



**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ**

**PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA TZANCK YAYMA
BULGULARININ HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep ARSLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vefa Aslı ERDEMİR

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL/2022**



**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ**

**PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA TZANCK YAYMA
BULGULARININ HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep ARSLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vefa Aslı ERDEMİR

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL/2022**

TEŞEKKÜR

Bilimi, teknolojiyi, mesleki tecrübeyi, etik-ahlaki değerleri günlük pratikte harmanlayarak aktif bir şekilde kullanan; hastaya ve hastalıklara benzersiz yaklaşımıyla tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamda desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Bana dermatolojiyi sevdiren, hekimliği ve yüksek insani vasıflarıyla örnek olan, eğitmeyi ve öğretmeyi her şeyin üstünde tutan; unvanının, akademisyen olmanın ve yeni meslektaşlar yetiştirmenin hakkını sonuna kadar veren, bilgi ve tecrübelerinden her daim faydalanacağım, tezimin fikir aşamasından sonuna kadar destek olan çok değerli hocam Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e tüm emekleri ve meslek hayatıma ışık tuttuğu için;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Filiz Cebeci Kahraman'a;

Asistanlığımın ilk zamanlarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, üzerimde emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mukaddes Kavala, Prof. Dr. Necmettin Akdeniz ve Prof. Dr. Ayşe Serap Karadağ'a;

Beni hiç tanımadığı halde mail ve mesajlarla, video konferans ile sorularımı sabırla cevaplayan, bilgilerini ve kaynaklarını cömertçe paylaşan, kendisinden birebir eğitim alma şansına ulaşamamış olsam da kendisini tanımaktan onur duyduğum, tez çalışmamda kıymetli tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Murat Durdu'ya;

Kıymetli bilgi ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Melek Aslan Kayıran, Dr. Sümeyye Altıntaş Kakşi, Dr. Hasan Aksoy'a;

Kliniğimizi neşeli ve huzurlu kılan sevgili asistan arkadaşlarıma;

Beni yetiştiren, her zaman topluma, insanlığa faydalı olmamı öğütleyen anne ve babama;

Hayatımın en güzel yıllarına eşlik eden ve adeta yeniden doğmamı sağlayan, her zaman desteğini hissettiğim, varlığıyla kalbimi ısıtan, düşünceli, nazik, iyi kalpli; dostum, ailem, hayattaki en büyük şansım Muhammet Arslan'a;

Şimdiye kadar öğrendiğim en kadim bilgileri dolu dolu yaşayarak, iliklerime kadar hissederek öğreten en kıymetlim, neşe kaynağım, sevgili küçük kızım Sevde'ye;
Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Arslan
İstanbul, 2022



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ.....	vii
EK LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1. PEMFİGUS VULGARİS	2
1.1. Tarihçe.....	2
1.2. Epidemiyoloji.....	2
1.3. Etiyoloji	3
1.4. Patogenez.....	5
1.5. Klinik	7
1.6. Tanı	10
1.7. Tedavi.....	11
2.1.7.a Birinci basamak tedavi.....	11
2.1.7.b Kortikosteroid koruyucu ajanlar	12
1.8. İzlem ve seyir	14
1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	15
2. TZANCK YAYMA	18
2.1. Tarihçe.....	18

2.2. Uygulama teknik ve yöntemleri	18
2.3. Tzanck yaymanın değerlendirilmesi	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE VERİ TABANININ HAZIRLANMASI.....	29
2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI	29
2.1.Demografik ve klinik özellikler	30
2.2.Tzanck yayma	30
3. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	31
4. ÇIKAR ÇATIŞMASI	31
BULGULAR.....	32
1. Demografik Özellikler	32
2. Tzanck Yayma Bulgularının Pemfigus Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi ve Hastalık Aktivasyonu Açısından Prediktif Değeri	32
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR.....	50
EKLER	51
KAYNAKLAR	60

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Pemfigus Sınıflaması	9
Tablo 2: Akantolitik hücre görülen hastalıklarda ek bulgular	23
Tablo 3: Demografik özellikler ve genel bilgiler	32



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

**Şekil 1: Desmozom, hemidesmozom yapısı ve otoimmün büllü hastalıklarda hedef
olabilen yapıtaşları..... 6**



GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No:

Grafik-1: Hastalığın klinik olarak aktif döneminde olan hastaların anti-dsg1 ve 3 düzeylerinin aktif olmayan grup ile karşılaştırılması.....	33
Grafik-2: Hastalığın klinik olarak aktivitesiyle PDAİ puanının karşılaştırılması.	33
Grafik 4A: Tzanck yayma puanı ile anti-dsg1 düzeylerinin korelasyonu (p<0,001).	36
Grafik 4B: Tzanck yayma puanı ile anti-dsg3 düzeylerinin korelasyonu (p<0,001).	37
Grafik-5: Tzanck yayma puanının hastalık aktivasyonunu öngörmedeki prediktif değeri (p<0,001).	37
Grafik 6: Remisyonndaki hastaların Tzanck puanlarının hastalığın seyrini öngörmek açısından %79 sensitivite, %72 spesifiteye sahip olduğu saptandı...	38
Grafik-7: Çalışmamızda hastalığın klinik aktivitesini ön görmek için klinikte kullanılabilecek en iyi parametreler sırasıyla Tzanck yayma puanı (%75 sensitivite; %75 spesifite), anti-dsg3 (%83 sensitivite; %53 spesifite), anti-dsg1 (%65 sensitivite; %73 spesifite) ve PDAİ (%64 sensitivite; %65 spesifite) düzeyleri olarak saptandı.....	39

RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

- Resim 1:** Pemfigus vulgaris tanılı hastanın oral mukozasında bül, bül artıkları ve erode alanlar (A); sırt, gövde ön yüzde çok sayıda intakt bül, büllerin açılmasıyla oluşan erode alanlar ve bazı erode lezyonların üzerinde oluşan krutlar (B, C). . 8
- Resim 2:** Poligonal sınırlı, geniş sitoplazmalı mukozal epitel hücreleri, hücrelerin üzerinde çok sayıda bakteri gözlenmekte, x100..... 19
- Resim 3:** Resmin üst ve alt kısmında sitoplazması nükleusa göre geniş ve daha açık renkte boyanmış normal keratinositler (yıldız ile işaretli); ortada koyu renkli boyanan, nükleusu sitoplazmaya göre geniş akantolitik keratinositler (siyah ok), eritrosit ve PMN görülmekte, x100. 20
- Resim 4:** Geniş sitoplazmalı, köşeli sınırları olan ve sitoplazması açık renkte boyanan normal epitel hücresi (yıldız ile işaretli) ile dar sitoplazmalı, yuvarlak ve koyu renk boyanmış sitoplazması ile akantolitik keratinosit (siyah ok) yan yana, x100. 20
- Resim 5:** Çok sayıda PMN, lökositlerden daha büyük olmasıyla dikkati çeken akantolitik keratinositler (siyah oklar), x100..... 21
- Resim 6:** Çok sayıda eritrosit (siyah ok), PMN (kırmızı ok) ve 2 adet akantolitik hücre (yıldