye yanıt değerlendirildiğinde, sadece mukoza tutulumu olan hastalarda şifanın daha fazla görülüp yanıtız hastaların daha az olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare: 11,305, p=0,185) (Tablo 30). Şifa ile tam remisyon hasta grupları birleştirilerek yanıtız hastalar ile aralarında değerlendirme yapıldığında, sadece mukoza tutulumu olan hastalarda şifa ve tam remisyon daha fazla görülüp yanıtız hastaların daha az olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare: 9,228, p=0,161).

Tablo 30. Pemfigusun klinik tipine göre tedaviye yanıt gruplarının dağılımı

	Şifa	TR	KR	AH	Y	Toplam
Sadece deri	7 (%17,9)	11 (%28,2)	6 (%15,4)	9 (%23,1)	6 (%15,4)	39 (%100)
Deri ve mukoza	27 (%18,5)	43 (%29,5)	26 (%17,8)	25 (%17,1)	25 (17,1)	146 (%100)
Sadece mukoza	14 (%29,8)	12 (%25,5)	14 (%29,8)	4 (%8,5)	3 (%6,4)	47 (%100)
Toplam	48 (%20,7)	66 (%28,4)	46 (%19,8)	38 (%16,4)	34 (%14,7)	232 (%100)

TR: Tam remisyon, KR: Kısmi remisyon, AH: Aktif hastalık, Y: Yanıtız
Kikare: 11,305, p=0,185

Pemfigusun klinik tiplerinde remisyon süreleri incelendiğinde; remisyon süresi sadece deri tutulumu olan hastalarda $53,3\pm 53,5$ (aralık:0,5-184, ortanca:26,5), deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda $47\pm 52,9$ (aralık:0-192, ortanca:29) ve sadece mukoza tutulumu olan hastalarda $43,8\pm 53,6$ (aralık:0-183, ortanca:17) ay idi. Sadece mukoza tutulumu olan hastalarda remisyon süresi daha kısa olmasına rağmen diğer klinik tiplerle aralarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (MWU, p=0,226).

4.8.7. Tedaviye yanıt -Hastalık şiddeti

Tedaviye yanıt grupları hastalık şiddeti yönünden değerlendirildiğinde, hastalık şiddeti arttıkça remisyona giren hasta sayısının azalarak yanıtsız hasta sayısının artmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı (kikare:14,090, p=0,079) (Tablo 31). Şifa ile tam remisyon hasta grupları birleştirildi. Hastalık şiddeti hafif ile orta olan gruplar birleştirilerek hastalığı şiddetli olan grup ile şifa-tam remisyon görülmesi ve hastaların tedaviye yanıtsız olmaları yönünden değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. **Hastalığı şiddetli olan grupta şifa-tam remisyon daha az görülürken, tedaviye yanıtsız hastalar daha fazla idi (kikare:6,810, p=0,009).**

Tablo 31. Pemfiguslu hastalarda hastalık şiddetine göre tedaviye yanıt gruplarının dağılımı

	Şifa	TR	KR	AH	Y	Toplam
Hafif	7 (%30,4)	9 (%39,1)	5 (%21,7)	1 (%4,3)	1 (%4,3)	23 (%100)
Orta	35 (%22,7)	41 (%26,6)	31 (%20,1)	28 (%18,2)	19 (12,3)	154 (%100)
Şiddetli	6 (%10,9)	16 (%29,1)	10 (%18,2)	9 (%16,4)	14 (%25,5)	55 (%100)
Toplam	48 (%20,7)	66 (%28,4)	46 (%19,8)	38 (%16,4)	34 (%14,7)	232 (%100)

TR: Tam remisyon, KR: Kısmi remisyon, AH: Aktif hastalık, Y: Yanıtsız
Kikare: 14,090, p=0,079

4.8.8. Tedaviye yanıt - Başlangıç kortikosteroid dozu:

Tedaviye yanıt gruplarında başlangıç kortikosteroid dozları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (kikare: 7,517, p=0,482) (Tablo 32). Şifa-tam remisyon ve yanıtsız hasta gruplarında da anlamlılık yine saptanmadı (kikare:1,866, p=0,393).

Tablo 32. Pemfiguslu hastalarda başlangıç kortikosteroid doz aralıklarına göre tedaviye yanıt gruplarının dağılımı

	Şifa	TR	KR	AH	Y	Toplam
<80 mg	16 (%25,8)	18 (%29)	12 (%19,4)	5 (%8,1)	11 (%17,7)	62 (%100)
80-119 mg	22 (%20)	32 (%29,1)	21 (%19,1)	23 (%20,9)	12 (10,9)	110 (%100)
≥120 mg	10 (%16,7)	16 (%26,7)	13 (%21,7)	10 (%16,7)	11 (%18,3)	60 (%100)
Toplam	48 (%20,7)	66 (%28,4)	46 (%19,8)	38 (%16,4)	34 (%14,7)	232 (%100)

TR: Tam remisyon, KR: Kısmi remisyon, AH: Aktif hastalık, Y: Yanıtsız
Kikare: 7,517, p=0,482

4.8.9. Tedaviye yanıt -Tedavi

Başlangıç tedavisi sadece KS, KS ve İS, KS ve dapson olarak 3 gruba ayrıldı. Başlangıç tedavisi KS ve dapson olan 9 hasta sayıları az olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Tedaviye yanıt gruplarında başlangıç tedavisi değerlendirildiğinde, sadece KS ile tedaviye başlanılan grupta remisyonun daha fazla görülüp yanıtsız hastaların daha az olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare: 7,337, p=0,119) (Tablo 33). Şifa-tam remisyon ve yanıtsız hasta gruplarında başlangıç tedavisi incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. **Sadece KS ile tedaviye başlanılan grupta şifa-tam remisyonun daha fazla görülüp, yanıtsız hastaların ise daha az olduğu saptandı (kikare:4,218, p=0,040).**

Tablo 33. Pemfiguslu hastalarda başlangıç tedavisine göre tedaviye yanıt gruplarının dağılımı

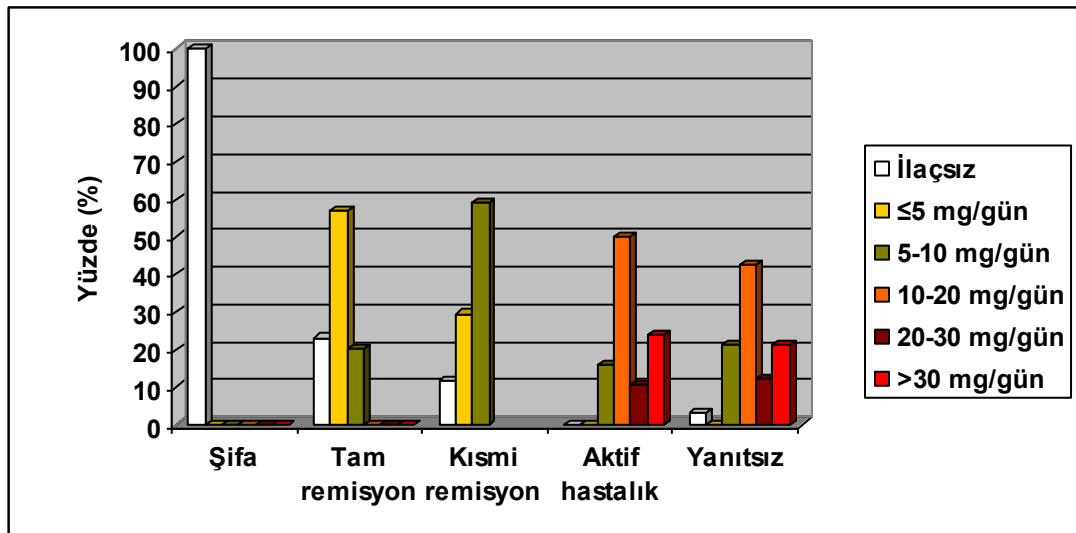
	Şifa	TR	KR	AH	Y	Toplam
Sadece KS	25 (%29,4)	13 (%27,1)	17 (%20)	13 (%15,3)	7 (%8,2)	85 (%100)
KS ve İS	23 (%16,7)	41 (%29,7)	27 (%19,6)	23 (%16,7)	24 (17,4)	138 (%100)
Toplam	48 (%21,5)	64 (%28,7)	44 (%19,7)	36 (%16,1)	31 (%13,9)	223 (%100)

TR: Tam remisyon, KR: Kısmi remisyon, AH: Aktif hastalık, Y: Yanıtsız
Kikare: 7,337, p=0,119

Tedavi seyrinde hastaların kullandıkları ilaçlarda çeşitli nedenlerle değişiklik yapılmıştı. Tedavi seyrinde sadece KS ile KS ve İS kullanılan hastalarda tedaviye yanıt değerlendirildi. Sadece KS alan grupta %91,2 (n=31), KS ve İS alan grupta %79,6 (n=78) oranında şifa-tam remisyon görülürken, yanıtızlık oranı ise sadece KS alan grupta %8,8 (n=3), KS ve İS alan grupta %20,4 (n=20) idi. Sadece KS alan grupta remisyonun daha fazla görülmesine rağmen, sadece KS ile KS ve İS tedavi kullanılan hastalar, şifa-tam remisyon görülmesi ve tedaviye yanıtız olmaları yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Fisher'in kesin testi, p=0,189).

Tedaviye yanıt gruplarında hastaların son vizitlerinde aldıkları tedaviyi incelediğimizde, şifa grubundaki hastaların tamamında, tam remisyon grubunda hastaların %23'1'inde, kısmi remisyon grubunda hastaların 11,4'ünde sistemik kortikosteroid tedavisi sonlandırılmıştı. Yanıtız hasta grubunda olan 1 hastanın ise tedavisi sadece 150 mg/gün azatioprin ile devam etmekteydi. Tam remisyon grubunda 1, kısmi remisyon grubunda 2 hasta sadece topikal kortikosteroid kullanıyordu. Şekil 13'de tedaviye yanıt gruplarında hastaların son vizitlerinde aldıkları sistemik kortikosteroidlere göre dağılım gösterilmiştir.

Şekil 13. Pemfiguslu hastalarda tedaviye yanıt gruplarında hastaların son vizitlerinde aldıkları sistemik kortikosteroid dozuna göre dağılım



4.8.10. Tedaviye yanıt - Başlangıç remisyonu

Başlangıç remisyonu şifa, tam remisyon ve kısmi remisyon hasta gruplarının tamamında görülürken, aktif hastalık grubunda (n=38) 2 hastada (%5,3), yanıtız hasta grubunda (n=34) 28 hastada (%82,4) görüldü.

Tedaviye yanıt gruplarında başlangıç remisyonuna kadar geçen süre değerlendirildi. Başlangıç remisyonuna kadar geçen süre ortalaması şifa hasta grubunda $10,3\pm 6$, tam remisyon hasta grubunda $14,9\pm 13,9$, kısmi remisyon hasta grubunda $11,9\pm 7,7$, yanıtız hasta grubunda $21,6\pm 26,1$ ay idi. Aktif hastalık grubunda ise 5 ve 6 ay idi. Aktif hastalık grubunda başlangıç remisyonu görülen hasta sayısı az olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Yanıtız hasta grubunda başlangıç remisyonuna kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görüldü. Ancak şifa, tam remisyon, kısmi remisyon ve yanıtız hasta gruplarında başlangıç remisyonuna kadar geçen sürede istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (KW, $p=0,553$).

4.8.11. Tedaviye yanıt - Diğer

Şifa ile tam remisyon grupları birleştirildi. Şifa-tam remisyon ve yanıtız hasta gruplarında hastanın takiplere düzensiz gelmesi, ek hastalıklar ve diyabet ilişkileri incelendi. Şifa-tam remisyon grubundaki hastaların %25,4'ü (n=29), yanıtız hastaların %41,2'si (n=14) takiplerine düzensiz geliyorlardı. Yanıtız hasta grubunda takiplerine düzensiz gelen hasta oranı daha çok olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı (kikare:3,147, $p=0,076$). Ek hastalık şifa-tam remisyon grubundaki hastaların %30,7'sinde (n=35), yanıtız hasta grubunda hastaların %44,1'inde (n=15) görüldü. Şifa-tam remisyon ve yanıtız hasta grupları ek hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında yanıtız hasta grubunda ek hastalık daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanamadı (kikare:2,107, $p=0,147$). Diyabet şifa-tam remisyon grubunda hastaların %25,4'ünde (n=29), yanıtız hasta grubunda hastaların %26,5'inde (n=9) saptandı. Diyabet, şifa-tam remisyon ve yanıtız hasta gruplarında benzer sıklıkta görüldü (kikare:0,015, $p=0,904$).

Malinite şifa grubunda hastalarda saptanmazken, tam remisyon grubunda hastaların 3'ünde, aktif hastalık grubunda hastaların 4'ünde, yanıtız hasta grubunda hastaların 1'inde görüldü. Aktif hastalık grubunda maliniteler daha fazla idi. Hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

4.9. ŞİFA

Bir yıldır remisyonunda bulunan ve altı ayda bir, en az 3 kez yapılan İİF test sonucu negatif saptanan, plazma kortizol düzeyi normal bulunan hastalarda tedavi sonlandırılmıştı. Çalışmamızda en az bir yıldır tam remisyonunda ve ilaçsız olarak takip edilen hastalar **şifa** olarak kabul edilmişlerdi.

Takip edilen hastaların (n=232) %20,7'sinde (n=48) şifa görüldü. İki yıldan daha uzun süre ile takip edilen hastaların ise %28,2'sinde şifa görüldü.

Şifa görülen 48 hastanın 31'i (%64,6) kadın, 17'si (%35,4) erkek idi.

Şifa görülen hastalar en az 1 yıldır tam remisyonunda ve ilaç almayan hastalardan oluştuğu için takip süresi 2 yıl ve daha kısa olan hastalar (n=62) istatistiksel değerlendirmelere alınmadı.

Şifa grubundaki hastalarda tanı yaşı ortalaması 43,2±11,9 (aralık: 20-66) ve ortanca 40,5 yıl olup, 20'si 40 yaş altında, 28'i 40 yaş ve üstü grubundaydı. Tanı yaşına göre şifa görülmesi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (T test, p=0,833).

Şifa grubundaki hastalarda hastalık süresi ortalaması 7,6±9,6 (aralık: 0,23-48) ve ortanca 4 ay olarak saptandı. Hastalık süresi hastaların 29'unda 6 ay ve kısa, 13'ünde 6 aydan uzun süreli idi. Hastalık süresine göre şifa görülmesi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (MWU, p=0,586).

Şifa görülen hastaların 14'ü (%29,2) 1-5 yıl, 11'i (%22,9) 6-10 yıl, 8'i (%16,7) 11-15 yıl ve 15'i (%31,3) 15 yılın üzerinde takip edilmişlerdi. Takip süresi şifa görülen hastalarda ortalama 133,4±73,4 (aralık: 29-264), ortanca 132,5 ay, şifa görülmeyen hastalarda ise ortalama 90,6±60,8 (aralık: 25-252), ortanca 71,5 ay olarak saptandı. Şifa görülmesi ile takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. **Şifa görülen hastalarda takip süresinin daha uzun olduğu görüldü (MWU, p<0,001).**

Hastalık şiddeti hafif olan hastaların %35'inde (n=7), orta olan hastaların %32,4'ünde (n=35), şiddetli olan hastaların %14,3'ünde (n=6) şifa oluştu. Hastalık şiddeti arttıkça şifa oranının azaldığı görüldü. Ancak hastalık şiddeti ile şifa ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanamadı (kikare:5,413, p=0,067). Hastalık şiddeti hafif ile orta olan hasta grupları birleştirilip şiddetli olanlarla şifa görülmesi yönünden değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. **Hastalığı şiddetli olan hastalarda şifa daha az görüldü (kikare:5,357, p=0,021).**

Şifa grubundaki hastaların klinik alt grupları dağılımı Tablo 34’de gösterilmiştir.

Tablo 34. Pemfigus alt gruplarında şifa

	ŞİFA		Toplam
	Var	Yok	
PV	42 (%29)	103 (%71)	145 (%100)
PVeg	1 (%16,7)	5 (%83,3)	6 (%100)
PF	3 (%33,3)	6 (%66,7)	9 (%100)
PE	2 (%28,6)	5 (%71,4)	7 (%100)
IgA pemfigusu	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)
PNP	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)
Toplam	48 (%28,2)	122 (%71,8)	170 (%100)

Pemfigusun klinik tiplerinde şifa görülmesi değerlendirildiğinde, sadece mukoza tutulumu olan hastalarda şifa görülen hasta sayısı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:3,130, p=0,209) (Tablo 35). Sadece deri ile deri ve mukoza tutulumu olan hastalar birleştirilerek sadece mukoza tutulumu olan hastalar ile şifa görülmesi yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık yine saptanamadı (kikare:3,011, p=0,083).

Tablo 35. Pemfigusun klinik tiplerinde şifa

	ŞİFA		Toplam
	Var	Yok	
Sadece deri	7 (%28)	18 (%72)	25 (%100)
Deri ve mukoza	27 (%24,5)	83 (%75,5)	110 (%100)
Sadece mukoza	14 (%40)	21 (%60)	35 (%100)
Toplam	48 (%28,2)	122 (%71,8)	170 (%100)

Kikare: 3,130, p=0,209

Şifa grubundaki hastalarda başlangıç kortikosteroid dozu ortalaması $83,2 \pm 28,6$ (aralık: 16-140) ve ortanca 80 mg/gün olup, 16'sında 80 mg'dan az, 22'sinde 80-119 mg ve 10'unda 120 mg'ın üzerindeydi. Şifa görülmesi başlangıç kortikosteroid dozuna göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (MWU, $p=0,444$).

Başlangıç tedavisi ile şifa ilişkisi incelendiğinde, başlangıç tedavisi sadece KS olan hastaların %39,7'sinde ($n=25$), KS ve İS olan hastaların %22,8'inde ($n=23$) şifa görülürken, KS ve dapson olan hastaların hiçbirinde görülmedi. Sadece KS ile KS ve İS grupları şifa görülmesi yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. **Başlangıç tedavisi sadece KS olan hasta grubunda şifa daha çok hastada görüldü (kikare:5,359, $p=0,021$) (Tablo 36).**

Tablo 36. Pemfiguslu hastalarda başlangıç tedavisi-şifa ilişkisi

	ŞİFA		Toplam
	Var	Yok	
Sadece KS	25 (%39,7)	38 (%60,3)	63 (%100)
KS ve İS	23 (%22,8)	78 (%77,2)	101 (%100)
Toplam	48 (%29,3)	116 (%70,7)	164 (%100)

Kikare:5,359, $p=0,021$

Tedavi seyrinde hastaların kullandıkları ilaçlarda çeşitli nedenlerle değişiklik yapılmıştı. Tedavi seyrinde sadece KS ile KS ve İS kullanılan hastalar şifa görülmesi yönünden değerlendirildi. Sadece KS alan hasta grubunda %29,6 ($n=16$), KS ve İS alan hasta grubunda %20,5 ($n=31$) şifa görülmüştü. Tedavi seyrinde sadece KS ile KS ve İS hasta gruplarında şifa görülmesinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:1,864, $p=0,172$).

Başlangıç remisyona kadar geçen süre şifa görülen hastalarda $10,3 \pm 6$ (aralık: 3-37), ortanca 9 ay, şifa görülmeyen hastalarda $16,5 \pm 17,1$ (aralık: 4-114), ortanca 10 ay olarak saptandı. Şifa görülen hastalarda başlangıç remisyona kadar geçen süre daha kısa idi. Ancak şifa ile başlangıç remisyona kadar geçen süre ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (MWU, $p=0,082$).

Başlangıç remisyonunda kalma süresi şifa görülen hastalarda $34,7\pm 40,6$ (aralık: 1-146), ortanca 19 ay, şifa görülmeyen hastalarda $16,7\pm 17,3$ (aralık: 1-95), ortanca 12 ay idi. Şifa görülen hastalarda başlangıç remisyonunda kalma süresi daha uzun olmasına rağmen; şifa ile başlangıç remisyonunda kalma süresi ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (MWU, $p=0,103$).

Şifa görülen hastaların %43,8'inde ($n=21$), şifa görülmeyen hastaların ise %74,1'inde ($n=86$) en az bir aktivasyon görüldü. Şifa ile aktivasyon ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. **Şifa görülen hastalarda aktivasyon daha az görüldü (kikare:13,826, $p<0,001$).**

Şifa görülen hastalarda malinite saptanmaz iken, şifa görülmeyen hastaların %3,3'ünde ($n=4$) malinite saptandı.

Şifa görülen ve görülmeyen hastalar, hastaların takiplere düzensiz gelmesi (kikare: 1,909, $p=0,167$), ek hastalıklar (kikare:1,015, $p=0,314$) ve diyabet (kikare:0,200, $p=0,655$) varlığı yönlerinden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

4.10. ÖLÜM

Ölen hastaları tespit etmek için takipsiz hastalarla yapılan telefon görüşmeleri sonucunda 180 hastaya ulaşılrken, 52'sine ulaşılamadı. Son vizit bilgileri ve telefon görüşmeleri sonucunda, hastalığın 17 hastada ölümle sonlandığı görüldü. Ulaşılabilen hastalar içinde ölüm oranı %9,4 olarak saptandı.

Ölen hastaların (n=17) 6'sı kadın, 11'i erkek olup, kadın:erkek oranı 1 : 1,83 olarak saptandı. Yaşayan ve ölen hastalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. **Ölümün erkeklerde daha sık görüldüğü saptandı (kikare:4,100, p=0,043).**

Ölüm yaşı ortalaması 56,6±16,6 (aralık: 19-77), ortanca 56 yıl olarak saptandı.

Ölen hastaların tanı yaşı ortalaması 52±14,7 (aralık: 17-75) ve ortanca 55 yıl olup 3'ü 40 yaş altında, 14'ü 40 yaş ve üstü grubundaydı. Yaşayan ve ölen hastalar tanı yaşına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. **Ölen hastaların tanı yaşı daha büyük (T test, p=0,005) ve çoğu 40 yaş ve üzerindeydi (Fisher'in kesin testi, p=0,040).**

Pemfigus alt grupları, ölen hastaların (n=17) 11'inde PV, 2'sinde PE, 2'sinde PNP, 1'de PVeg, 1'de PF idi. PNP'li hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Diğer klinik alt gruplarda ölüm görülmesinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:3,883, p=0,274).

Pemfigusun klinik tipi, ölen hastaların 4'ünde sadece deri, 12'sinde deri ve mukoza, 1'inde sadece mukoza idi. Yaşayan ve ölen hastalar klinik tipe göre değerlendirildiğinde sadece mukoza tutulumu olan hastalarda daha az ölüm görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:2,301, p=0,316).

Ölen hastalarda hastalık süresi ortalaması 5,7±6,6 (aralık: 1-24) ve ortanca 3 ay olarak bulundu. Hastalık süresi hastaların 13'ünde 6 ay ve kısa, 4'ünde 6 aydan uzun idi. Yaşayan ve ölen hastalar hastalık süresi açısından değerlendirildiğinde, ölen hastalarda hastalık süresinin daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Fisher'in kesin testi, p=0,270).

Ölen 21 hastada takip süresi ortalaması 53,1±61 ay (aralık: 2-216), ortanca 12 aydı. Takip süreleri 8'inde 1 yıl ve altında, 3'ünde 1-5 yıl, 5'inde 6-10 yıl, 1'inde 11-15 yıl ve 1'inde 15 yılın üzerindeydi. Hastaların %41,2'si (n=8) tanıdan sonra ilk 1 yıl içinde ölmüşlerdi.

Ölüm, hastalık şiddeti hafif olan hastaların %5,9'unda (n=1), orta olan hastaların %5,8'inde (n=7), şiddetli olan hastaların ise %21,4'ünde (n=9) görüldü. Yaşayan ve ölen hastalar hastalık şiddeti yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (kikare:9,200, p=0,010) (Tablo 37). Hastalık şiddeti hafif ile orta olan hasta grupları birleştirilerek şiddetli olanlarla ölüm görülmesi yönünden değerlendirildiğinde, **hastalığı şiddetli olan hastalarda ölümün daha fazla görüldüğü saptandı (kikare:9,199, p=0,002).**

Tablo 37. Pemfiguslu hastalarda hastalık şiddetine göre son durum

Hastalık şiddeti	Yaşıyor	Ölü	Total
Hafif	16 (%94,1)	1 (%5,9)	17 (%100)
Orta	114 (%94,2)	7 (%5,8)	121 (%100)
Şiddetli	33 (%78,6)	9 (%21,4)	42 (%100)
Toplam	163 (%90,6)	17 (%9,4)	180 (%100)

Kikare: 9,200, p=0,010

Ölen hastalarda başlangıç kortikosteroid dozu ortalaması 103,1±26,1 (aralık: 60-160) ve ortanca 100 mg/gün olup, 1'inde 80 mg'dan az, 10'unda 80-119 mg ve, 6'sında 120 mg'ın üzerindeydi. Yaşayan ve ölen hastalar başlangıç kortikosteroid dozuna göre değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. **Ölen hastalarda daha yüksek doz sistemik kortikosteroid ile tedaviye başlandığı görüldü (MWU, p=0,030).** Başlangıç kortikosteroid dozu (mg/gün) 80-119 ve 120 ve üstü olan gruplar birleştirilerek 80'in altı ile aralarında değerlendirme yapıldığında **başlangıç kortikosteroid dozu 80 mg/gün'ün altında olan grupta ölümün daha az olduğu saptandı (Fisher'in kesin testi, p=0,044).**

Ölen hastalarda başlangıç tedavisi 6'sında sadece sistemik KS, 11'inde KS ve İS idi. Yaşayan ve ölen hastalar başlangıç tedavisine göre değerlendirildiğinde, ölen hastalarda başlangıç tedavisinde daha çok KS ve İS tedavi kullanılmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (kikare:0,002, p=0,961).

Ölen hastaların 3'ü tam remisyon, 2'si kısmi remisyon, 8'i aktif hastalık, 4'ü yanıtız hasta grubundaydılar. Yaşayan ve ölen hastalar tedaviye yanıt grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (kikare:26,630, $p<0,001$) (Tablo 38). Aktif hastalık ve yanıtız hasta grupları ile şifa, tam remisyon, kısmi remisyon grupları arasında ölüm görülmesi yönünden değerlendirme yapıldığında **ölümlerin çoğunun aktif hastalık ve yanıtız hasta gruplarında olduğu saptandı (kikare:20,808, $p<0,001$).**

Tablo 38. Pemfiguslu hastalarda tedaviye yanıt gruplarında son durum

	Yaşıyor	Ölü	Total
Şifa	45 (%100)	0 (%0)	45 (%100)
Tam remisyon	53 (%94,6)	3 (%5,4)	56 (%100)
Kısmi remisyon	32 (%94,1)	2 (%5,9)	34 (%100)
Aktif hastalık	14 (%63,6)	8 (%36,4)	22 (%100)
Yanıtız	19 (%82,6)	4 (%17,4)	23 (%100)
Toplam	163 (%90,6)	17 (%9,4)	180 (%100)

Kikare:26,630, $p<0,001$

Yaşayan ve ölen hastalar; hastanın takiplere düzensiz gelmesi (Fisher'in kesin testi, $p=1,000$), ek hastalıkları (kikare:0,025, $p=0,874$) bakımından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Ölen hastaların 10'unda (%58,8), yaşayan hastaların 39'unda (%23,9) diyabet bulunuyordu. Yaşayan ve ölen hastalar diyabet varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. **Ölen hastalarda diyabet daha sık olarak görüldü (kikare:9,463, $p=0,002$).**

Ölen hastaların 4'ünde (%23,5), yaşayan hastaların 2'sinde (%1,2) malinite bulunuyordu.

Ölüm sebeplerini incelediğimizde ölüm sebebi hastaların 4'ünde (%23,5) malinite, 4'ünde (%23,5) iskemik kalp hastalığı idi. Diğer hastalarda ölüm sebeplerinin; 1'inde gastrik kanama sonucu gelişen şok, 1'inde menenjit, 1'inde sepsis, 1'inde kalp yetmezliği, 1'inde diyabetik koma, 1'inde de steroid kesilmesine bağlı adrenal

yetmezlik olduğu görüldü. Üç hastada ise ölüm nedeni tam olarak bilinmemektedir. Malinite, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği sebebiyle görülen ölümler (toplam 9 ölüm) hastalık ve tedavi ile direkt ilişkili değildi. Gastrik kanama ve şok, sepsis, menenjit, diyabetik koma, steroid kesilmesine bağlı adrenal yetmezlik (toplam 5 ölüm) sebebiyle görülen ölümler hastalık ve tedavi ile ilişkili bulundu.

Hastalık ve tedavi ile ilişkili olan ölümlerin 4'ünün aktif hastalık grubunda, 1'inin ise kısmi remisyon grubunda olduğu görüldü (Tablo 39).

Tablo 39. Pemfiguslu hastalarda ölüm nedenleri

No	TY	Alt grup	BKD	TS	Ölüm nedeni
1	TR	PV	120	216	İKH
2	TR	PV	120	96	İKH
3	TR	PV	60	94	Malinite
4	KR	PV	100	128	İKH
5	KR	PV	100	11	Diyabetik koma
6	AH	PV	80	2	Gastrik kanama
7	AH	PE	132	20	Menenjit
8	AH	PV	80	2	Adrenal yetmezlik
9	AH	PNP	120	6	Malinite
10	AH	PNP	80	12	Malinite
11	AH	PV	80	4	Sepsis
12	AH	PVeg	100	11	Malinite
13	AH	PF	80	3	?
14	Y	PE	100	80	İKH
15	Y	PV	120	108	?
16	Y	PV	160	82	Kalp yetmezliği
17	Y	PV	100	27	?

TY: Tedaviye yanıt grubu, TR: Tam remisyon, KR: Kısmi remisyon, AH: Aktif hastalık, Y: Yanıtsız hasta grubu, BKD: Başlangıç kortikosteroid dozu (mg/gün, metilprednizolon), TS: Takip süresi (ay), İKH: İskemik kalp hastalığı

Ölen hastaların özellikleri Tablo 40 ve 41'de gösterilmiştir.

Tablo 40. Pemfiguslu ölen hastaların özellikleri (1)

No	Tanı yılı	Cinsiyet	Tanı yaşı	HS (ay)	Hastalık şiddeti	Alt grup	Klinik tip	TS (ay)	BKD mg/g	Başlangıç tedavisi	Tüm seyirde tedavi
1	1988	E	55	18	Orta	PV	D+M	128	100	KS+A	KS+A
2	1991	E	50	3	Şiddetli	PV	D+M	216	120	KS+A	KS,A,S,Dp,T
3	1993	K	51	1,5	Orta	PV	D+M	2	80	KS	KS
4	1995	E	63	8	Orta	PE	D	80	100	KS+A	KS,A,Dp
5	1995	E	63	1	Şiddetli	PV	D+M	96	120	KS	KS
6	1997	K	68	3	Hafif	PV	D+M	94	60	KS	KS
7	1998	E	46	3	Şiddetli	PV	D+M	108	120	KS+A	KS,A,M
8	1998	E	17	2	Şiddetli	PE	D	20	132	KS+A	KS,A,Dp,Sf
9	1999	K	58	3	Şiddetli	PV	D+M	82	160	KS+A	KS+A
10	2002	K	55	4	Orta	PV	D+M	2	80	KS	KS
11	2006	E	34	1,5	Şiddetli	PNP	D+M	6	120	KS	KS,M,İVİG
12	2006	E	32	6	Şiddetli	PNP	D+M	12	80	KS+A	KS,A,M,P,İVİG
13	2006	E	55	4	Şiddetli	PV	D+M	4	80	KS+A	KS+A
14	2007	K	70	5	Şiddetli	PV	D	27	100	KS+A	KS,A,Dp
15	2008	K	48	5	Orta	PVeg	D+M	11	100	KS+A	KS+A
16	2008	E	44	24	Orta	PF	D	3	80	KS+A	KS+A
17	2008	E	75	3	Orta	PV	M	11	100	KS	KS

HS: Hastalık süresi, TS: Takip süresi, BKD: Başlangıç kortikosteroid dozu (mg/gün, metilprednizolon), E: Erkek, K: Kadın, D: Sadece deri tutulumu, D+M: Deri ve mukoza tutulumu, M: Sadece mukoza tutulumu, A: Azatioprin, S: Siklosporin, Dp: Dapson, T: Tetrasiklin, M: Mikofenolik asit, Sf:Siklofosfamid

Tablo 41. Pemfiguslu ölen hastaların özellikleri (2)

No	Tedaviye yanıt	Ölüm yılı	Ölüm yaşı	Diyabet	Ölüm sırasında			Ölüm nedeni	Ölümün hastalık ya da tedavi ile ilişkisi
					Klinik	KS tedavi	İS tedavi		
1	KR	1999	65	yok	Lezyonsuz	2 mg/ga	-	iskemik kalp hastalığı	yok
2	TR	2009	68	yok	Lezyonsuz	4 mg/g	-	iskemik kalp hastalığı	yok
3	AH	1993	51	yok	lezyon var	40 mg/g	-	gastrik kanama,şok	var
4	Y	2002	71	var	lezyon var	16 mg/g	100 mg/g A	iskemik kalp hastalığı	yok
5	TR	2003	71	var	Lezyonsuz	8 mg/ga	-	iskemik kalp hastalığı	yok
6	TR	2006	77	var	Lezyonsuz	4 mg/ga	-	malinite	yok
7	Y	2007	55	yok	Lezyonsuz	12 mg/g	2 gr/g M	?	?
8	AH	2000	19	yok	Lezyonsuz	32 mg/g	100 mg A	menenjit	var
9	Y	2006	64	var	lezyon var	36 mg/g	150 mg A	kalp yetmezliği	yok
10	AH	2002	55	yok	Lezyonsuz	24 mg/g	-	adrenal yetmezlik	var
11	AH	2007	35	var	lezyon var	100 mg/g	2 gr/g M	malinite	yok
12	AH	2007	33	yok	lezyon var	48 mg/g	3 gr /g M	malinite	yok
13	AH	2007	56	var	lezyon var	48 mg/g	100 mg A	sepsis	var
14	Y	2010	73	var	lezyon var	40 mg/g	25 mg/g Dp	?	?
15	AH	2009	49	var	lezyon var	20 mg/g	-	malinite	yok
16	AH	2009	44	var	lezyon var	16 mg/g	100 mg/g A	?	?
17	KR	2009	76	var	Lezyonsuz	8 mg/g	-	diyabetik koma	var

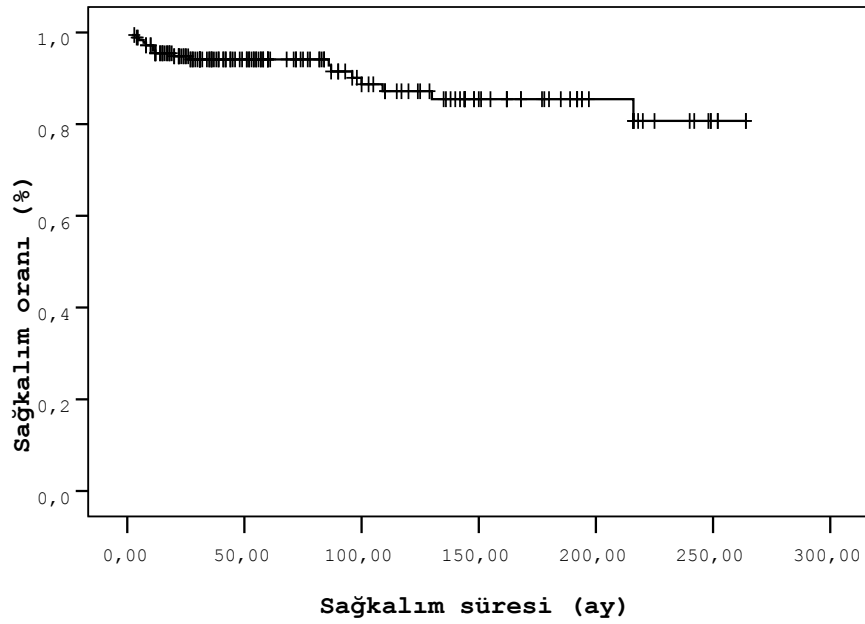
TR: Tam remisyon, KR: Kısmi remisyon, AH: Aktif hastalık, Y: Yanıtsız hasta grubu, A: Azatioprin, M: Mikofenolik asit, Dp: Dapson

4.11. SAĞKALIM DEĞERLERİ

4.11.1. Genel sağkalım

Son durumları hakkında bilgi sahibi olunabilen hastaların (n=180) genel sağkalım süresi ortalaması $232,9 \pm 7,2$ (aralık: 218,8-246,9) ay idi (Şekil 14).

Şekil 14. Pemfiguslu hastaların genel sağkalım eğrisi



Pemfigus hastalarının (n=180) genel sağkalım oranları Tablo 42’de gösterilmiştir.

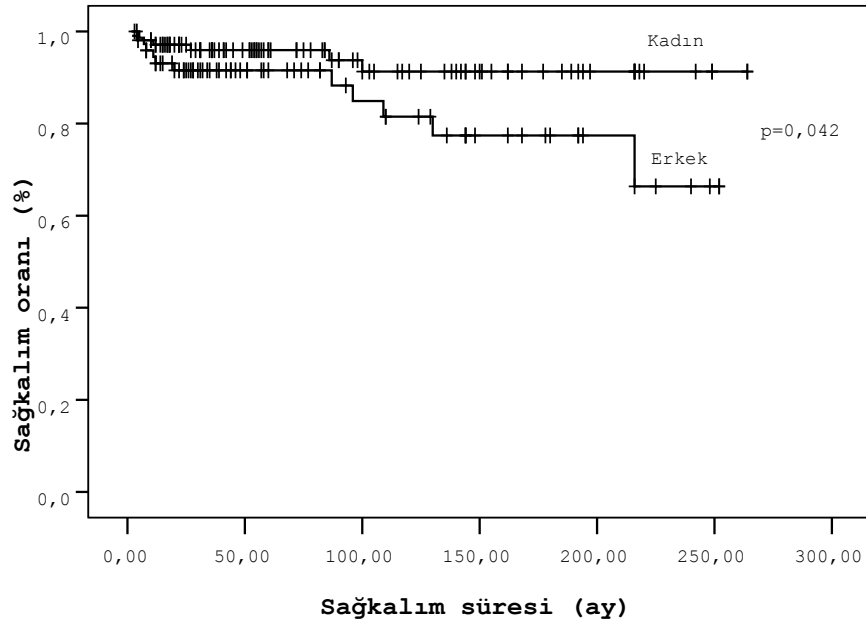
Tablo 42. Takibi yapılan pemfiguslu hastaların genel sağkalım oranları

Sağkalım süresi	Sağkalım oranı
1 yıllık	%96
2 yıllık	%94,8
5 yıllık	%94,1
10 yıllık	%87,2
15 yıllık	%85,4
20 yıllık	%80,7

4.11.2.Cinsiyet

Cinsiyete göre sağkalım süresi incelendiğinde, kadınlarda ortalama $245,8 \pm 7,3$ (aralık: 231,4-260,2), erkeklerde $207,1 \pm 12,1$ (aralık: 183,3-230,9) ay idi. Sağkalım süresi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulundu. **Erkeklerde sağkalım süresinin kadınlara göre daha kısa olduğu görüldü (kikare: 4,149, p=0,042)** (Şekil 15).

Şekil 15. Pemfiguslu hastaların cinsiyete göre sağkalım eğrisi



Erkeklerde 1 yıllık sağkalım oranı %94,5, 10 yıllık sağkalım oranı ise %81,5 olarak saptandı (Tablo 43).

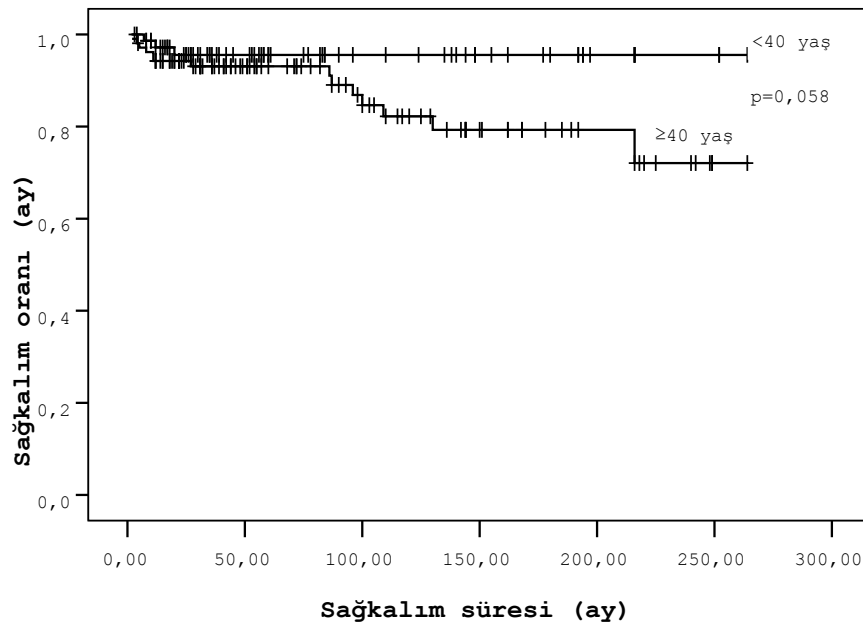
Tablo 43. Pemfiguslu hastaların cinsiyete göre sağkalım oranları

Cinsiyet	Sağkalım oranı			
	1 yıllık	2 yıllık	10 yıllık	15 yıllık
Kadın	%97,1	%97,1	%91,3	%91,3
Erkek	%94,5	%91,5	%81,5	%77,4

4.11.3. Tanı yaşı

Sağkalım süresi ortalaması tanı yaşı 40 yaşın altında olan hastalarda $252,9 \pm 6,3$ (aralık: 240,5-265,2), tanı yaşı 40 yaş ve üzerinde olan hastalarda $220,8 \pm 10,5$ (aralık: 200,2-241,4) ay idi. Tanı yaşı 40 ve üzerinde olan hastalarda sağkalım süresi daha kısa olmasına rağmen; sağkalım süresi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (kikare:3,606, $p=0,058$), (Şekil 16).

Şekil 16. Pemfiguslu hastaların tanı yaşına göre sağkalım eğrisi



Tanı yaşı 40 yaş ve üstünde olan hasta grubunda 1 yıllık sağkalım oranı %94,2, 10 yıllık sağkalım oranı %82,2 olarak saptandı (Tablo 44).

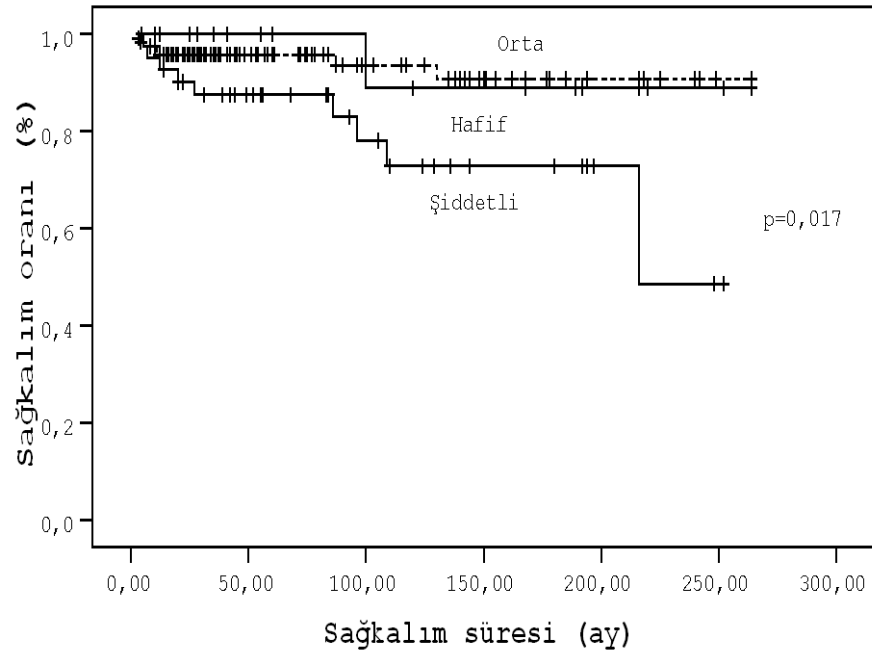
Tablo 44. Pemfiguslu hastaların tanı yaşına göre sağkalım oranları

Tanı yaşı	Sağkalım oranı			
	1 yıllık	2 yıllık	5 yıllık	10 yıllık
<40 yaş	%97,2	%95,6	95,6	%95,6
≥40 yaş	%94,2	%94,2	93,1	%82,2

4.11.4. Hastalık şiddeti

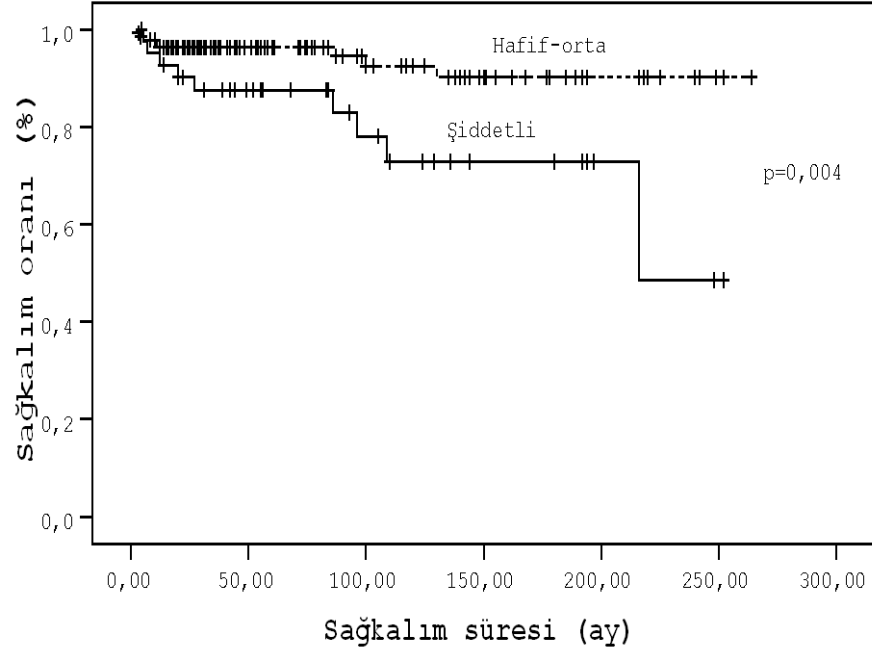
Hastalık şiddetine göre ortalama sağkalım süresi hastalık şiddeti hafif olanlarda $245,8 \pm 17,2$ (aralık: 212,1-279,4), orta olanlarda $245,5 \pm 7$ (aralık:231,7-259,2), şiddetli olanlarda ise $190,9 \pm 16,8$ (aralık: 157,9-223,9) ay idi. Sağkalım süresi açısından üç grup arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,017$) (Şekil 17).

Şekil 17. Pemfiguslu hastaların hastalık şiddetine göre sağkalım eğrisi



Hastalık şiddeti hafif ile orta olan gruplar birleştirilerek şiddetli olan grup ile sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde, **hastalığı şiddetli olan hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptandı (p=0,004)** (Şekil 18).

Şekil 18. Pemfiguslu hastaların hastalık şiddetine (hafif-orta ile şiddetli) göre sağkalım eğrisi



Hastalığı şiddetli olan grupta 1 yıllık sağkalım oranı %95,1, 10 yıllık sağkalım oranı %72,8 olarak bulundu (Tablo 45).

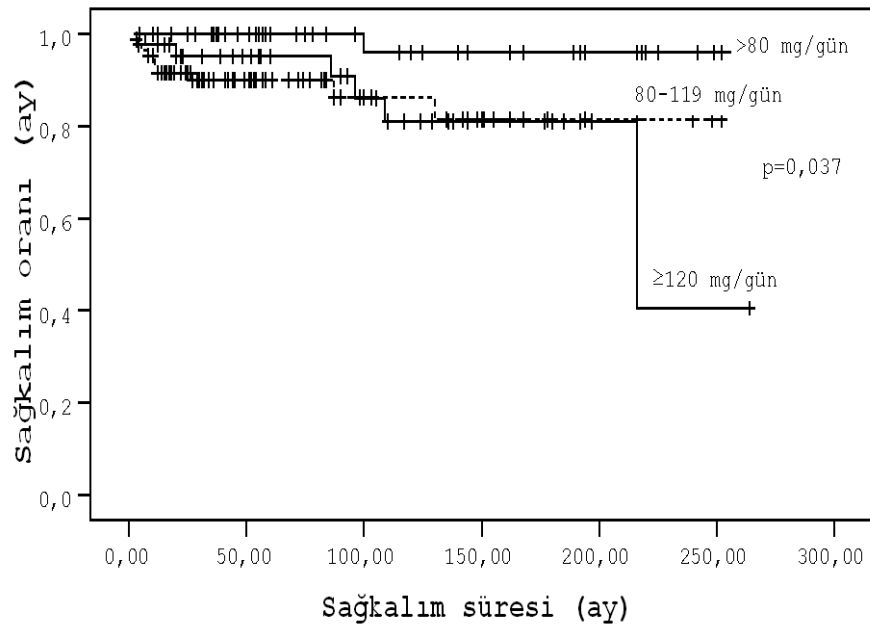
Tablo 45. Pemfiguslu hastaların hastalık şiddetine göre sağkalım oranları

Hastalık şiddeti	Sağkalım oranı			
	1 yıllık	2 yıllık	5 yıllık	10 yıllık
Hafif	-	-	-	88,9
Orta	95,8	95,8	95,8	93,6
Şiddetli	95,1	90,2	87,5	72,8

4.11.5. Başlangıç sistemik kortikosteroid dozu

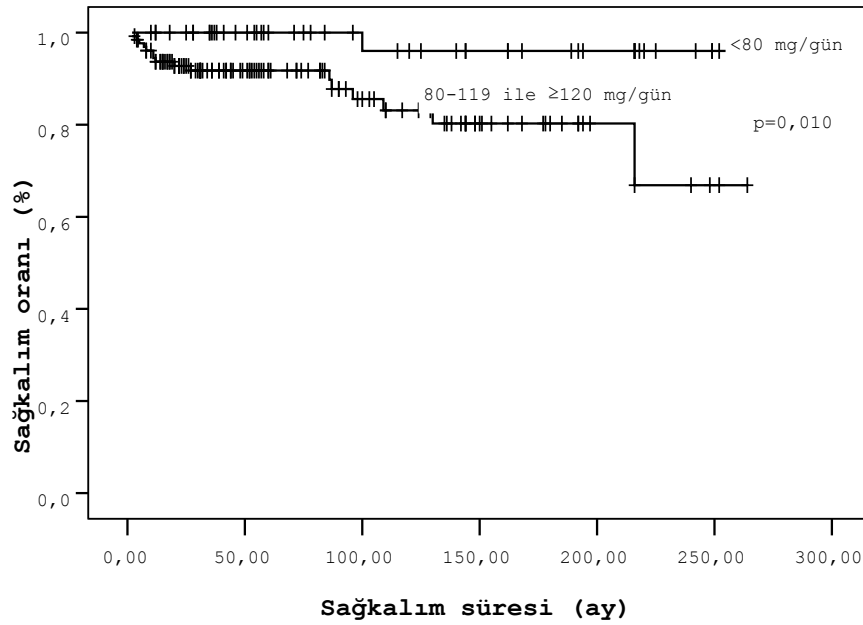
Başlangıç kortikosteroid dozuna göre ortalama sağkalım süresi 80 mg/gün'ün altında olan grupta $257,4 \pm 6,4$ (aralık: 244,8-240), 80-119 mg/gün olan grupta $215,8 \pm 11,2$ (aralık: 193,9 -237,7) ve 120 mg/gün ve üstünde olan grupta $208,9 \pm 18,7$ (aralık: 172,1-245,6) idi. Sağkalım süresi açısından üç grup arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,037$) (Şekil 19).

Şekil 19. Pemfiguslu hastaların başlangıç sistemik kortikosteroid dozuna göre sağkalım eğrisi



Başlangıç kortikosteroid dozu 80-119 mg/gün ile 120 mg/gün ve üstünde olan gruplar birleştirilerek 80 mg/gün'ün altı ile karşılaştırıldığında, **başlangıç kortikosteroid dozu 80 mg/gün'ün altında olan hastalarda sağkalım süresinin daha uzun olduğu görüldü (p=0,010)** (Şekil 20).

Şekil 20. Pemfiguslu hastaların başlangıç sistemik kortikosteroid dozuna (<80 ve 80-119 ile ≥120 mg/gün) göre sağkalım eğrisi



Başlangıç kortikosteroid dozu 120 mg/gün ve üstünde olan grupta 1 yıllık sağkalım oranı %97,7, 10 yıllık sağkalım oranı %81 olarak bulundu (Tablo 46).

Tablo 46. Pemfiguslu hastaların başlangıç kortikosteroid dozuna göre sağkalım oranları

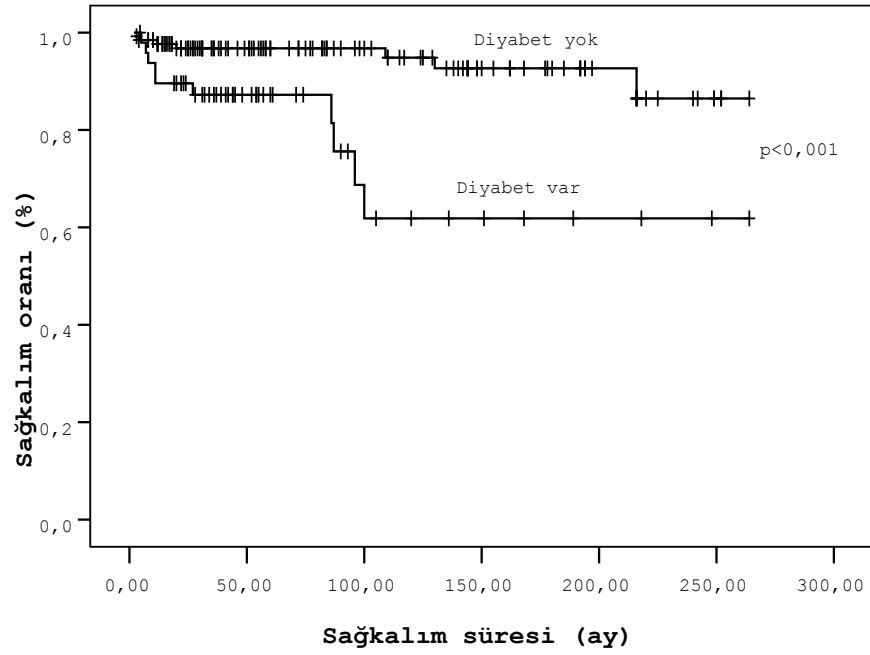
BKD	Sağkalım oranı			
	1 yıllık	2 yıllık	5 yıllık	10 yıllık
<80 mg	—	—	—	%96
80-119 mg	%92,8	%91,6	%90	%86,2
≥120 mg	%97,7	%95,2	%95,2	%81

BKD: Başlangıç kortikosteroid dozu (mg/gün, metilprednizolon)

4.11.6. Diyabet

Sağkalım süresi ortalaması diyabeti olmayan hastalarda $246,894 \pm 6,3$ (aralık: 234,6-259,2), diyabeti olan hastalarda ise $188,3 \pm 20,9$ (aralık: 147,3-229,3) ay idi. **Diyabeti olan hastalarda sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa saptandı ($p < 0,001$)** (Şekil 21).

Şekil 21. Pemfiguslu hastaların diyabete göre sağkalım eğrisi



Diyabeti olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %89,6, 10 yıllık sağkalım oranı %61,9 idi (Tablo 47).

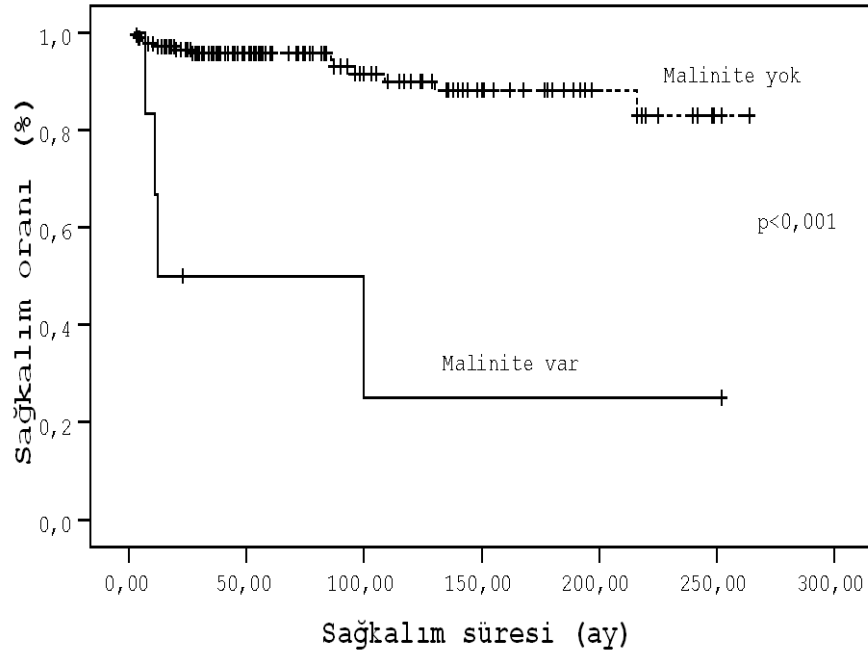
Tablo 47. Pemfiguslu hastaların diyabete göre sağkalım oranları

Diyabet	Sağkalım oranı			
	1 yıllık	2 yıllık	5 yıllık	10 yıllık
Yok	%97,7	%96,8	%96,8	%94,9
Var	%89,6	%89,6	%87,2	%61,9

4.11.7. Malinite

Sağkalım süresi ortalaması malinitesi olmayan hastalarda $238,4 \pm 6,8$ (aralık: 225,1-251,9), malinitesi olan hastalarda $93 \pm 43,2$ (aralık: 8,2-177,8) ay idi. **Malinitesi olan hastalarda sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulundu ($p < 0,001$)** (Şekil 22).

Şekil 22. Pemfiguslu hastaların maliniteye göre sağkalım eğrisi



Malinitesi olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %66,7, 10 yıllık sağkalım oranı %25 olarak saptandı (Tablo 48).

Tablo 48: Pemfiguslu hastaların maliniteye göre sağkalım oranları

Malinite	Sağkalım oranı		
	1 yıllık	2 yıllık	10 yıllık
Yok	%97,1	%96,4	%89,9
Var	%66,7	%50	%25

4.11.8. Diğer

Sağkalım süresi ile hastalık süresi ($p=0,282$), klinik alt grup (PV ile diğerleri arasında, $p=0,062$), klinik tip ($p=0,323$), başlangıç tedavisi (sadece KS ile KS ve İS arasında, $p=0,452$), tüm seyirdeki tedavi (sadece KS ile KS ve İS arasında, $p=0,109$), başlangıç remisyonuna kadar geçen süre ($p=0,905$), başlangıç remisyonunda kalma süresi ($p=0,824$), ek hastalıklar ($p=0,982$) ve aktivasyon ($p=0,888$) ilişkileri ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

4.11.9. Sağkalıma etkili faktörler

Sağkalım üzerine etkili olduğu düşünülen faktörlerden tek değişkenli analiz ile p değeri 0,05' in altında bulunanlar (cinsiyet, hastalık şiddeti, başlangıç kortikosteroid dozu, diyabet, malinite) çok değişkenli analize alındı. Diyabet ve malinite bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$) (Tablo 49).

Tablo 49. Pemfiguslu hastalarda sağkalıma etkili faktörler

Prognostik faktörler (p değeri < 0,05 olan faktörler)	Tek değişkenli analiz p değeri	Çok değişkenli analiz p değeri
Cinsiyet	0,042	0,243
Hastalık şiddeti*	0,004	0,629
Başlangıç kortikosteroid dozu**	0,010	0,102
Diyabet	<0,001	0,002
Malinite	<0,001	0,001

*Şiddetli ile hafif ve orta grupları değerlendirildi

**80 mg/gün altı ile diğer gruplar değerlendirildi

Pemfigus hastalarında diyabet ve malinite bulunması, diğer faktörlerden bağımsız olarak daha kısa bir sağkalım süresi ile ilişkili bulundu. Malinite en yüksek odds ratio oranıyla sağkalımı en çok etkileyen faktör olarak saptandı (Tablo 50).

Tablo 50. Pemfiguslu hastalarda sağkalımı etkileyen çok değişkenli analiz sonuçları

	p değeri	Odds ratio	%95 güven aralığı
Cinsiyet	0,243	1,9	0,6-6,3
Hastalık şiddeti*	0,629	1,3	0,4-4,2
Başlangıç kortikosteroid dozu**	0,102	5,9	0,7-50,3
Diyabet	0,002	5,0	1,8-14,0
Malinite	0,001	8,1	2,5-26,2

*Şiddetli ile hafif ve orta grupları değerlendirildi

**80 mg/gün altı ile diğer gruplar değerlendirildi

5. TARTIŞMA

Pemfigus tüm dünyada görülen, histopatolojik olarak akantoliz gösteren, deri ve/veya mukozalarda intraepitelyal bül ve erozyonların varlığı ile karakterize, kronik hayatı tehdit edebilen otoimmün büllü bir hastalıktır. 18. yüzyıldan beri hastalık olarak bilinen pemfigus ilk kez 1791 yılında Wichman tarafından isimlendirilmiştir (2,8).

İnsidansı her yıl 0,1-3,2/100.000 yeni vaka olarak bildirilmiştir (2). Ülkemizde ise Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Akdeniz bölgesinde pemfigusun insidansı 0,24/100.000 olarak bildirilmiştir (16).

Çalışmamızda 1988-2009 yılları arasında kliniğimizde tanı konulmuş ve/veya yatırılarak başlangıç tedavisi yapılmış ve sistematik bir şekilde tarafımızdan takip edilmiş 232 hasta seçilerek değerlendirildi.

Pemfigus genel olarak dünyada kadın ve erkekleri benzer sıklıkta etkilemektedir (15,126,127,128). Çalışmamızda 232 hastanın %58,6'sı kadın, %41,4'ü erkek ve kadın/erkek oranı 1,42:1 olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda hastalık kadınlarda daha sık görülmektedir. Ülkemizde kadın:erkek oranı (K : E) Turgutalp'in yaptığı çalışmada 2:1, Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1.35:1 olarak saptanmıştır (16,24). Kuveyt'te, Japonya'da, İtalya'da ve Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastalık belirgin olarak kadınlarda daha sık görülmüştür (21,22,23,24). Bangladeş'te ise erkek hakimiyeti vardır (127). Bulgaristan ve Hindistan'da hastalık kadınlarda hafif bir farkla daha fazla görülmüştür (18,86). Çalışmamızda çıkan sonuca benzer olarak Güney Afrika, İran, Makedonya, İsrail'de de pemfigus yine kadınlarda daha fazla görülmüştür (26,85,128,129) (Tablo 51).

Hastalığın başlangıç yaşı 40-60 yaş arasında değişmekle birlikte nadiren çocukluk çağında, adolesan çağında ve daha ileri yaşlarda da başlayabilmektedir (2,8). Çalışmamızda ortalama yaş 8-75 yaş arasında değişmekte olup ortalaması 43,3±14,4, ortanca 43 yıldır. Bu sonuç Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla (her iki çalışmada da 43) oldukça benzerdir. İran (42) ve Güney Afrika'da (45,5) da benzer sonuçlar; Bulgaristan (55,1), Makedonya (52), Singapur (53), İsrail (53,5) ve Japonya'da (55,3) ise daha ileri yaşlarda başladığı bildirilmiştir (18,23,26,85,126,128,129) (Tablo 51).

Tablo 51. Pemfigus olgularında cinsiyet oranı, başlangıç yaşı ve en sık görülen alt tipin çeşitli çalışmalardaki sonuçları

Çalışmalar (16,18,21,22,23,24,26,85,86,126,127,128,129)	Hasta sayısı (n)	Cinsiyet oranı (K/E)	Başlangıç yaşı	En sık alt grup
Micali ve ark. (İtalya), 1998	84	1,62/1	55	PV
Alsaleh ve ark. (Kuveyt), 1999	54	1.7/1	35,8	PV
Tsankov ve ark. (Bulgaristan), 2000	74	1.11/1	55,1	PV
Aboobaker ve ark. (Güney afrika), 2001	112	1.55/1	45.5	PF
Goon ve ark. (Singapur), 2001	50	1/1	53	PF
Uzun ve ark. (Akdeniz bölgesi), 2004	148	1.35/1	43	PV
Chams-Davatchi ve ark. (İran), 2005	1209	1.5/1	42	PV
Mahajan ve ark. (Hindistan), 2005	54	1.16/1	4.-5.dekad	PV
Amin ve ark. (Bangladeş), 2006	32	1/1.3	40.3	PV
Turgutalp ve ark. (Türkiye), 2007	52	2/1	43	PV
Laskoska ve ark. (Makedonya), 2007	133	1.3/1	52	PV
Ishii ve ark. (Japonya), 2008	55	2/1	55,3	PV
Mimouni ve ark. (İsrail), 2010	155	1.54/1	53,5	PV
Bizim çalışmamız (Türkiye), 2010	232	1.42/1	43,3	PV

Çalışmamızda, cinsiyete göre pemfigus alt gruplarının dağılımı değerlendirildiğinde, PVeg kadınlarda ($p=0,022$), PE ise erkeklerde ($p=0,010$) daha fazla görülmekteydi. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PV kadınlarda, PF ise erkeklerde biraz daha fazla görülmekteydi. Literatürde Ljubojević ve arkadaşları (17) PVeg'in kadınlarda, PE ve PF'un ise erkeklerde daha fazla görüldüğünü, Salmanpour ve arkadaşları (130) PVeg'in kadınlarda PF'un erkeklerde daha fazla görüldüğünü yaptıkları çalışmalarda bildirmişlerdir. Ishii ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PE'un erkeklerde PV, PVeg ve PF'un kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (23). Alsaleh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PV ve PF'un kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (22). Çalışmamızda saptamış olduğumuz PVeg'in kadınlarda, PE'un ise erkeklerde daha fazla görülmesi literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı kadınlarda 44,5 (8-73 yaş aralığında) ve erkeklerde 41,7 (13-75 yaş aralığında) yıl olup cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmemiştir. Hastalık başlangıç yaşı ortalaması Uzun ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda 41, erkeklerde 46, Esmaili ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda 42,7, erkeklerde 39,7, Laskoska ve arkadaşlarının çalışmasında ise kadınlarda 51, erkeklerde 53 olarak bildirilmiştir (16,128,131).

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı, PV'e (43,8) ve PF'a (42,4) göre PE (40,6) ve PVeg'ta (36,6) daha genç yaşta tespit edildi. Benzer şekilde Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PVeg (42), PE'un (32), PV (43) ve PF'a (52) göre daha erken yaşta başladıkları bildirilmiştir (16). Micali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PVeg'in (22.5) PV'e (56) ve PE'a (54) göre daha genç yaşta görüldüğü bildirilmiştir (21). Ancak Ishii ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise farklı olarak PV'e (52.8) göre PVeg'in (60.5) ve PF'un (60.1) daha ileri yaşta, PE'un (37) ise daha genç yaşta görüldüğü bildirilmiştir (23). Pemfigus alt gruplarının ortalama tanı yaşı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte, hasta sayılarının az olması nedeniyle bu konu ile ilgili daha kesin verilere sahip olmak için; çok merkezli, daha çok sayıda hasta grubunu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pemfigus alt gruplarının dağılımı birçok ülkede birinci sırada PV, ikinci sırada ise PF olacak şekilde bir dağılım göstermektedir (16,18,23,85,86,127,129,130,132). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde olguların %85.3'ü PV, %5,6'sı PF tanısı almıştı. Bu sonuç Turgutalp'in Diyarbakır'da (24), Uzun ve arkadaşlarının ise Akdeniz bölgesinde (16) yaptığı çalışmalar ile uyumlu olarak Türk toplumunda en sık görülen intraepidermal otoimmün büllü hastalığın PV olduğunu desteklemektedir. Yapılmış araştırmaların çoğunun sonuçlarıyla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da ikinci sırada %5.6'lık oranla PF yer alıyordu (16,85,86,127,129).

Literatürde hastalık süresinin hastalığın yaygınlığına ve yerleşim yerine göre oldukça farklı olabileceği bildirilmiştir (4,21,131,133). Çalışmamızda hastalığın başlangıcından tanı konmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan hastalık süresi ortalaması 7,2 ay olarak bulundu. Hastalık süresi hastaların %65,3'ünde (n=132) 6 ay ve kısa, %34,7'sinde (n=70) 6 aydan uzun süreli idi. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hastalık süresinin deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda en kısa (6,6 ay), sadece deri lezyonu olan hastalarda en uzun (9,3 ay) olduğu görülmüştür. En kısa sürede tanı alan (1 hafta) hastamız deri ve mukoza tutulumu

bulunan, en uzun sürede tanı alan hastamız ise (60 ay) sadece deri tutulumu bulunan PV hastaları idiler. Çalışmamıza benzer olarak Esmaili ve arkadaşları mukoza lezyonu ile başlayan hastaların %41,9'unda, deri lezyonu ile başlayan hastaların %63,9'unda hastalık süresinin 6 aydan uzun olduğunu bildirmişlerdir (131). Qasmi ve arkadaşları da pemfigusta hastalık süresini başlangıçta oral lezyonlarla başlayan hastalarda $15,2 \pm 17,6$ ay, deri lezyonları ile başlayan hastalarda $14,5 \pm 33$ ay olduğunu bildirmişlerdir (133). Yine Kavusi ve arkadaşları (4) PV hastalarında ortalama hastalık süresini 6,6 ay, deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda 3,5, mukoza ya da deri tutulumu olan hastalarda ise 7,8 ay, Micali ve arkadaşları (21) pemfigus hastalarında hastalık süresini ortalama 7 ay olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hastalığı şiddetli başlayan hastalarda hastalık süresinin, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha kısa (ortalama $5,3 \pm 4,3$ ay) olduğu saptandı ($p=0,114$). Çalışmamıza benzer olarak Savin ve arkadaşları da pemfigusun hastalık süresi kısa olan hastalarda fulminan seyir gösterdiğini bildirmişlerdir (134).

Lokalize ve hafif şiddetli olarak seyir gösteren pemfigus hastalarında tanıya kadar geçen sürenin oldukça uzun olabildiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (4,17,21,128). Ljubojevic ve arkadaşları oral mukozal lezyonu olan 4 hastada hastalık süresini 5 yıl olarak bildirmişlerdir (17). Micali ve arkadaşları pemfigus hastalarında ortalama hastalık süresini 7 ay, PV'te 6 ay, ayrıca hastalığın başlangıcında şiddeti hafif olan 5 PV hastasında (4'ü sadece mukozada, 1'i sadece deride) hastalık süresinin 4-7 yıl arasında değişen sürelerde uzun olduğunu bildirmişlerdir (21). Laskoska ve arkadaşları da hastalık süresinin çoğu hastada ortalama 3 ay olduğunu, ancak oral mukozada hafif erozyonlarla seyreden bir PV hastasında ise 2 yıl olduğunu bildirmişlerdir (128). Sadece deri ya da sadece mukozada hafif semptomlarla süren pemfigus hastalarında tanıya kadar geçen süre oldukça uzun olabilmektedir. Bu sonuç hastaların yakınmaları kendilerini çok rahatsız etmediği sürece hekime başvurmakta geç kalındığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızdaki hastaların %16,8'inde sadece deri tutulumu, %62,9'unda hem mukoza hem deri tutulumu, %20,3'ünde ise sadece mukoza tutulumu saptandı. Buna göre pemfigus grubu hastalıklarda deri ve mukoza tutulumunun birlikte olduğu hastalar çoğunluğu oluşturmaktaydı. Mimouni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer sonuçlar (sadece deri tutulumu: %24, hem deri hem mukoza tutulumu:%55 sadece mukoza tutulumu %21) bildirilmiştir (135). Ancak sadece deri

tutulumunu daha düşük oranda (85), sadece mukoza tutulumunu daha düşük oranda (18,22), deri ve mukoza tutulumunu ise daha yüksek oranda (16,26), bildiren yayınlar da bulunmaktadır.

Pemfigus lezyonları antijen dağılımı ile ilişkili olarak saçlı deri, yüz ve üst gövdede daha fazla yerleşim göstermektedir (1,2,85). Çalışmamızda ise pemfigus lezyonları en fazla gövde (%70,3), saçlı deri (%37,5) ve ekstremitelerde (%29,3) yerleşim gösteriyordu. Chams-Davatchi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pemfiguslu hastalarda deri lezyonlarının, en fazla toraksta (%70), sonra saçlı deride (%49) yerleştiğini bildirmişlerdir (85). Yine Zaraa ve arkadaşları deri lezyonlarının en sık gövde (42 hastada), ekstremitelerde (24 hastada) ve saçlı deride (21 hastada) daha sık, yüzde (14 hastada) ise daha az sıklıkta yerleştiğini bildirmişlerdir (136). Bizim çalışmamızda da benzer biçimde en fazla tutulan vücut bölgesi gövde olup yüz tutulumu daha nadir görülmüştür. Bu da, çalışma grubumuzda PF ve PE hasta sayılarının az olmasına bağlanabilir.

PV ve PVeg'ta mukoza tutulumu sıklığı oldukça fazladır (16,23,26,85,127,128,137). Bazı araştırmacılar PV'de mukoza tutulumunun %100'lere kadar çıktığını bildirmişlerdir (23,26,127,128). Bizim çalışmamızda da PV'li hastaların %90,4'ünde mukoza (%67,7'sinde deri ve mukoza, %22,7'sinde sadece mukoza) tutulumu mevcuttu. Çalışmamızda PVeg hastalarının ise tamamında deri ve mukoza tutulumu saptandı. Bu bulgular PV ve PVeg'ta mukoza tutulumu oranının yüksek olduğunu desteklemektedir. PF ve PE'ta ise genellikle sadece deri tutulumu olmakla birlikte nadiren mukoza tutulumu da görülmektedir (21,23,24,26,85,86,127). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda PF ve PE'li hastalarda mukoza tutulumu nadir olarak saptandı. PF'li hastaların sadece 1'inde deri lezyonlarına mukoza lezyonları eşlik ediyordu. PE hastalarının ise tamamında sadece deri tutulumu görüldü. Çalışmamızda klasik bilgilere uygun olarak PV ve PVeg deri ve mukozada, PF, PE ise sadece deride anlamlı derecede daha sık yerleşmekteydi. Bu bulgular *desmoglein kompensasyon teorisini* desteklerken aynı zamanda PV'nin mukoza tutulumu, PF'nin ise deri tutulumu yapmaya eğilimli olduğunu ortaya koymaktadır (1,74,138).

PV'li hastaların %22,7'sinde lezyonların sadece mukozalarda yerleştiği saptandı. Benzer sonuçlar Hindistan (%23,94), Makedonya (%24) ve İran'da (%25,7) yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (128,131,137). PV'li hastalarda klinik olarak sadece mukoza tutulumunun oranı İspanya'da (%71) daha yüksek saptanırken İtalya (%13),

Kuweit (%13), Bulgaristan (%10.8) ve ülkemizden yapılan bir çalışmada (%10.8) daha düşük saptanmıştır (18,21,22,24,139).

Çalışmamızda PV'li hastaların %9.6'sında lezyonların sadece deride yerleştiği saptandı. Bu oran Bulgaristan (%24.3), İtalya (%22), Hindistan (%22.53) ve Suudi Arabistan'da (%15.8) daha yüksek saptanırken Kuveyt (%8), İran (%6.4) ve ülkemizde yapılan bir çalışmada (%6.5) daha düşük saptanmıştır (18,21,22,24,131,137,140).

PV'li hastaların %67,7'sinde lezyonlar hem mukozalarda hem deride yerleşmişti. Benzer sonuçlar İran (%67.9), İtalya (%65) ve Bulgaristan'da (%64.8) yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (18,21,131). PV'li hastalarda klinik olarak hem mukozaya hem de deri tutulumunun oranı sonuçlarımıza göre ülkemizde yapılan bir çalışmada (%82.5), Kuweit (%79) ve Makedonya'da (%76) daha yüksek saptanırken Hindistan (%53.52) ve İspanya'da (%29) daha düşük saptanmıştır (22,24,128,137,139).

Günümüzde pemfigus hastalarında tedavinin seçiminde hastalığın başlangıcındaki hastalık şiddeti önemli rol oynamaktadır. Ancak büllü hastalıklarda hastalık şiddetini gösteren objektif, tekrarlanabilir ve üzerinde anlaşılmiş kriterler henüz bulunmamaktadır (5,16,22,23,86,103). Yapılan çoğu çalışmada hastalık şiddetini belirlemede başlangıçtaki lezyonların yerleşimi ve yaygınlığı, bazılarında da tedavi yoğunluğu ve eşlik eden konstitüsyonel semptomlar göz önüne alınmaktadır (5,16,22,23,86,103). Alsaleh ve arkadaşları (22) ile Ishii ve arkadaşları (23) tarafından yapılan çalışmalarda hastalık şiddeti hastalığın yaygınlığına göre hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılarak belirlenmiştir. Mahajan ve arkadaşları lezyonların yaygınlığına ve konstitüsyonel semptomların şiddetine göre değerlendirerek hastalık şiddetini belirlemişlerdir (86). Çalışmamızda ise hastalık şiddeti Herbst ve arkadaşlarının hastalığın yaygınlığı ve tedavi yoğunluğuna dayanarak oluşturdukları pemfigus şiddet skalası modifiye edilerek oluşturuldu (103).

Hastalık şiddeti hastaların %9,9'unda hafif, %66,4'ünde orta ve %23,7'sinde şiddetli olarak saptandı. Buna göre orta şiddetteki hastalığı olan hastalar, çalışma grubumuzun çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Herbst ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer sonuçlar (%5'inde hafif, %70'inde orta ve %25'inde şiddetli) bildirilmiştir (103). Ishii ve arkadaşları hastaların %32,6'sında, Alsaleh ve arkadaşları %13'ünde hastalığın şiddetli olduğunu bildirmişlerdir (22,23).

Çalışmamızda cinsiyete göre hastalık şiddeti değerlendirildiğinde, erkeklerde hastalığın başvuru esnasında daha şiddetli olduğu görüldü (erkeklerde %36,5,

kadınlarda %14,7). Ayrıca kadın ve erkeklerde deri ve mukoza tutulumunun benzer sıklıkta görüldüğü ancak erkeklerde deri ve mukoza tutulumunun daha şiddetli olduğu saptandı. Kavusi ve arkadaşlarının 128 PV'li hasta ile yaptıkları bir çalışmada, erkeklerde deri ve mukoza tutulumunun daha sık görüldüğü ve daha yoğun tedaviye ihtiyaç duyulduğu sonuçta remisyonun daha az saptandığı bildirilmiştir (4). Deri ve mukoza tutulumu olan erkeklerde kliniğin daha şiddetli seyretmesi hastalar arasında anti-Dsg1 ve anti-Dsg3 otoantikör profilinin kalitatif ve kantitatif özelliklerinin farklı olması ya da bazı minör antijenlerin patogenezdaki rolleri ile ilişkili olabilir (4,74).

Çalışmamızda deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda, hastalık şiddeti hafif olan hastaların daha az, orta ve şiddetli olan hastaların ise daha fazla olduğu saptandı. Ishii ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada %85,7'si deri ve mukoza tutulumu olan PV hastaları ile sadece deri tutulumu olan PF hastalarını değerlendirdiğinde, hastalık şiddetinin PV hastalarında orta ve şiddetli, PF hastalarında ise hafif ve orta olduğunu saptamışlardır (23).

Çalışmamızda hastaların %30,6'sında malinite dışında en az bir tane ek hastalık tespit edildi. En sık eşlik eden hastalıklar sıklık sırasıyla hipertansiyon, tiroid bozuklukları (14 hastada multinodüler guatr, 3 hastada hipertiroidi, 2 hastada hipotiroidi, 1 hastada Hashimoto tiroiditi) ve diyabet olmuştur. Bazı araştırmacılar tarafından pemfigusa eşlik eden tiroid bozukluklarının nadir olmadığı bildirilmiştir (141-144). Uzun ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pemfigusa en sık eşlik eden hastalıkların psikiyatrik hastalıklar ve guatr olduğunu bildirmişlerdir (16). Micali ve arkadaşları da 84 hasta ile yaptıkları bir çalışmada pemfigusa bir hastada guatr ve iki hastada tiroid karsinomunun eşlik ettiğini bildirmişlerdir (21). Pitoito ve arkadaşları primer tiroid bozukluklarının hastaların çoğunda aşikar klinik tiroid hastalığı oluşturmaksızın PV ile birliktelik gösterdiğini bildirmişlerdir (141). Çalışma grubumuzda tiroid bozuklukları %8,6 oranında saptanmıştır.

Birçok yayında (%0.7 ile %10 arasında değişen oranlarda) pemfigus ile malinite birlikteliği bildirilmiştir (16,18,85,126,128,145). Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak hastaların %3.4'ünde pemfigus ile malinite birlikteliği vardı. Bazı çalışmalarda pemfigus ile malinite birlikteliği sadece PNP'lu hastalarda mevcuttu (16,128). Tsankov ve arkadaşları 74 hasta ile yaptıkları bir çalışmada pemfigus tanısı konulduktan sonra 3 PV, 2 PE ve 1 PH hastasında malinite tanısı konulduğunu bildirmişlerdir (18). Goon ve arkadaşları da 50 pemfigus hastası ile yaptıkları çalışmalarında 2 PV, 2 PNP ve 1 IgA

pemfiguslu hastanın malinite sebebiyle öldüklerini bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda pemfigus ile malinite birlikteliği olan hastaların tanısı %62,5'unda PV, %25'inde PNP ve %12,5'inde PVeg ile uyumluydu. Bu bulgular pemfigus ile malinite birlikteliğinin her zaman PNP anlamına gelmediğini göstermektedir.

Pemfigusun standart bir tedavisi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda tedavi yaklaşımlarının oldukça farklı olabildiği görülmektedir (4,102,103,146-148). Günümüzde tedavi esas olarak hastanın yaşına, hastalığın şiddetine ve pemfigus alt grubuna bağlı olarak oluşturulmaktadır (103). Sistemik kortikosteroidler tedavinin temel taşıını oluşturmakta, kortikosteroidlerin kümülatif yan etkilerini azaltabilmek ve ilaçların birlikte kullanılmasıyla oluşan sinerjistik immünsüpresif etkinin sağlanması amacıyla sıklıkla adjuvan immünsüpresif ilaçlarla birlikte kullanılmaktadırlar (1,23,86,129,147,149,150). Tedavide amaç en az yan etki oluşturan en düşük dozu kullanarak hastalık aktivitesini baskılayıp sonuçta en kısa sürede remisyonu oluşturmak ve tedavinin kesilmesine olanak sağlayabilmektir (1,2).

Çalışmamızda hastaların yaşı, hastalığın yaygınlığı ve pemfigusun alt grubu göz önüne alınarak hastaların %36,6'sında sadece sistemik kortikosteroid %59,5'inde kortikosteroid ve immünsüpresif ve %3,9'unda kortikosteroid ve dapson ile tedaviye başlanmıştı. İsrail, Kuveyt, Bulgaristan, İran ve Türkiye'de yapılan çalışmalarda pemfigus hastalarında hastalık şiddetine göre sistemik kortikosteroidlerin tek başına ya da adjuvan ilaçlar ile birlikte başlandığı bildirilmiştir(16,18,22,23,85,129).

Başlangıç tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin optimal dozu için günümüzde bile belli bir kural oluşturulamamıştır (17,22,86,102,146,150). Ancak başlangıç sistemik kortikosteroidlerin dozunun hastalığın şiddetine göre belirlenmesi sık uygulanan bir yaklaşımdır (16,102). Yapılan çalışmalarda pemfigus hastalarında tek başına veya adjuvan tedavilerle birlikte başlangıç sistemik kortikosteroid dozu 30-120 mg/gün prednizolon arasında değişmektedir (16,17,22,26,126). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda ortalama 88,5 mg/gün (16-160 aralığında) metilprednizolon ile sistemik kortikosteroid tedavisine başlanmıştır.

Çalışmamızda PF hastalarında daha düşük doz sistemik kortikosteroid (ortalama 74,1 mg/gün) ile tedaviye başlandığı görüldü. PV ile PF'un klinik seyirlerini karşılaştıran çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak PF hastalarında tedaviye daha düşük doz ile tedaviye başlandığı bildirilmiştir (22,23,126,151). PF hastalarında

daha düşük doz sistemik kortikosteroid tedaviye başlanması, çoğunlukla sadece deri tutulumu ile seyretmesi ve hastalık şiddetinin daha hafif olmasıyla açıklanabilir.

Yine çalışmamızda deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda daha yüksek doz sistemik kortikosteroid ile tedaviye başlandığının görülmesi deri ve mukoza tutulumu olan hastaların %91,8'inin PV alt grubunda olması, ve hastalığın daha şiddetli seyretmesi ile ilişkilendirilebilir. Uzun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PV'li tüm hastalara hastalığın şiddetine göre 40-120 mg/gün arasında değişen sistemik kortikosteroid (prednizolon) ve 2-3 mg/kg/gün azatioprin ile; PF hastalarında ise daha düşük doz sistemik kortikosteroidin tek başına ya da topikal steroidlerle birlikte başlandığı bildirilmiştir (16). Mimouni ve arkadaşları da 155 PV hastası ile yaptıkları bir çalışmada hastalığın şiddetine göre 1-2 mg/kg/gün sistemik prednizon, hastaların %20'sinde adjuvan ilaç ile tedaviye başladıklarını ve adjuvan olarak en sık azatioprinin (%90) seçildiğini bildirmişlerdir (129). Kavusi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PV'li tüm hastalara 2 mg/kg/gün sistemik prednizolon ve 2-2,5 mg/kg/gün azatioprin ile tedaviye başlandığını bildirmişlerdir (4).

Çalışmamızda deri ve mukoza tutulumu olan hastaların başlangıç tedavisinde sistemik kortikosteroid ve immünsüpresif ile tedaviye daha sık başlandığı görüldü ($p=0,027$). Başlangıç tedavisinde sadece deri tutulumu olan hastaların %48,6'sında, sadece mukoza tutulumu olan hastaların %55,3'ünde, deri ve mukoza tutulumu olan hastaların ise %67,4'ünde kortikosteroid ve immünsüpresif birlikte başlanmıştı. Türkiye ve İran'da yapılan çalışmalarda PV'li tüm hastalara sistemik kortikosteroidler ve azatioprin ile tedaviye başlandığı bildirilmiştir (4,16). Literatürde başlangıç tedavisi birçok yayında değişik yaklaşımlar ışığında farklılıklar göstermekle birlikte hastalığın şiddeti arttıkça steroidi azaltmak amacıyla adjuvan tedavi kullanımı sıklığının arttığı görülmektedir (16,18,22,85,129).

Literatürdeki araştırmaların çoğunda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da, adjuvan tedavide en sık kullanılan ilaç azatioprin idi (4,5,16,17,85,129,130,148,152). Çalışmamızda azatioprin, tedaviye başlarken adjuvan kullanılan hastaların %85,7'sinde ilk tercih olarak seçilmişti.

Literatürde azatioprinin 1-3 mg/gün arasında değişen dozlarda ve sıklıkla *steroid sparing ilk adjuvan* olarak başlandığı bildirilmiştir (4,16,17,22,152). Çalışmamızda da azatioprin hastanın kilosuna ve hastalığın şiddetine bağlı olarak hastaların % 52,2'sinde

150 mg/gün, %46,6'sında 100 mg/gün ve %1,2'sinde de 50 mg/gün dozunda, hastaların %78,8'inde *steroid sparing ilk adjuvan olarak* başlanmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte çalışmamızda PV ve PVeg hastalarında azatioprin adjuvan tedavide daha sıklıkla kullanılmıştır.

Çalışmamızda azatioprin kullanma süresi ortalaması $29,7 \pm 31,5$, ortanca 18 aydır. Mimouni ve arkadaşları pemfigusta adjuvan tedavide kullanılan immünsüpresiflerin (en sık azatioprin) hastaların %46'sında 6 ay-1 yıl, %36'sında ise 1-2 yıl süreyle, Kavusi ve arkadaşları 6-18 ay süreyle kullanıldığını bildirmişlerdir (4,146). Çalışmamızda azatioprin kullanım süresi literatür verileri ile uyumlu olmakla birlikte daha uzun süre kullanılması hastaların daha uzun takip (22 yıllık takip) edilmeleriyle ilişkilendirilebilir.

Azatioprin kullanılan hastaların (n=161) %57,1'inde tedavi seyrinde en az bir yan etki görülmüş ve %11,8'inde (n=19) bu nedenle azatioprin tedavisi sonlandırılmıştır. Yan etkilerin çoğu hafif ve orta şiddette olup en sık görülen yan etkiler bakteriyel infeksiyonlar (%24,2) ve karaciğer enzim yüksekliği (%15,5) olmuştur. Bakteriyel infeksiyonların çoğu hafif şiddette olup en ciddi yan etki 5 hastada alt solunum yolu infeksiyonu ve 1 hastada da menenjit olarak görülmüştür. Yan etki sebebiyle ilacı kesilen hastaların %47,3'ünde (n=9) karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır. Çalışmamızda pansitopeni sadece 2 hastada görülmüştür. Beissert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, adjuvan olarak azatioprin başlanan 18 hastada yan etkilerin çoğunun hafif ve orta şiddette olduğu, en şiddetli görülen yan etkilerin hastaların 1'inde pnömoni, 1'inde hipertansiyon ve 1'inde de diare olduğu bildirilmiştir (147). Chaidemenos ve arkadaşları da azatioprin kullanılan 18 hastanın %37'sinde (n=7) karaciğer enzim yüksekliği, %26'sında da hematolojik toksisite görüldüğünü bildirmişlerdir (153).

Çalışmamızda 34 hastada adjuvan olarak kullanılan mikofenolik asit hastaların %35,2'sinde (n=8) *steroid sparing ilk adjuvan olarak* seçilmiştir. Mikofenolik asit kullanma süresi ortalama $34,6 \pm 27,8$ ve ortanca 31 aydır. Powell ve arkadaşları da pemfiguslu 17 hastada mikofenolik asiti hastaların %64,7'sinde 1 yıldan uzun süreyle kullandıklarını bildirmişlerdir (154).

Mikofenolik asit tedavisi seyrinde bildirilen yan etkiler başlıca gastrointestinal, genitouriner ve hematolojik sistemlerle ilişkili olup çoğu doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür (155,156). Mimouni ve arkadaşları mikofenolat mofetil kullandıkları 44 pemfigus hastasında en sık görülen yan etkinin gastrointestinal şikayetler, Powell ve arkadaşları ise en sık görülen yan etkinin lenfopeni olduğunu bildirmişlerdir (154,157).

Çalışmamızda mikofenolik asit kullanılan hastalarda çoğu hafif şiddette görülen bakteriyel infeksiyonlar (%20,6) ve dislipidemi (%20,6) en sık görülen yan etkiler olmuştur. Gastrointestinal yakınmalar ise hastaların %11,8'inde (n=4) görülmüştü.

Hastaların 23'ünde tedavinin herhangi bir döneminde dapson kullanılmıştı. En sık görülen yan etkisi dozun azaltılması ile gerileyen ve hafif düzeyde olan methemoglobinemi olup hemolitik anemi hiç bir hastada görülmemiştir. Dapson kullanma süresi ortalama 16,6, ortanca 6 aydır. Literatürde dapsonun IgA pemfigusu ve PH'in tedavisinde ilk seçenek olarak başarıyla kullanıldığı ayrıca pemfigusun diğer alt gruplarında da etkili ve güvenilir bir adjuvan olduğu bildirilmiştir (107,157-160). Dapsonun 50-300 mg/gün dozunda, ortalama 16,8 ay süreyle kullanıldığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (160,161). Singapur kaynaklı bir çalışmada; adjuvan tedavide hastaların çoğunda dapson kullanılmış ve pemfigus tedavisinde etkili bulunmuştur (126). Yapılan çalışmalarda hemolitik anemi ve methemoglobineminin en sık görülen yan etkiler olduğu bildirilmiştir (162,163).

Pemfiguslu hastalarımızda tedaviye bağlı yan etkilerin sık olduğu (%92,7) ancak tedavi kesilmesini ya da ilaç değişikliğini gerektirecek ciddi yan etkilerin az olduğu görüldü. Oral kandidiyazis (%60,3) dışında en sık görülen yan etki bakteriyel infeksiyonlardı (%34). Bu komplikasyonu dislipidemi (%28,4), osteoporoz (%25,9), cushingoid görünüm (%22), steroide bağlı gelişen diyabet (%19), fungal infeksiyonlar (%18,1, oral kandidiyazis dışındakiler) izliyordu. Olgularımızda ortaya çıkan yan etkilerin dağılımı, yapılan çalışmaların çoğunun sonuçlarıyla uyumluydu (16,17,22,23,85,86,136,164). Bakteriyel infeksiyonlar en sık görülen yan etkiler arasında yayınlarda sıkça bildirilmiştir (17,22,85,136,164). Çalışmamıza benzer olarak Tunus ve İran'da yapılan çalışmalarda da bakteriyel infeksiyonlar pemfigusun tedavisi seyrinde oral kandidiyazisten sonra en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir (85,136). Cushingoid değişiklikler, osteoporoz, steroide bağlı gelişen diyabet, bazı çalışmalarda en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir (16,22,129,152,164).

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde klinik takip ya da remisyon ve mortalite en iyi göstergeler olarak kullanılmaktadır (4,5,17,102,153). Pemfiguslu hastalarda remisyonu gösteren herkes tarafından kabul edilmiş ortak kriterler bulunmamakta, remisyon kriterleri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir (4,103). Bu durum sonuçların yorumlanmasında da oldukça güçlükler yaratmaktadır. Çalışmamızda remisyonun belirlenmesi Murrell ve arkadaşlarının birçok otörün katılımıyla üzerinde

anlaştıkları kriterlerin genel yaklaşımımız doğrultusunda modifiye edilmesiyle oluşturuldu (125).

Yayınlarda başlangıç remisyonu %38,3-86 arasında değişmektedir (21,129,153,157). Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastaların %81,9'unda başlangıç remisyonu görülmüştü.

Başlangıç remisyonu hastalık şiddeti hafif olan hastalarda (%100) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görülmüştür (p=0,010). Bizim çalışmamıza benzer olarak, Herbst ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da remisyonun hastalığı hafif şiddetli olan hasta grubunun (pattern 1) tümünde görülürken (%100), hastalığı daha şiddetli olan hasta grubunda (pattern 4) ise hiç görülmediği bildirilmiştir (103). Kavusi ve arkadaşları da 1. yılın sonunda remisyonun, hastalığı daha şiddetli başlayan deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda, sadece deri ya da sadece mukoza tutulumu olan hastalardan daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (4). Yine Ishii ve arkadaşları remisyonun hastalık şiddetini daha hafif olarak saptadıkları PF hastalarında, PV hastalarından daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (23).

Çalışmamızda sadece deri tutulumu olan hastaların %71,8'inde, deri ve mukoza tutulumu olan hastaların %82,2'sinde ve sadece mukoza tutulumu olan hastaların ise %89,4'ünde başlangıç remisyonu görülmüştür. Başlangıç remisyonu sadece mukoza tutulumu olan hastalarda sadece deri tutulumu olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görülmüştür (p=0,037). Kavusi ve arkadaşları sadece mukoza ya da sadece deri tutulumu olan hastalarda 1. ve 2. yıl sonunda remisyonun deri ve mukoza tutulumu olan hastalardan daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (23). Scully ve arkadaşları ise sistemik tedavi ile 3. ayın sonunda oral mukoza tutulumu olan 28 hastanın sadece 5'inde (%18) lezyonların gerilediğini bildirmişlerdir (152). Bizim çalışmamızda sadece mukoza tutulumu olan hastalarımızda (n=47) başlangıç remisyonunun daha fazla görülmesi, hastaların kliniğinin çoğunluğunun hafif (%19,1) ve orta (%59,6) şiddetli olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde başlangıç remisyonuna kadar geçen süre ile ilgili veriler azdır. Çalışmamızda başlangıç remisyonuna kadar geçen süre ortanca 9 ay (aralık: 3-114 ay) olarak saptanmıştır. Ancak bu sürenin verilen başlangıç tedavileri ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamıza benzer olarak Mimouni ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarında, prednizolon ve mikofenolat mofetil ile tedaviye başladıkları 31 PV ve 11 PF hastasında, ortanca 9 ayda (aralık:1-13 ay) başlangıç remisyonunun

başladığını bildirmişlerdir (157). Olszewska ve arkadaşları da başlangıç remisyonunun sadece sistemik kortikosteroid tedavi ile 20 hastada $7,2\pm 13,1$ ayda, sistemik kortikosteroid ve azatioprin verilen 16 hastada $6,8\pm 10,5$ ayda görüldüğünü bildirmişlerdir (165). Chaidemenos ve arkadaşları ise mukoza tutulumu olan 36 pemfigus hastasında başlangıç remisyonuna kadar geçen sürenin, sadece sistemik kortikosteroid ile tedaviye başlanılan hastalarda ortalama 119,7 gün, sistemik kortikosteroid ve azatioprin ile tedaviye başlanan hastalarda ise ortalama 234,5 gün olduğunu bildirmişlerdir (153).

Çalışmamızda hastaların %66,3'ü 1 yıldan önce remisyona girmişlerdi. Kavusi ve arkadaşları 128 PV hastası ile yaptıkları çalışmalarında, 1. yılın sonunda hastaların %63,3'ünde hastalığın hala aktif dönemde olduğunu, hastaların %36,8'inde remisyon görüldüğünü bildirmişlerdir (4). Mimouni ve arkadaşlarının çalışmalarında ise hastaların %86'sının 1 yıldan önce remisyona girdikleri bildirilmiştir (129). Bildirilen remisyon sürelerindeki bu farklılıklar, büyük oranda çalışmalardaki remisyon kriterleri, hastalık şiddeti ve klinik tiplerin farklılıklarına dayanmaktadır.

Çalışmamızda sadece deri tutulumu olan hastalarda başlangıç remisyonu (ortanca: 7 ay, aralık:4-44 ay) diğer klinik tiplerden daha kısa sürede görülmüştür ($p=0,003$). İstatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda (ortanca: 10 ay, aralık: 3-114 ay) ise bu süre en uzun idi. Yine Kavusi ve arkadaşları çalışmalarında deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda, 1. yılın sonunda remisyon oranının diğer tiplerden daha az olduğunu bildirmişlerdir (4). Olszewska ve arkadaşları sadece deri tutulumu olan sistemik kortikosteroid ve siklofosamid ile tedaviye başlanılan bir hastada 5 ay sonra klinik remisyon görüldüğünü bildirmişlerdir (166).

Çalışmamızda tümünde sadece deri tutulumu görülen PE hastalarında (ortanca: 6,5 ay, aralık: 5-8 ay) başlangıç remisyonu diğer klinik alt gruplarından daha kısa sürede görülmüştür ($p=0,018$). Jablonska ve arkadaşlarının çalışmalarında sistemik kortikosteroid ve metotreksat ile tedavi başlanan 7 PE hastasının hepsinde, lezyonların kısa sürede gerileyerek hastalığın remisyona girdiği bildirilmiştir (167).

Çalışmamızda tedaviye 120 mg/gün ve daha yüksek dozlarda sistemik kortikosteroidle başlanılan hastalarda (ortanca:11,5 ay, aralık:6-114 ay) başlangıç remisyonuna kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlara dayanarak başlangıç remisyonuna kadar geçen süre, hastalığın klinik şiddeti ile doğrudan ilişkili olup klinik şiddete göre verilen tedavi bu süreci birincil

olarak etkileyen bir faktör değildir. Ancak hastalık şiddeti-remisyon-ilaç ilişkisinin tam olarak ortaya konulabilmesi için şiddeti aynı olan gruplarda farklı tedavilerin kullanıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda başlangıç remisyonunda kalma süresi ortanca 13 ay (aralık:1-146 ay) olarak saptanmıştır. Hastaların %47,8'inde ilk 1 yıl, %39,8'inde 1-3 yıl içinde aktivasyon görülmüştür. Micali ve arkadaşlarının 84 pemfigus hastası ile yaptıkları çalışmalarında, remisyon görülen 39 hastada ortalama 10 ay (aralık: 30 gün-5 yıl) sonra aktivasyon görüldüğü bildirilmiştir (21). Beisert ve arkadaşları da başlangıç remisyonunda kalma süresinin, sistemik kortikosteroid ve azatioprin ile tedavi edilen hastalarda 258 ± 183 gün, sistemik kortikosteroid ve mikofenolat mofetil kullanılan hastalarda 123 ± 103 gün olduğunu bildirmişlerdir (147). Olszewska ve arkadaşları başlangıç remisyonu süresinin (en az 6 hafta lezyonsuz) sadece sistemik kortikosteroid başlanılan hastalarda $10,5\pm 6,86$ ay, sistemik kortikosteroid ve azatioprin alan hastalarda $16,4\pm 17,36$ ay olarak bildirmişlerdir (165). Yine Uzun ve arkadaşları tarafından tam klinik yanıt görülen hastalarda ortalama remisyon süresi 8 ay olarak bildirilmiştir (16). Çalışmamızda başlangıç remisyonunda kalma süresinin verilen başlangıç tedavileri ile ilişkili olmadığı saptanmış, bildirilen çalışmalara göre daha uzun olduğu görülmüştür.

Pemfigusta literatürde bildirilen aktivasyon oranları oldukça geniş bir aralıkta değişmektedir (4,21,129,133,136). Çalışmaların çoğunda aktivasyonun nasıl değerlendirildiği açık olarak belirtilmemiştir.

Aktivasyon oranı Kavusi ve arkadaşlarının 128 PV hastası ile yaptıkları çalışmalarında %55,7, Micali ve arkadaşlarının 84 pemfigus hastası ile yaptıkları çalışmalarında %57,3, Zarea ve arkadaşları'nın 15 PV ve 22 PF'lu toplam 37 hasta ile yaptıkları çalışmalarında %42,5, Qasmi ve arkadaşlarının 28 pemfigus hastası ile yaptıkları çalışmalarında ise %25,3 olarak bildirilmiştir (4,21,133,136). Mimouni ve arkadaşları ise 155 pemfigus hastası ile yaptıkları çalışmalarında aktivasyonun, hastalık kontrolü sağlanan hastaların %98'inde görüldüğünü bildirmişlerdir (129). Pemfiguslu hastalarda remisyonu ve devamında da aktivasyonu değerlendiren genel kriterlerin olmaması, sonuçların yorumlanmasında da güçlükler yaratmaktadır.

Çalışmamızda remisyonunda izlenen hastalarda yeni lezyon çıkışının bulunması ve 10 mg/gün üzerinde metilprednizolona ihtiyaç duyulması aktivasyon olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda başlangıç remisyonu görülen hastaların (n=190) %59,5'inde en az bir aktivasyon görülmüştür. Aktivasyon hafif şiddetli hastalıkta

%47,8, orta şiddetli hastalıkta %57,7, şiddetli hastalıkta ise %70,5 oranında görülmüştür. İstatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte hastalık şiddeti arttıkça aktivasyon oranının arttığı saptanmıştır (p=0,161).

Pasrichia ve arkadaşları 79 pemfiguslu hasta ile yaptıkları çalışmalarında aktivasyon oranını %35,5, tedaviyi tamamlamayan hastalarda ise %52 olarak bildirmişlerdir (168). Kandan ve arkadaşları da deksametazon-siklofosfamid ile tedavi sırasında, tedaviyi tamamlamayan ya da düzensiz tedavi alan hastalarda aktivasyonun daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Benzer olarak çalışmamızda da aktivasyon takiplere düzensiz gelen hastalarda (%75,9'unda) daha fazla görülmüştür (p=0,004).

Çalışmamızda aktivasyon sebeplerine bakıldığında hastaların %28,7'sinde aktivasyon doz azaltılırken görülmüştü. Bunu düzensiz ilaç kullanımı, düzensiz takip ve tedavi seyrinde araya giren infeksiyonlar izlemekteydi. Çalışmamıza benzer olarak Demircioğlu ve arkadaşları da takibi yapılan hastaların %52'sinde kortikosteroid dozu azaltılırken aktivasyon görüldüğünü bildirmişlerdir (148).

Remisyon tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir parametredir. Literatürde bildirilen remisyon oranları yayınlar arasında oldukça geniş bir aralıkta değişmektedir (16,17,22,85,129,103,133,147,153).

Çalışmamızda en az bir yıldır tam remisyonunda ve ilaçsız olarak takip edilen hastalar şifa; lezyonsuz, 1 yıldan kısa süredir ilaçsız takip edilen hastalar ile 6 ay \leq süredir halen en fazla 10 mg/gün dozunda metilprednizolon ile tedavisi devam eden hastalar tam remisyonunda; minimal tedavi alan, en az iki aydır kendiliğinden veya topikal kortikosteroid tedavi ile bir hafta içinde gerileyen lezyonları bulunan hastalar ile lezyonsuz, remisyon süresi $2 \leq$ ve < 6 ay olan hastalar kısmi remisyonunda kabul edilmişlerdi. Bu kriterler ışığında şifa oranı %20,7, tam remisyon oranı %28,4, kısmi remisyon oranı %19,8 olarak saptanmıştır. Şifa ve tam remisyon görülen hastalar ortalama $58,9 \pm 55,9$ aydır (aralık: 6-192 ay, ortanca: 33,5 ay) remisyonunda izleniyorlardı. Bu sonuçlar literatürdeki çoğu araştırmanın verileri ile uyumluluk göstermekle birlikte çalışmamızda saptadığımız remisyon süresinin birçok çalışmada bildirilen değerlerden daha uzun süreli olduğu görülmüştür (4,5,16,17,136,153,157).

Herbst ve arkadaşlarının sistemik kortikosteroid ve bazı hastalarda adjuvan ilaçlarla tedaviye başlanılan 40 PV'li hasta ile yaptıkları çalışmalarında tam (en az 1 aydır lezyonsuz ve tedavisiz iken) ve uzun süreli (6 ay ve daha uzun) remisyonun 2.

yılın sonunda %25, 5. yılın sonunda %50 ve 10. yılın sonunda %75 oranında görüldüğünü ve remisyonun ortalama 4 yıl sürdüğünü bildirmişlerdir (103).

Alsaleh ve arkadaşları %17'sinde sadece sistemik kortikosteroid, %76'sında sistemik kortikosteroid ve azatioprin, %7'sinde sistemik kortikosteroid ve siklosporin ile tedaviye başladıkları 39 PV, 11 PF ve 4 PE hastası ile yaptıkları çalışmalarında, hastaların %20'sinde ortalama 5 yıl (1,5-5 yıl) süren tam remisyon (lezyonsuz ve tedavisiz) görüldüğünü, hastaların %28'inde 10 mg/gün'den fazla ve %52'sinde ise 10 mg/gün'den az prednizolon ile tedaviye devam edildiğini bildirmişlerdir (22).

Uzun ve arkadaşları 148 pemfigus hastası ile yaptıkları çalışmalarında hastaların %39,4'ünde ortalama 9 ay (1-18 ay) süren tam remisyon (lezyonsuz ve tedavisiz) görüldüğünü bildirmişlerdir (16).

Davatchi ve arkadaşlarının %18'inde sistemik kortikosteroid, %71'inde sistemik kortikosteroid ve azatioprin, %23'ünde farklı adjuvanlarla tedaviye başladıkları 1209 pemfigus hastası ile yaptıkları çalışmalarında hastaların %9,3'ünde tam remisyon (lezyonsuz ve tedavisiz) görüldüğünü, hastaların %29'unda hastalığın aktif olduğunu ve hastaların %39'unun da düşük doz kortikosteroid aldıklarını bildirilmiştir (85).

Literatürde remisyon kararı ve tipleri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Sonuçların yorumlanmasında oluşan güçlükler çalışmalar arasında remisyon kararının standart olmaması ile ilişkilendirilebilir. Pemfigusun değerlendirilmesindeki bu belirsizlikleri ortadan kaldırmak için remisyonun saptanmasında üzerinde görüşbirliği sağlanan, genel kriterlere ihtiyaç vardır (103,129).

Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte tam remisyonun PE'lu hastalarda daha fazla görüldüğü (%62,5, 5 hastada) ve daha uzun sürdüğü (aralık: 12-184 ay, ortanca:116 ay) saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Ryan ve arkadaşlarının 70 pemfigus hastası ile yaptıkları çalışmalarında, takibi yapılan 17 PE hastasının 11'inde tam remisyon görüldüğü ve bu alt grubun daha selim seyirli olduğu vurgulanmıştır (169). Yine Seidenbaum ve arkadaşlarının 17'si PE olan 115 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, sadece deri tutulumu olan hastalarda klinik remisyonun daha sık, aktivasyonun ise daha az görüldüğü bildirilmiş ve bu sonuç PE alt grubu ile ilişkilendirilmiştir (170).

Literatürde pemfigusun oral tutulumunun klinik sonuçları oldukça farklı bildirilmiştir (4,16,133,136,152,157).

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla birlikte, sadece mukoza tutulumu olan hastalarda remisyon diğer klinik tiplerden daha yüksek oranda görülmüştür (p=0,087). Şifa ve tam remisyon sadece mukoza tutulumu olan hastaların %55,3'ünde, deri ve mukoza tutulumu olan hastaların %48'inde, sadece deri tutulumu olan hastaların %46,1'inde saptanmıştır.

Zaraa ve arkadaşlarının 17'sinde mukoza tutulumu olan 22 PV ve sadece 1'inde mukoza tutulumu olan 15 PF hastası ile yaptıkları çalışmalarında, remisyonun PV hastalarında %64 ve PF hastalarında %73 oranında görüldüğünü her iki alt grup arasında klinik seyir bakımından fark olmadığını bildirmişlerdir (136). Benzer olarak Mimouni ve arkadaşları da sistemik kortikosteroid ve mikofenolat mofetil ile tedaviye başlanılan 31 PV'li ve 11 PF'lu hasta ile yaptıkları çalışmalarında, PV'li hastaların %71'inde, PF'lu hastaların %45'inde tam remisyon (en az 4 haftadır lezyonsuz ve minimum tedavi almakta iken) ve PV'li hastaların %3'ünde, PF'lu hastaların %36'sında kısmi remisyon (1 haftada gerileyen az sayıda lezyon varlığında ve minimum tedavi almakta iken) görüldüğünü ayrıca hastaların %24'ünde tedaviye yanıt alınmadığını bildirmişlerdir (157).

Kavusi ve arkadaşları 128 PV hastası ile yaptıkları çalışmalarında 1. ve 2. yılın sonunda deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda remisyonun, sadece mukoza ya da sadece deri tutulumu olan hastalardan daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (4).

Bu çalışmalara göre sadece mukoza tutulumu olan hastalarda remisyon oranları diğer klinik tiplere göre çok farklılık göstermemekte, yeterli sürelerde takip edildiği takdirde remisyon oldukça sık görülebilmektedir.

Ancak farklı olarak Scully ve arkadaşları (152) ile Qasmi ve arkadaşları (133) oral tutulumunun deri tutulumuna göre daha yavaş iyileştiğini ve tedaviye daha dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Uzun ve arkadaşları da PV'li hastalarda sadece oral mukoza tutulumunun prognozunun diğer klinik tiplerden daha iyi olduğunu, düşük doz kortikosteroidlerle hafif alevlenmelerin baskılanabildiğini, ancak bu hastaların tam remisyona girmediğini bildirmişlerdir (16).

Literatürde hastalığı şiddetli olan hastalarda remisyon oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (4,5,23,103)

Herbst ve arkadaşları tarafından hastalık şiddeti hafif ve orta olan hastaların uzun süren tam remisyona, şiddetli olan hastalardan 2 kat daha fazla girdikleri bildirilmiştir (103).

Carson ve arkadaşları da sadece sistemik kortikosteroid ile tedavi edilen hasta grubunda, hastalığı şiddetli olan hastalarda remisyonun daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (171).

Esmaili ve arkadaşlarının sistemik kortikosteroid ve mikofenolat mofetil ile tedaviye başladıkları 31 PV hastası ile yaptıkları çalışmalarında hastalığı daha yaygın olan hastalarda remisyonun daha az görüldüğü bildirilmiştir (172).

Ishii ve arkadaşları hastalığın yaygınlığı ve klinik alt gruplara göre tedavi uyguladıkları, hastalık şiddeti orta ve şiddetli olan 28 PV'li ve hastalık şiddeti hafif olan 15 PF'lu hasta ile yaptıkları çalışmalarında PV'li hastaların %21'inde ve PF'lu hastaların %53'ünde tam remisyon (kriterler belirtilmemiştir) görüldüğünü bildirmişlerdir (23).

Çalışmamızda da literatürde bu konuda yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak hastalığı şiddetli olan hastalarda remisyon daha az görülmüştür ($p=0,009$). Şifa ve tam remisyon hastalığı şiddetli olan hastaların %40'ında, orta olan hastaların %49,3'ünde ve hafif olan hastaların ise %69,5'inde saptanmıştır. Yanıtsızlık oranı ise sırasıyla %25,5, %12,3, %4,3 olarak görülmüştür.

Literatürde sadece sistemik kortikosteroid ile kortikosteroid ve azatioprin ile tedavi verilen hastalarda remisyon sonuçları değişmektedir (5,153,165,171). Çalışmamızda sadece kortikosteroid ile tedaviye başlanılan hastalarda tam remisyonun daha fazla görüldüğü saptanmıştır ($p=0,040$). Tedavinin başında hastalığı daha şiddetli ve lezyonları daha yaygın olan hastalarda kombine tedavi, hastalığı daha hafif ve lezyonları daha sınırlı olan hastalarda ise sadece sistemik kortikosteroidler tercih edilmiş, takip sürecinde tedaviye yanıt, hastalığın progresyonuna ve hastanın özelliklerine göre tedavide değişiklikler yapılmıştı. Tüm tedavi seyrinde hala sadece sistemik kortikosteroid alan hastalarda remisyon oranlarının yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür ($p=0,189$). Shamsadini ve arkadaşları 55 pemfigus hastası ile yaptıkları çalışmalarında sadece kortikosteroid alan hastalarda sağkalım oranlarının kortikosteroid ve azatioprin alan hastalardan daha yüksek olduğunu saptamışlar ve bu sonucu hastalığı şiddetli olan hastalarda daha fazla kombine tedavi kullanılmasına bağlamışlardır (173).

Tedavinin başında olduğu gibi sonunda da araştırmacılar arasında tedavi yaklaşımları oldukça farklı olmakta, uzun süren tam remisyonda bile tedavinin sonlandırılıp sonlandırılmayacağı konusu halen belirsizliğini korumaktadır

(4,129,146,174). Bazı araştırmacılar düşük doz kortikosteroid ile tedaviye devam ederken, diğerleri tamamen tedaviyi sonlandırmaktadırlar (108,129,146). Birkaç çalışmada remisyonun yanında prognozun değerlendirilmesinde yararlanılmak üzere değerşen sürelerde lezyonsuz ve tedavisiz olan hastalar şifa olarak tanımlanmışlardır (102,175).

Ikeda ve arkadaşları 20 yıl takip ettikleri 52 PV ve 17 PF hastası ile yaptıkları çalışmalarında en az 1 yıldır lezyonsuz olan ve tedavi almayan hastaları şifa olarak sınıflandırmışlar; şifa oranının %24,6 olduğunu bildirmişlerdir (102). Kandan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da, hiç aktivasyon görülmeyip en az 2 yıldır lezyonsuz olan ve tedavi almayan hastalar şifa olarak ortaya konulmuş ve ortalama 5 yıl süreyle takibi yapılan 32 pemfigus hastasında şifa oranı %18,7 olarak bildirilmiştir (175).

Çalışmamızda en az 1 yıldır lezyonsuz olan ve tedavisiz olarak izlenen hastalar şifa olarak kabul edilmiş ve literatür ile uyumlu olarak şifa oranı %20,7 olarak saptanmıştır. şifa görülen hastalarda ortalama remisyon süresinin ortanca 88,5 ay (aralık: 19-189 ay) olduğu görülmüştür.

En az 1 yıldır lezyonsuz ve tedavisiz olan hastalarda aktivasyon daha az olarak saptanmıştır ($p<0,001$).

Sadece mukoza tutulumu olan hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamakla birlikte remisyon daha çok görülmüş ve tedavinin kesilmesi mümkün olabilmıştır. Deri ve mukoza tutulumu olan hastaların %24,5'inde, sadece deri tutulumu olan hastaların %28'inde, sadece mukoza tutulumu olan hastaların ise %40'ında şifa olmuştu.

Bu çalışmada sadece kortikosteroid tedavisi alan hastalarda istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte şifanın daha fazla görüldüğu belirlenmiştir ($p=0,172$). Tedavi sürecinde sadece kortikosteroid alan hastaların %29,6'sında, kortikosteroid ve immünsüpresif alan hastaların ise %20,5'inde şifa görülmüştü. şifanın tedavide sadece kortikosteroid kullanılan hastalarda daha fazla görülmesi, daha yaygın ve klinik olarak daha şiddetli tutulum gösteren hastalarda kombine tedavinin daha fazla kullanılması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda şifa görülen hastalarda takip süresinin daha uzun olduğu görülmüştür ($p<0,001$). şifa görülen hastalarda ortalama takip süresi ortanca: 132,5 ay (aralık: 29-264 ay) idi. Herbst ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarında, tam remisyon oranının 2.

yılın sonunda %25, 5. yılın sonunda %50 ve 10. yılın sonunda %75 olduğunu belirterek, takip süresinin remisyona üzerindeki pozitif etkisi üzerinde durmuşlardır (103).

Tedavi edilmediğinde neredeyse daima ölümcül olan pemfigus sistemik kortikosteroidler ve adjuvan immünsüpresiflerin kullanılmaya başlaması ile günümüzde büyük oranda tedavi edilebilen, hatta şifa sağlanabilen bir hastalık olmuştur (16,105,135,148). Literatürde son yıllarda yapılan çalışmalarda ölüm oranı %3 ile %16 arasında bildirilmektedir (16-18,26,85,103,136,152,153,174,175). Çalışmamızda saptadığımız ölüm oranı (%9,4) bu çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Literatürdeki araştırmaların çoğunda olduğu gibi çalışmamızda da erkek hastalarda ölüm daha çok görülmüştür (p=0,043). Ölen hastaların cinsiyetinin Ryan ve arkadaşları 15'inin erkek, 7'sinin kadın, Scully ve arkadaşları 2'sinin de erkek, Uzun ve arkadaşları 3'ünün erkek, 2'sinin kadın, Sadan ve arkadaşları 7'sinin erkek, 6'sının kadın olduğunu bildirmişlerdir (16,152,169,176). Ahmed ve arkadaşlarının 1982'de yaptıkları bir çalışmada ise pemfiguslu ölen 13 hastanın 10'unun kadın, 3'ünün ise erkek olduğu bildirilmiştir (177).

Pemfigusta yaşlı hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu yayınlarda sıkça bahsedilmiştir (169,178,179,180). Çalışmamızda ortalama ölüm yaşı ortanca 56 yıl olup, ölüm oranı tanı yaşı 40 yaş altında %4, 40 yaş ve üstünde %13,3 idi. Çalışmamıza benzer olarak Özarmağan ölüm oranının hastalığı (PV) 40 yaş altında başlayanlarda %8, 40 yaşından sonra başlayanlarda ise %19,3 olduğunu bildirmiştir (180). Risser ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da pemfiguslu hastalarda ölüm oranının 1-65 yaş arasında %9,8 iken 65 yaşın üzerinde ise %90,2 olduğu belirtilmiştir (178).

Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada pemfigusta ortalama ölüm yaşının 50±10 yıl olduğu bildirilmiştir (16). Bulgaristan'da yapılan bir çalışmada ise ortalama ölüm yaşı 75 olarak bildirilmiştir (18).

Ryan ve arkadaşları PV'te, hastalığı 50 yaşından sonra başlayanlarda ölüm oranının daha yüksek olduğunu bildirmişler; bunu büyük oranda yaşlanmayla sistemik kortikosteroidler ile tedavi komplikasyonlarının artmasına bağlamışlardır (169). Çalışmamızda ölen hastaların tanı yaşı ortalaması 52±14,7 yıl (ortanca: 55 yıl) olarak saptanmıştır. Tanı yaşı daha büyük olan hastalarda ölüm daha fazla görülmüştür (p=0,005).

Pemfiguslu ölen hastalarımızın 11 PV'li, 2 PE'lu, 2 PNP'lu, 1 PVeg'li, 1 PF'lu idi. Son yıllarda yapılan çalışmaların çoğunda ölümlerin en sık PV alt grubunda ve bu alt

grupta %5,7-19 oranında görüldüğü bildirilmiştir (26,85,151,179). Çalışmamızda PV'li hastalarda %5,5 olan ölüm oranının literatürde bildirilenden daha düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda sadece mukoza tutulumu olan hastaların 1'inde (%3) ölüm görülmüştü. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sadece deri tutulumu (%13,8) ile deri ve mukoza tutulumu (%10,2) olan hastalarda ölüm daha sık gözlenmişti ($p=0,316$). Mourellou ve arkadaşları (5) ile Chams-Davatchi ve arkadaşlarının (85) yaptıkları çalışmalarda da, sadece mukoza tutulumu olan hastalarda ölüm, deri tutulumu bulunanlara göre daha düşük oranda görülmüştür. Yine Türkiye'de yapılan bir çalışmada sadece mukoza tutulumu olan hastalarda hiç ölüm görülmediği, deri tutulumunun kötü prognostik faktör olduğu, ölümün bu klinik tipte daha sık görüldüğü bildirilmiştir (181). Kavusi ve arkadaşları (4) ile Ljubojevic ve arkadaşları (17) da yaptıkları çalışmalarda ölen pemfiguslu hastalarda yaygın deri ve mukoza tutulumu bulunduğunu bildirmişlerdir .

Savin ve arkadaşları hastalık süresi kısa olan hastaların sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (134). Çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla birlikte ölen hastalarda hastalık süresinin daha kısa olduğu görülmüştür ($p=0,270$). Bunun aksine olarak, Seidenbaum ve arkadaşları ise hastalık süresi 6 aydan kısa olan hastalarda ölümün, 6 aydan uzun olan hastalara göre daha az oranda görüldüğünü bildirmişlerdir (170).

Literatürde yaygın ve şiddetli tutulumlu pemfiguslu hastalarda ölümün daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (4,5,17,103,169,176). Çalışmamızda da hastalığı şiddetli olan hastalarda ölüm daha fazla görülmüştür ($p=0,002$). Başvuru esnasında hastalığı hafif olan hastaların %5,9'unda, orta olan hastaların %5,8'inde, şiddetli olan hastaların ise %21,4'ünde ölüm görülmüştü.

Başlangıç kortikosteroid dozu ile ölüm ilişkisi hakkında literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır. Bazı otörler başlangıç kortikosteroid dozunun morbidite ve mortaliteyi etkilediğini düşünürken, diğerleri bu parametrelerin birbirlerinden bağımsız olduğuna inanmaktadırlar (5,26,134,153,169,170,177).

Çalışmamızda başlangıç kortikosteroid dozu 80 mg/gün'ün altında olan grupta ölüm daha az (1 ölüm) görülmüştür ($p=0,044$). Mourellou ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada da 100 mg/gün'den yüksek dozda prednizon alan hastaların yarısında ölüm gözlenirken, 40-100 mg/gün arasında değişen dozda

kortikosteroid alanların %31'inde hastalık ölümlerle sonlanmıştır. Azatioprin ile birlikte günde 40 mg prednizon alan hastalarda ise hiç ölüm görülmemiştir (5). Yapılan çalışmalarda başlangıçtaki kortikosteroid dozunun yüksek oluşundan çok uzun süre yüksek dozda kortikosteroid kullanımı ile prognozun olumsuz yönde etkilendiği ve ölümlerin arttığı vurgulanmaktadır (5,177).

Literatürde pemfiguslu hastalarda ölümlerin çoğunun tedaviden sonra ilk 1 yıl içinde görüldüğü bildirilmiştir (5,16,134,169,170,177,180). Çalışmamızda ölen hastaların 8'i 1 yıl ve altında, 2'si 1-5 yıl, 5'i 6-10 yıl, 1'i 11-15 yıl ve 1'i 15 yılın üzerinde takip edilmişlerdi. Hastaların %41,2'si (n=8) tanıdan sonra ilk 1 yıl içinde ölmüşlerdi.

Çalışmamızda diyabetli hastalarda ölüm daha sık görülmüştür (p=0,002). Ölen 17 hastanın 10'unda (%58,8) diyabet saptanmıştı. Savin tarafından yapılan bir çalışmada pemfigus hastalarında kortikosteroid tedavinin komplikasyonu olarak ortaya çıkan diyabetin ölüme yol açabileceği bildirilmiştir (182). Mourellou ve arkadaşları da pemfigus ile birlikte olan diyabetin kötü prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (5). Shamsadini ve arkadaşlarının 55 pemfiguslu hasta ile yaptıkları çalışmalarında ölen 11 hastanın 3'ünde kontrolsüz diyabetin bulunduğu bildirilmiştir (173). Ölen hastalarda tedavi seyrinde Ryan ve arkadaşları 24 PV'li hastanın 13'ünde, Ahmed ve arkadaşları 13 PV'li hastanın 5'inde, Nair ve arkadaşları 13 PV'li hastanın 4'ünde diyabetin bulunduğunu bildirmişlerdir (169,176,177).

Sepsis çalışmalarının çoğunda en sık ölüm sebebi olarak bildirilmiştir (16,26,85,170-177). Bizim çalışmamızda ise en sık rastlanan ölüm sebepleri hastaların 4'ünde (%23,5) malinite, 4'ünde (%23,5) iskemik kalp hastalığı idi. Diğer hastalarda ölüm sebepleri; 1'inde gastrik kanama sonucu gelişen şok, 1'inde menenjit, 1'inde sepsis, 1'inde kalp yetmezliği, 1'inde diyabetik koma, 1'inde de steroid kesilmesine bağlı adrenal yetmezlik idi. Üç hastada ise ölüm nedeni tam olarak saptanamamıştı. Çalışmamıza benzer olarak Mimouni ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da en sık ölüm nedeni olan maliniteyi iskemik kalp hastalığının izlediği bildirilmiştir (129). Goon ve arkadaşları da 50 pemfiguslu hasta ile yaptıkları çalışmalarında 7 ölüm görüldüğünü ve 5'inde sebebin malinite olduğunu bildirmişlerdir (126).

Pemfiguslu hastalarımızda genel sağkalım süresi ortalaması $232,9 \pm 7,2$ ay olarak bulunmuştur. İki yıllık sağkalım oranının %94,8, 5 yıllık sağkalım oranının %94,1 ve 10 yıllık sağkalım oranının %87,2 olduğu görülmüştür. Ryan tarafından 1971 yılında

yapılan bir çalışmada pemfiguslu hastalarda ortalama sağkalım süresi 34,4 ay olarak bildirilmiştir (169). Shamsadini ve arkadaşlarının 2005 yılında İran'da yaptıkları pemfigus hastalarında sağkalım ile ilgili bir çalışmada 2 yıllık sağkalım oranı %92,7, 4 yıllık sağkalım oranı %90,2, 10 yıllık sağkalım oranı %50 olarak bildirilmiştir (173). Hastalarımızın sağkalım süresi, çalışmalarda bildirilen sürelerden daha fazla olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda erkeklerde sağkalım süresinin kadınlara göre daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,042$). Erkeklerde 1 yıllık sağkalım oranı %94,5, 10 yıllık sağkalım oranı ise %81,5 olarak bulunmuştur. Shamsadini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise kadınlarda sağkalım süresinin ilk 8 yılda erkeklerden daha düşük, 12 yıl sonra ise erkeklerle benzer olduğu, sonuçta cinsiyetler arasında ortanca sağkalım süresinde farklılık olmadığı bildirilmiştir (173).

Tanı yaşı 40 ve üzerinde olan hastalarımızda sağkalım süresi daha kısa olmasına rağmen; sağkalım süresi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,058$). Buna benzer şekilde Savin ve arkadaşları (134) ile Shamsadini ve arkadaşları (173) tarafından yapılan çalışmalarda da pemfiguslu yaşlı hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir.

Hastalığı şiddetli olan hastalarımızda sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,004$). Hastalığı şiddetli olan hastalarda 2 yıllık sağkalım oranı %95,1, 5 yıllık sağkalım oranı %87,5 ve 10 yıllık sağkalım oranı %72,8 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza benzer olarak Shamsadini ve arkadaşları da pemfigusun şiddetli olduğu hastalarda tedavide kortikosteroidler ve immünsüpresiflerin daha çok kullanıldığını ve bu hastalarda sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (173).

Çalışmamızda başlangıç kortikosteroid dozu 80 mg/gün'ün altında olan hastalarda sağkalım süresinin, 80 mg/gün \leq olan hastalardan daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0,010$). Başlangıç kortikosteroid dozu 120 mg/gün ve üstünde olan grupta 2 yıllık sağkalım oranı %95,2, 10 yıllık sağkalım oranı %81 olarak saptanmıştır.

Diyabeti olan hastalarımızda sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Diyabeti olan hastaların 2 yıllık sağkalım oranı %89,6, 5 yıllık sağkalım oranı %87,2, 10 yıllık sağkalım oranı %61,9 olarak bulunmuştur.

Malinitesi olan hastalarımızda sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa saptanmıştır ($p<0,001$). Malinitesi olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranının %66,7, 10 yıllık sağkalım oranının %25 olduğu görülmüştür.

Literatürde pemfiguslu hastaların sağkalım süreleri ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır (169,173). Çalışmamızda sağkalım süresini azaltan faktörler, erkek cinsiyet, şiddetli hastalık, başlangıç kortikosteroid dozunun yüksek olması, diyabet ve malinite bulunmasıdır. Ancak çoklu analiz yapıldığında pemfigus hastalarında diyabet ve malinite bulunması, sağkalım süresini azaltan, bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. Bunlar içinde de malinite en yüksek odds ratio oranıyla sağkalımı en çok etkileyen faktör olarak saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda hastalarımız ortalama 78,5 ay (aralık: 1-264 ay) takip edilmişlerdi.
2. Toplumumuzda pemfigus grubu hastalıklar içinde en sık görülen alt grup dağılımında birinci sırada PV yer almaktadır.
3. Çalışma grubumuzdaki 232 pemfiguslu hastanın %58,6'sı kadın, %41,4'ü erkektir.
4. Pemfigus erkeklere oranla kadınlarda daha fazla görülmekle birlikte, PVeg (p=0,022) kadın ve PE (p=0,010) erkek olguları biraz daha fazla etkilemektedir.
5. Pemfigus lezyonları hastaların büyük çoğunluğunda deri ve mukozalarda yerleşim göstermektedir. En sık tutulan vücut bölgesi ise gövdedir.
6. Pemfigus alt gruplarına göre deri ve mukoza tutulumunun sıklığı farklılık göstermektedir. Buna göre PV'te ve PVeg'ta deri ve mukoza, PF'ta ve PE'ta ise sadece deri tutulumu daha fazla görülmektedir (p<0,001).
7. Retrospektif olarak belirlenen hastalık şiddeti, hastaların %66,4'ünde orta şiddette bulunmaktaydı. Erkeklerde hastalık daha şiddetli görülmekteydi (p<0,001). Yine deri ve mukoza tutulumu bulunan hastalarda hastalık şiddeti orta ve şiddetli olan hastalar daha fazla görülmekteydi (p=0,013).
8. PF'lu hastalarda daha düşük (p=0,029), deri ve mukoza tutulumu bulunan hastalarda ise daha yüksek doz (p=0,001) sistemik kortikosteroid ile tedaviye başlanmıştı.
9. Hipertansiyon, tiroid bozuklukları ve diyabet en sık olarak pemfigusa eşlik eden hastalıklar olarak görülmekteydi. Ayrıca 5'i PV'li, 2'si PNP'lu ve 1'i PVeg'li olmak üzere hastalarımızın 8'inde eşlik eden malinite bulunuyordu.
10. Deri ve mukoza tutulumu bulunan hastalarda, hem başlangıç (p=0,027) hem de tedavi seyrinde (p=0,007) kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi daha çok kullanılmıştı.
11. Tedaviye başlarken adjuvan olarak hastaların %85,7'sinde olmak üzere en sık kullanılan ajan azatioprin idi.
12. Tedavi seyrinde oral kandidiyazis dışında en sık görülen yan etki olan bakteriyel enfeksiyonları, dislipidemi ve osteoporoz izlenmekteydi.

13. İki yüz otuz iki hastanın %81,9'unda tedavi başladıktan sonra remisyon (başlangıç remisyonu) görüldü.
14. Hastalık şiddeti hafif olan hastalar ($p=0,010$) ile sadece mukoza tutulumu bulunan hastalarda (sadece deri ile sadece mukoza tutulumu arasında; $p=0,037$) başlangıç remisyonu daha fazla görüldü.
15. Başlangıç remisyonuna kadar geçen süre ortancası 9 ay olarak bulundu.
16. Başlangıç remisyonuna kadar geçen süre sadece deri tutulumu bulunan hastalarda daha kısa ($p=0,003$), tümünde deri tutulumu bulunan PE hastalarında ise diğer klinik alt gruplarla karşılaştırıldığında en kısa olduğu saptandı ($p=0,018$).
17. Başlangıç kortikosteroid dozu 120 mg/gün metilprednizolon ve üstünde olan hastalarda, başlangıç remisyonuna kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görüldü ($p=0,001$).
18. Başlangıç remisyonunda kalma süresi ortancası 13 ay olarak bulunup hastalık süresi daha kısa olan hastalarda bu sürenin daha kısa olduğu saptandı ($p=0,013$).
19. Aktivasyon %59,5 oranında ve en sık doz azaltılırken görüldü.
20. Takipleri düzensiz olan hastalarda aktivasyon daha sık görüldü ($p=0,004$).
21. Son vizitlerinde remisyon süresinin hastaların %81,9'unda 6 ay ve daha uzun süreli olduğu görüldü.
22. Son vizitlerinde hastaların %20,7'sinde şifa, %28,4'ünde tam remisyon, %19,8'inde kısmi remisyon saptanarak, hastaların %16,4'ü aktif hastalık döneminde ve %14,7'si tedaviye yanıtız olarak değerlendirildiler.
23. Hastalığı şiddetli olan hastalarda şifa ve tam remisyon daha az görülürken bu grupta tedaviye yanıtız olan hastaların daha fazla olduğu saptandı ($p=0,009$).
24. Şifa görülen hastalarda takip süresinin daha uzun olduğu görüldü ($p<0,001$).
25. Aktivasyon şifa görülen hastalarda daha az olarak saptandı ($p<0,001$).
26. Çalışmamızda son durumları hakkında bilgi sahibi olunabilen 180 hastada ölüm oranı %9,4 (17 hastada) olarak saptandı; hastaların %41,2'si tanıdan sonra ilk 1 yıl içinde ölmüşlerdi.
27. Ölen pemfiguslu hastaların klinik alt grubu 11'inde PV, 2'sinde PE, 2'sinde PNP, 1'inde PVeg, 1'inde PF olarak saptandı.
28. Ölen hastaların 6'sı kadın, 11'i erkek olup ölüm erkeklerde istatistiksel olarak daha sık görülmüştü ($p=0,043$).

29. Ölen hastaların tanı yaşının daha büyük ($p=0,005$) ve çoğunun 40 yaş ve üzerinde olduğu saptandı ($p=0,040$).
30. Hastalığı şiddetli olan hastalarda ölüm daha fazla görüldü ($p=0,002$).
31. Ölen hastalarda daha yüksek doz sistemik kortikosteroid ile tedaviye başlanıldığı ($p=0,030$), 80 mg/gün metilprednizolondan daha düşük doz ile tedaviye başlanılan hastalarda ölümün daha az görüldüğü saptandı ($p=0,044$).
32. Diyabet ($p=0,002$) ve malinitenin ölen hastalarda daha sıklıkla pemfigus ile birlikte olduğu görüldü.
33. Ölümlerin 4'ü malinite, 4'ü iskemik kalp hastalığı, 1'i gastrik kanama sonucu gelişen şok, 1'i menenjit, 1'i sepsis, 1'i kalp yetmezliği, 1'i diyabetik koma, 1'i steroid kesilmesine bağlı adrenal yetmezlik sonucunda görüldü. 3 hastamızda ölüm sebebi bilinmemekteydi. Hastalık ya da tedavi ile ilişkili bulunan 5 ölümün 1'i kısmi remisyonda, 4'ü ise aktif hastalık döneminde bulunuyordu.
34. Genel sağkalım süresi ortalaması $232,9\pm 7,2$ ay olarak bulundu. İki yıllık sağkalım oranının %94,8, 5 yıllık sağkalım oranının %94,1 ve 10 yıllık sağkalım oranının %87,2 olduğu görüldü.
35. Erkeklerde sağkalım süresinin kadınlara göre daha kısa olduğu saptandı ($p=0,042$). Erkeklerde 2 yıllık sağkalım oranı %91,5 ve 10 yıllık sağkalım oranı %81,5 olarak bulundu.
36. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte tanı yaşı 40 ve üzerinde olan hastaların sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptandı ($p=0,058$).
37. Hastalığı şiddetli olan hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptandı ($p=0,004$). İki yıllık sağkalım oranı %95,1, 5 yıllık sağkalım oranı %87,5 ve 10 yıllık sağkalım oranı %72,8 olarak bulundu.
38. Başlangıç kortikosteroid dozu 80 mg/gün'ün altında olan hastalarda sağkalım süresinin, 80 mg/gün \leq olan hastalardan daha uzun olduğu görüldü ($p=0,010$). Başlangıç kortikosteroid dozu 120 mg/gün ve üstünde olan grupta 2 yıllık sağkalım oranı %95,2, 10 yıllık sağkalım oranı %81 olarak saptandı.
39. Diyabeti olan hastalarda sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu görüldü ($p<0,001$). İki yıllık sağkalım oranı %89,6, 10 yıllık sağkalım oranı %61,9 olarak saptandı.

40. Malinitesi olan hastalarda sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu saptandı ($p<0,001$). Bir yıllık sağkalım oranı %66,7, 10 yıllık sağkalım oranı %25 olarak bulundu.
41. Pemfigus hastalarında diyabet ve malinite bulunması, diğer faktörlerden bağımsız olarak daha kısa bir sağkalım süresi ile ilişkili bulunarak, malinitenin en yüksek odds ratio oranıyla sağkalımı en çok etkileyen faktör olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Bystryn J.C., Rudolph J.L. (2005): Pemphigus, Lancet Jul 2-8, 366(9479), 61-73
2. Ioannides D., Lazaridou E., Rigopoulos D. (2008): Pemphigus, J Eur Acad Dermatol Venereol Dec, 22(12), 1478-96
3. Bystryn JC. (2002): How should pemphigus be treated?, J Eur Acad Dermatol Venereol, 16: 562-563
4. Kavusi S, Daneshpazhooh M, Farahani F, Abedini R, Lajevardi V, Chams-Davatchi C. (2007): Outcome of pemphigus vulgaris, J Eur Acad Dermatol Venereol May, 22(5):580-4
5. Mourellou O, Chaidemenos GC, Koussidou T, Kapetis E. (1995): The treatment of pemphigus vulgaris. Experience with 48 patients seen over an 11-year period, Br J Dermatol, 133: 83-87
6. Williams DM. (1989): Vesiculobullous mucocutaneous disease: pemphigus vulgaris, J Oral Pathol Med, Dec;18(10):544-53
7. Stanley JR: Pemphigus. Dermatology in General medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katsz SI. (1999): Fitzpatrick TB. 5. baskı Mc Graw Hill Co. New York.; 447-474
8. Robinson N.D., Hashimoto T., Amagai M., Chan L.S. (1999): The new pemphigus variants, J Am Acad Dermatol May, 40(5 Pt 1), 649-70
9. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. (2000): Dermatology 2. baskı. Mönih, Springer; 650-695
10. Wu H., Schapiro B., Harrist T.J. (2005): Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. In: Elenitsas R., Johnson B.L., Murphy G.F., Elder D.E. (eds): Lever's histopathology of the skin, 9 th edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishing Philadelphia, pp. 252-262
11. Schiltz JR, Michel B. (1976): Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum, J. Invest Dermatol, 67:254-60
12. Stanley J.R., Yaar M., Hawley-Nelson P., Katz S.I. (1982): Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes, J Clin Invest Aug, 70(2), 281-8
13. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley J.R. (1991): Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion, Cell, 67:869-77

14. Ishii K., Amagai M., Hall R.P., Hashimoto T., Takayanagi A., Gamou S., Shimizu N., Nishikawa T. (1997): Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigenspecific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins, *J Immunol* Aug 15, 159(4), 2010-7
15. Simon D.G., Krutchkoff D., Kaslow R.A., Zarbo R. (1980): Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977, *Arch Dermatol* Sep, 116(9), 1035-7
16. Uzun S., Durdu M., Akman A., Gunasti S., Uslular C., Memisoglu H.R., Alpsoy E. (2006): Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases, *Int J Dermatol* May, 45(5), 223-8
17. Ljubojević S., Lipozencić J., Brenner S., Budimčić D. (2002): Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period, *J Eur Acad Dermatol Venereol* Nov, 16(6), 599-603
18. Tsankov N., Vassileva S., Kamarashev J., Kazandjieva J., Kuzeva V. (2000): Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995), *Int J Dermatol* Feb, 39(2), 104-8
19. Hahn-Ristic K., Rzany B., Amagai M., Bröcker E.B., Zillikens D. (2002): Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans, *J Eur Acad Dermatol Venereol* Jan, 16(1), 68-71
20. Bastuji-Garin S., Souissi R., Blum L., Turki H., Nouria R., Jomaa B., Zahaf A., Ben Osman A., Mokhtar I., Faza'a B. et al. (1995): Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women, *J Invest Dermatol* Feb, 104(2), 302-5
21. Micali G., Musumeci M.L., Nascia M.R. (1998): Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily, *Int J Dermatol* Mar, 37(3), 197- 200
22. Alsaleh Q.A., Nanda A., Al-Baghli N.M., Dvorak R. (1999): Pemphigus in Kuwait, *Int J Dermatol* May, 38(5), 351-6
23. Ishii N., Maeyama Y., Karashima T., Nakama T., Kusuhara M., Yasumoto S., Hashimoto T. (2008): A clinical study of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an 11-year retrospective study (1996-2006), *Clin Exp Dermatol* Aug, 33(5), 641-3

24. Turgutalp S.Ç., Harman M. (2007): Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran pemfiguslu hastaların klinik özellikleri, Dicle Tıp Dergisi, 34(2), 116-9
25. Mahé A., Flageul B., Cissé I., Kéita S., Bobin P. (1996): Pemphigus in Mali: a study of 30 cases, Br J Dermatol Jan, 134(1): 114-9
26. Aboobaker J., Morar N., Ramdial P.K., Hammond M.G. (2001): Pemphigus in South Africa, Int J Dermatol Feb, 40(2), 115-9
27. Hietanen J., Salo O.P. (1982): Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978, Acta Derm Venereol, 62(6), 491-6
28. Morini J.P., Jomaa B., Gorgi Y., Saguem M.H., Nouira R., Roujeau J.C., Revuz J. (1993): Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Sousse area of Tunisia, Arch Dermatol Jan, 129(1), 69-73
29. Warren S.J., Lin M.S., Giudice G.J., Hoffmann R.G., Hans-Filho G., Aoki V., Rivitti E.A., Santos V., Diaz L.A. (2000): The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research, N Engl J Med Jul 6, 343(1), 23-30
30. Yazganoğlu K.D., Baykal C., Küçükoğlu R. (2006): Childhood pemphigus vulgaris: five cases in 16 years, J Dermatol Dec, 33(12), 846-9
31. Ribeiro A.M., Alvarez R.R., Friedman H., Campbell I. (2005): The profile of fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus) at the University Hospital of Brasilia-Brazil. Epidemiological and clinical considerations, Int J Dermatol Apr, 44(4), 293-8
32. Diaz L.A., Sampaio S.A., Rivitti E.A., Martins C.R., Cunha P.R., Lombardi C., Almeida F.A., Castro R.M., Macca M.L., Lavrado C. et al. (1989): Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies, J Invest Dermatol Jan, 2(1), 4-12
33. Valikhani M., Kavusi S., Chams-Davatchi C., Daneshpazhooh M., Barzegari M., Ghiasi M., Abedini R. (2007): Pemphigus and associated environmental factors a case control study Clin Exp Dermatol May, 32(3):256-60
34. Sagi L., Sherer Y., Trau H., Shoenfeld Y. (2008): Pemphigus and infectious agents, Autoimmun Rev Oct, 8(1):33-5
35. Meyer N., Misery L. (2010): Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus, Autoimmun Rev Mar, 9(5):A379-82

36. Kavala M., Can B., Diler S., Oğuz F., Önal E., Kocatürk E. (2007): Pemfigus hastalarında ve sağlıklı yakınlarında HLA antijenlerinin değerlendirilmesi, *Türkderm*, 41(3), 86-9
37. Brenner S., Bially-Golan A., Ruocco V. (1998): Drug induced pemphigus, *Clin Dermatol*;16:393-397
38. Ahmed A.R., Yunis E.J., Khatri K., Wagner R., Notani G., Awdeh Z., Alper C.A. (1990): Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris, *Proc Natl Acad Sci USA* Oct, 87(19), 7658-62
39. Ahmed A.R., Park M.S., Tiwari J.L., Terasaki P.I. (1987): Association of DR4 with pemphigus, *Exp Clin Immunogenet*, 4(1), 8-16
40. Ahmed A.R., Wagner R., Khatri K., Notani G., Awdeh Z., Alper C.A., Yunis E.J. (1991): Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris, *Proc Natl Acad Sci USA* Jun 1, 88(11), 5056-60
41. Niizeki H., Inoko H., Mizuki N., Inamoto N., Watababe K., Hashimoto T., Nishikawa T. (1994): HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 genotyping in Japanese pemphigus vulgaris patients by the PCR-RFLP method, *Tissue Antigens* Oct, 44(4), 248-51
42. Delgado J.C., Yunis D.E., Bozón M.V., Salazar M., Deulofeut R., Turbay D., Mehra N.K., Pasricha J.S., Raval R.S., Patel H., Shah B.K., Bhol K., Alper C.A., Ahmed A.R., Yunis E.J. (1996): MHC class II alleles and haplotypes in patients with pemphigus vulgaris from India, *Tissue Antigens* Dec, 48(6), 668-72
43. Azizlerli G., Sarica R., Özkaya E., Sönmez G. (1993): Pemfigus Vulgaris ile HLA Doku Grupları Arasındaki İlişkiler, *Deri Hast Frengi Arş Ocak-Mart*, 27(1), 27-9
44. Petzl-Erler M.L., Santamaria J. (1989): Are HLA class II genes controlling susceptibility and resistance to Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem), *Tissue Antigens* Mar, 33(3), 408-14
45. Moraes J.R., Moraes M.E., Fernandez-Vina M., Diaz L.A., Friedman H., Campbell I.T., Alvarez R.R., Sampaio S.A., Rivitti E.A., Stastny P. (1991): HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil, *Immunogenetics*, 33(5-6), 388-91
46. Lin M.S., Fu C.L., Aoki V., Hans-Filho G., Rivitti E.A., Moraes J.R., Moraes M.E., Lazaro A.M., Giudice G.J., Stastny P., Diaz L.A. (2000): Desmoglein-1-specific T

lymphocytes from patients with endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem), *J Clin Invest* Jan;105(2), 207-13

47. Goldberg I., Sasson A., Gat A., Srebrnik A., Brenner S. (2005): Pemphigus vulgaris triggered by glibenclamide and cilazapril, *Acta Dermatovenerol Croat*, 13(3), 153-5

48. Zhu X., Zhang B. (2007): Paraneoplastic pemphigus, *J Dermatol*, Aug;34(8):503-11.

49. Taintor A.R., Leiferman K.M., Hashimoto T., Ishii N., Zone J.J., Hull C.M. (2007): A novel case of IgA paraneoplastic pemphigus associated with chronic lymphocytic leukemia, *J Am Acad Dermatol* May, 56 (5 Suppl):S73-6

50. Menenakos C., Braumann C., Hartmann J., Jacobi C.A. (2007): Retroperitoneal Castleman's tumor and paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of the literature, *World J Surg Oncol* Apr, 28(5), 545

51. Brenner S., Tur E., Shapiro J., Ruocco V., D'Avino M., Ruocco E., Tsankov N., Vassileva S., Drenovska K., Brezoev P., Barnadas M.A., Gonzalez M.J., Anhalt G., Nousari H., Ramos-e-Silva M., Pinto K.T., Miranda M.F. (2001): Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical and qualitative food frequency questionnaire, *Int J Dermatol* Sep, 40(9), 562-9

52. Muhammad J.K., Lewis M.A., Crean S.J. (2002): Oral pemphigus vulgaris occurring during pregnancy, *J Oral Pathol Med* Feb, 31(2), 121-4

53. Memar O.M., Rady P.L., Goldblum R.M., Yen A., Tyring S.K. (1997): Human herpesvirus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus, *Arch Dermatol* Oct, 133(10), 1247-51

54. Tufano M.A., Baroni A., Buommino E., Ruocco E., Lombardi M.L., Ruocco V. (1999): Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction, *Br J Dermatol* Dec, 141(6), 1033-9

55. Izu K., Yamamoto O., Masuyuki K., Asahi M., Komai R., Yasumoto S., Hashimoto T. (2001): A case of pemphigus foliaceus associated with bullous impetigo successfully treated with tetracycline and nicotinamide, *J UOEH* Mar 1, 23(1), 59-67

56. Ruocco E., Aurilia A., Ruocco V. (2001): Precautions and suggestions for pemphigus patients, *Dermatology*, 203(3), 201-7

57. Fisher K.R., Higginbotham R., Frey J., Granese J., Pillow J., Skinner R.B. (2008): Pesticide-associated pemphigus vulgaris, *Cutis* Jul, 82(1):51-4

58. Wohl Y., Brenner S.(2003): Pemphigus in Israel--an epidemiologic analysis of cases in search of risk factors, *Isr Med Assoc J.* Jun;5(6):410-2
59. Tur E., Brenner S. (1998): Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem, *Arch Dermatol Nov*, 134(11):1406-10
60. Brenner S., Wolf R. (1994): Possible nutritional factors in induced pemphigus, *Dermatology*, 189(4), 337-9
61. Morell-Dubois S, Carpentier O, Cottencin O, Queyrel V, Hachulla E, Hatron PY, Delaporte E. (2008): Stressful life events and pemphigus, *Dermatology*, 216(2):104-8
62. Tsankov N, Kazandjieva J, Gantcheva M. (1998): Contact pemphigus induced by dihydrodiphenyltrichlorethane, *Eur J Dermatol Sep*, 8(6):442-3
63. Amagai M: Pemphigus Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rathi RP. *Dermatology*, First edition, London, Mosby:449-62
64. Hu C.H., Michel B., Schiltz J.R. (1978): Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody. An ultrastructural study, *Am J Pathol Feb*, 90(2), 345-62
65. Anhalt G.J., Labib R.S., Voorhees J.J., Beals T.F., Diaz L.A. (1982): Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease, *N Engl J Med May 20*, 306(20), 1189-96
66. Gniadecki R. (2006): Desmoglein autoimmunity in the pathogenesis of pemphigus, *Autoimmunity Nov*, 39(7), 541-7
67. Kottke M.D., Delva E., Kowalczyk A.P. (2006): The desmosome: cell science lessons from human diseases, *J Cell Sci Mar 1*, 119(Pt 5), 797-806
68. Noursari H.C., Anhalt G.J. (1995): Bullous skin diseases, *Curr Opin Immunol Dec*, 7(6), 844-52
69. Nguyen V.T., Ndoeye A., Grando S.A. (2000): Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine, *J Biol Chem Sep 22*, 275(38), 29466-76
70. Korman N.J., Eyre R.W., Klaus-Kovtun V., Stanley J.R. (1989): Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris, *N Engl J Med Sep 7*, 321(10), 631-5
71. Anhalt G.J., Kim S.C., Stanley J.R., Korman N.J., Jabs D.A., Kory M., Izumi H., Rattie H. 3rd, Mutasim D., Ariss-Abdo L. et al. (1990): Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia, *N Engl J Med Dec 20*, 323(25), 1729-35

72. Anhalt GJ. (1997): Paraneoplastic pemphigus, *Adv Dermatol*, 12, 77-96
73. Cozzani E., Cacciapuoti M., Parodi A., Ghohestani R., Rebora A. (2000): Desmosomes and their autoimmune pathologies, *Eur J Dermatol Jun*, 10(4), 255-61
74. Shirakata Y., Amagai M., Hanakawa Y., Nishikawa T., Hashimoto K. (1998): Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1, *J Invest Dermatol Jan*, 110(1), 76-8
75. Ioannides D, Hytioglou P, Phelps RG et al. (1991): Regional variation in the expression of pemphigus foliaceus, pemphigus erythematosus, and pemphigus vulgaris antigens in human skin. *J Invest Dermatol*, 96:159-161
76. De Angelis E., Lombardi M.L., Grassi M., Ruocco V. (1992): Enalapril: a powerful in vitro non-thiol acantholytic agent, *Int J Dermatol Oct*, 31(10), 722-4
77. Ruocco V., De Angelis E., Lombardi M.L., Pisani M. (1988): In vitro acantholysis by captopril and thiopronine, *Dermatologica*, 176(3), 115-23
78. Wolf R., Brenner S. (1994): An active amide group in the molecule of drugs that induce pemphigus: a casual or causal relationship?, *Dermatology*, 189(1), 1-4
79. Hertl M., Eming R., Veldman C. (2006): T cell control in autoimmune bullous skin disorders, *J Clin Invest May*, 116(5), 1159-66
80. Nguyen V.T., Ndoye A., Bassler K.D., Shultz L.D., Shields M.C., Ruben B. (2001): Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus, *Arch Dermatol Feb*, 137(2), 193-206
81. Uzun S., Durdu M. (2006): The specificity and sensitivity of Nikolsky sign in the diagnosis of pemphigus, *J Am Acad Dermatol Mar*, 54(3):411-5
82. Berger G.T., Odom R.B., James W.D. (2000): *Andrews Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 9. baskı. Philadelphia, WB Saunders Company
83. Hale EK, Bystryn JC. (2001): Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol*, 44:609-611
84. Amichai B, Gurnwald MH, Gasper N et al. (1996): A case of pemphigus vulgaris with esophageal involvement, *J Dermatol*, 23:214-215
85. Chams-Davatchi C., Valikhani M., Daneshpazhooh M., Esmaili N., Balighi K., Hallaji Z., Barzegari M., Akhiani M., Ghodsi Z., Mortazavi H., Naraghi Z. (2005): Pemphigus: analysis of 1209 cases, *Int J Dermatol Jun*, 44(6), 470-6

86. Mahajan V.K., Sharma N.L., Sharma R.C., Garg G. (2005): Twelve-year clinicotherapeutic experience in pemphigus: a retrospective study of 54 cases, *Int J Dermatol* Oct, 44(10), 821-7
87. Baykal C., Azizlerli G., Thoma-Uszynski S., Hertl M. (2002): Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks, *J Am Acad Dermatol* Dec, 47(6), 875-80
88. Schlesinger N., Katz M., Ingber A. (2002): Nail involvement in pemphigus vulgaris, *Br J Dermatol* May, 146(5):836-9.
89. Cahali J.B., Kakuda E.Y., Santi C.G., Maruta C.W. (2002): Nail manifestations in pemphigus vulgaris, *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* Sep-Oct, 57(5):229-34
90. Lee H.E., Wong W.R., Lee M.C., Hong H.S. (2004): Acute paronychia heralding the exacerbation of pemphigus vulgaris, *Int J Clin Pract* Dec, 58(12), 1174-76
91. Almeida H.L., Neugebauer M.G., Guarenti I.M., Aoki V. (2006): Pemphigus vegetans associated with verrucous lesions: expanding a phenotype, *Clinics (Sao Paulo)*. Jun;61(3):279-82
92. Cozzani E., Christana K., Mastrogiacomo A., Rampini P., Drosera M., Casu M., Murialdo G., Parodi A. (2007): Pemphigus vegetans Neumann type with anti-desmoglein and anti-periplakin autoantibodies, *Eur J Dermatol* Nov-Dec;17(6):530-3.
93. Azizlerli G., Sarica R., Othman H., Singer R., Karger C. (1993): Bir IgA pemfigus vakası, *Turk J Dermatopathol*, 1, 61-2
94. Kimyai-Asadi A, Jih MH. (2001): Paraneoplastic pemphigus, *Int J Dermatol*; 40:367-72
95. Camisa C, Helm TN. (1993): Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease, *Arch Dermatol* Jul;129(7):883-6
96. Mutasim D.F., Pelc N.J., Anhalt G.J. (1993): Paraneoplastic pemphigus, *Dermatol Clin* Jul, 11(3):473-81
97. Masu T., Okuyama R., Tsunoda T., Hashimoto T., Aiba S. (2010): Paraneoplastic pemphigus associated with malignant gastrointestinal stromal tumour, *Acta Derm Venereol*, 90(1):89-90
98. Ruocco V., Pisani M. (1982): Induced pemphigus, *Arch Dermatol Res*, 274(1-2), 123-40
99. Mutasim DF, Adams BB. (2001): Immunofluorescence in dermatology, *J Am Acad Dermatol* Dec, 45(6):803-22

100. Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC, González EJ, Harada L, Krupitzki H, Mordoh A. (2008): Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* May, 1;13(5):E287-91
101. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, Joly P. (2009): ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus, *Arch Dermatol* May, 145(5):529-35
102. Ikeda S, Komiyama E, Ogawa H. (2003): The prognosis of pemphigus patients will be significantly improved in the future, *Arch Dermatol Res* Apr, 295 Suppl 1:S69-70.
103. Herbst A, Bystryń JC. (2000): Patterns of remission in pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol* Mar, 42(3):422-7
104. Harman KE, Albert S, Black MM. (2003): Guidelines for the management of pemphigus vulgaris, *Br J Dermatol*, 149:926-937
105. Demirçay Z. (2007): Pemfigus: Güncel tedavi, karşılaşılan zorluklar ve klinik deneyimlerimiz, *Dermatoloji Bahar Simpozyumu*; 90
106. DeHoratius DM, Sperber BR, Werth VP. (2002): Glucocorticoids in the treatment of bullous disease, *Dermatologic therapy*, 15: 298-310.
107. Mutasim DF. (2004): Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics, *J Am Acad Dermatol*, 51:859-877
108. Wise M, Callen JP. (2007): Azathioprine: a guide for the management of dermatology patients, *Dermatol Ther* Jul-Aug, 20(4):206-15
109. Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. (2006): Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future, *J Am Acad Dermatol* Sep, 55(3):369-89
110. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. (2004): Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology, *Br J Dermatol* Dec, 151(6):1123-32
111. el-Azhary RA, Farmer SA, Drage LA, Rogers RS 3rd, McEvoy MT, Davis MD, Bridges AG, Gibson LE. (2009): Thioguanine nucleotides and thiopurine methyltransferase in immunobullous diseases: optimal levels as adjunctive tools for azathioprine monitoring, *Arch Dermatol* Jun, 145(6):644-52
112. Mimouni D, Nousari HC. (2002): Inhibitors of purine and pyrimidine synthesis: mycophenolate, azathioprine and leflunomide, *Dermatologic therapy*, 15: 311-316
113. Zwerner J., Fiorentino D. (2007): Mycophenolate mofetil, *Dermatol Ther* Jul-Aug, 20(4),229-38

114. Toth GG, Jonkman MF. (2001): Therapy of pemphigus, *Clin Dermatol*, 19: 761-767
115. Fleischli ME, Valek RH, Pandya AG. (1999): Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus, *Arch Dermatol*, 135: 57-61
116. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryń JC. (2000): Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus, *Arch Dermatol*, 136: 868-872
117. Shah N, Green AR, Elgart GW, et al. (2000): The use of chlorambucil with prednisolone in the treatment of pemphigus, *J Am Acad Dermatol*, 42:85-88
118. Eken A, Can SP, Soyuer U. (1993): Dermatolojide Klinik ve Laboratuvar Takip Gerektiren Sistemik İlaçlar, Kayseri, Erciyes Üniversitesi Matbaası, 25-98
119. Mimouni D, Anhalt GJ. (2002): Pemphigus, *Dermatologic therapy*, 15:362-68
120. Cianchini G, Ruffelli M, Corona R, et al. (2005): Rituximab in the treatment of severe pemphigus vulgaris: A report of five cases, *J Invest Dermatol*, 125:1089
121. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hugli A. (2001): Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus, *Arch Dermatol*, 137: 269-272
122. Mao X, Payne AS. (2008): Seeking approval: present and future therapies for pemphigus vulgaris, *Curr Opin Investig Drugs May*, 9(5):497-504
123. Pardo J, Mercader P, Mahiques L, Sanchez-Carazo JL, Oliver V, Fortea JM. (2005): Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris, *Br J Dermatol Jul*, 153(1):222-3
124. Jacobi A, Shuler G, Hertl M. (2005): Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab, *Br J Dermatol Aug*, 153(2):448-9
125. Murrell D.F., Dick S., Ahmed A.R., Amagai M., et al. (2008): Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus, *J Am Acad Dermatol Jun*, 58(6):1043-6
126. Goon AT, Tan SH. (2001): Comparative study of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Singapore, *Australas J Dermatol*, 42:172-175
127. Amin MN, Islam AZ. (2006): Clinical, histologic and immunologic features of pemphigus in Bangladesh, *Int J Dermatol Nov*, 45(11):1317-8

128. V'lcokova-Laskoska MT, Laskoski DS, Kamberova S, Caca-Biljanovska N, Volckova N. (2007): Epidemiology of pemphigus in Macedonia: a 15-year retrospective study (1990-2004), *Int J Dermatol Mar*, 46(3):253-8
129. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. (2010): Pemphigus, analysis of 155 patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol Aug*, 24(8):947-52
130. Salmanpour R., Shahkar H., Namazi M.R., Rahman-Shenas M.R. (2006): Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991-2000), *Int J Dermatol Feb*, 45(2), 103-5
131. Esmaili N., Chams-Davatchi C., Valikhani M., Daneshpazhooch M., Balighi K., Hallaji Z., Barzegari M., Akhyani M., Ghodsi Z.S., Mrotazavi H., Naraghi Z.S., Toosi S. (2007): Pemphigus vulgaris in Iran: a clinical study of 140 cases, *Int J Dermatol Nov*, 46(11), 1166-70
132. Kumar KA. (2008): Incidence of pemphigus in Thrissur district, south India, *Indian J Dermatol Venereol Leprol Jul-Aug*, 74(4):349-51
133. Qasmi S, Aoussar A, Senouci K, Khabbal Y, Abouqual R, Hassam B, Belgnaoui FZ. (2009): Impact of oral lesions on diagnosis, treatment and prognosis of pemphigus, *J Eur Acad Dermatol Venereol Apr*, 23(4):469-70163
134. Savin JA. (1981): Some factors affecting prognosis in pemphigus vulgaris and pemphigoid. *Br J Dermatol Apr*, 104(4):415-20
135. Mimouni D., Bar H., Gdalevich M., Katzenelson V., David M. (2008): Pemphigus-analysis of epidemiological factors in 155 patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol Nov*, 22(10), 1232-5
136. Zaraa I, Mokni M, Hsairi M, Boubaker S, Sellami M, Zitouni M, Makni S, Dhahri AB. (2007): Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: similar prognosis?, *Int J Dermatol Sep*, 46(9):923-6
137. Shamim T., Varghese V.I., Shameena P.M., Sudha S. (2008): Pemphigus vulgaris in oral cavity: clinical analysis of 71 cases, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Oct* 1, 13(10), 622-6
138. Hanakawa Y., Matsuyoshi N., Stanley J.R. (2002): Expression of desmoglein 1 compensates for genetic loss of desmoglein 3 in keratinocyte adhesion, *J Invest Dermatol Jul*, 119(1), 27-31

139. Camacho-Alonso F., López-Jornet P., Bermejo-Fenoll A. (2005): Pemphigus vulgaris. A presentation of 14 cases and review of the literature, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* Aug-Oct, 10(4), 282-8
140. Tallab T., Joharji H., Bahamdan K., Karkashan E., Mourad M., Ibrahim K. (2001): The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia, *Int J Dermatol Sep*, 40(9), 570-2
141. Pitoia F, Moncet D, Glorio R, Graciela Diaz A, Rodriguez Costa G, Carbia S, Cabrera H. (2005): Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with pemphigus vulgaris, *Medicina (B Aires)*, 65(4):307-10
142. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Tanda ML, Martino E. (1997): Graves' hyperthyroidism and ophthalmopathy associated with pemphigus vulgaris: onset of thyroid autoimmune disease during chronic low-dose glucocorticoid therapy, *J Endocrinol Invest Mar*, 20(3):155-7
143. Hamlet KR, Stevens SR, Gushurst C, Karabin G, Cooper KD. (1995): Juvenile pemphigus vulgaris associated with Graves' disease. *J Am Acad Dermatol Jul*, 33(1):132-4
144. Wolf R, Feuerman EJ. (1981): Pemphigus in association with autoimmune thyroid disease, *Cutis Apr*, 27(4):423-4, 431
145. Otkur B. (2009): Pemfiguslu hastalarda klinik ve immunfloresan bulguların karşılaştırılması, Uzmanlık tezi, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul
146. Mimouni D, Nousari CH, Cummins DL, Kouba DJ, David M, Anhalt GJ. (2003): Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol Dec*, 49(6):1059-62
147. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, Zillikens D, Rzany B, Hunzelmann N, Meurer M, Gollnick H, Ruzicka T, Pillekamp H, Junghans V, Luger TA. (2006): A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus, *Arch Dermatol Nov*, 142(11):1447-54
148. Demircioğlu D, Bukulmez G, Atakan N, ve ark. (2000): Pemfigus vulgarisli hastaların klinik özellikleri ve tedaviye yanıtları: 6 yıllık Hacettepe deneyimi, *Turkderm*, 34: 231-235

149. Martin LK, Murrell DF. (2008): Treatment of pemphigus: the need for more evidence, *Arch Dermatol Jan*, 144(1):100-1
150. Ruocco E, Baroni A, Wolf R, Ruocco V. (2005): Life-threatening bullous dermatoses: Pemphigus vulgaris, *Clin Dermatol May-Jun*, 23(3):223-6
151. Fernandes NC, Perez M. (2001): Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: experience with 71 patients over a 20 year period, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo Jan-Feb*, 43(1):33-6
152. Scully C, Paes De Almeida O, Porter SR, Gilkes JJ. (1999): Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions, *Br J Dermatol*, 140: 84-89
153. Chaidemenos G, Apalla Z, Koussidou T, Papagarifallou I, Ioannides D. (2010): High dose oral prednisone vs. prednisone plus azathioprine for the treatment of oral pemphigus: a retrospective, bi-centre, comparative study, *J Eur Acad Dermatol Venereol Jun*, 21
154. Powell AM, Albert S, Al Fares S, Harman KE, Setterfield J, Bhogal B, Black MM. (2003): An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus, *Br J Dermatol Jul*, 149(1):138-45
155. Liu V, Mackool BT. (2003): Mycophenolate in dermatology, *J Dermatolog Treat Dec*, 14(4):203-11
156. Surjushe A, Saple DG. (2008): Mycophenolate mofetil, *Indian J Dermatol Venereol Leprol Mar-Apr*, 74(2):180-4
157. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Nousari HC. (2003): Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil, *Arch Dermatol Jun*, 139(6):739-42
158. Ongenaes KC, Temmerman LJ, Vermander F, Naeyaert JM. (1999): Intercellular IgA dermatosis, *Eur J Dermatol Mar*, 9(2):85-94
159. Claire Galambrun, Frédéric Cambazard, Catherine Clavel, Pascale Versini, Jean Louis Stéphan, (1997): Pemphigus foliaceus, *Archives of Disease in Childhood*, 77:255–257
160. Haim S, Friedman-Birnbaum R. (1978): Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris, *Dermatologica*, 156(2):120-3
161. Tan HH, Tay YK. (2000): An unusual case of pemphigus vulgaris presenting as bilateral foot ulcers, *Clin Exp Dermatol May*, 25(3):224-6

162. Pettit JH. (1981): Is dapsone safe?, *Int J Dermatol Mar*, 20(2):106-7
163. Leslie KS, Gaffney K, Ross CN, Ridley S, Barker TH, Garioch JJ. (2003): A near fatal case of the dapsone hypersensitivity syndrome in a patient with urticarial vasculitis, *Clin Exp Dermatol Sep*, 28(5):496-8
164. Lever WF, White H. (1963): Treatment of pemphigus with corticosteroids. Results obtained in 46 patients over a period of 11 years, *Arch Dermatol Jan*, 87:12-26
165. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J, Labecka H, Cwikla J, Natorka U, Blaszczyk M. (2007): Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris, *Am J Clin Dermatol*, 8(2):85-92
166. Olszewska M, Gerlicz Z, Blaszczyk M. (2007): Cutaneous pemphigus vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol May*, 21(5):698-9
167. Jablonska S, Chorzelski T, Blaszczyk M. (1970): Immunosuppressants in the treatment of pemphigus, *Br J Dermatol Aug*, 83(2):315-23
168. Pasricha JS, Khaitan BK. (1996): Curative treatment for pemphigus, *Arch Dermatol Dec*, 132(12):1518-9
169. Ryan JG. (1971): Pemphigus. A 20-year survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol Jul*, 104(1):14-20
170. Seidenbaum M, David M, Sandbank M. (1988): The course and prognosis of pemphigus. A review of 115 patients, *Int J Dermatol Oct*, 27(8):580-4
171. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. (1996): Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol Apr*, 34(4):645-52
172. Esmaili N, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Farshidfar F, Parvaneh N, Tamizifar B. (2008): Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent, *Eur J Dermatol Mar-Apr*, 8(2):159-64
173. Shamsadini S, Fekri AR, Esfandiarpour I, Saryazdi S, Rahnama Z, Zandi S, Farajzadeh S. (2006): Determination of survival and hazard functions for pemphigus patients in Kerman, a southern province of Iran, *Int J Dermatol Jun*, 45(6):668-71
174. Chaidemenos GCh, Mourellou O, Koussidou T, Tsatsou F. (2007): An alternate-day corticosteroid regimen for pemphigus vulgaris, A 13-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol Nov*, 21(10):1386-91

175. Kandan S, Thappa DM. (2009): Outcome of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus: a case series, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* Jul-Aug, 75(4):373-8
176. Nair PS, Moorthy PK, Yogiragan K. (2005): A study of mortality in dermatology, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* Jan-Feb, 71(1):23-5
177. Ahmed AR, Moy R. (1982): Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* Aug, 7(2):221-8
178. Risser J, Lewis K, Weinstock MA. (2009): Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States, *Arch Dermatol* Sep, 145(9):1005-8
179. Beyhan S. (2008): 1995 – 2008 Yılları arasında izlenen 140 Pemfigus’lu hastanın klinik araştırma sonuçları, Uzmanlık tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul
180. Özarmağan G. (1980): 1972-1979 yıllarında izlenen 68 pemfigus olgusunun klinik araştırma sonuçları, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul
181. Endoğru E. (2005): Pemfiguslu 66 hastada klinik seyir ve prognoz (6 yıllık haydarpaşa deneyimi), Uzmanlık tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Deri Ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul
182. Savin JA. (1979): The events leading to the death of patients with pemphigus and pemphigoid, *Br J Dermatol* Nov, 101(5):521-34

8. ÖZGEÇMİŞ

İletişim Bilgileri:

Cep telefonu: 05426384995

E-Mail: smbl.dnmz@gmail.com

Kişisel Bilgiler:

İsim ve Soyisim: Sümbüle Dönmez

Doğum tarihi: 13.07.1973

Doğum yeri: İstanbul, Türkiye

Tıpta Uzmanlık Alanı: Deri ve Zührevi Hastalıklar

Eğitim Bilgileri:

Tıp Eğitimi:

2010-2005: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı

1990-1997: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Tıp Eğitimi Öncesi:

1990-1984: Beşiktaş Kız Lisesi, İstanbul

1980-1984: Arnavutköy ilkokulu, Mehmet Karamancı İlkokulu, İstanbul

İş Bilgileri:

2004-2001: Enez Sağlık Ocağı, Enez, Edirne

1998-2001: Kemaliye Sağlık Ocağı, Kemaliye, Erzincan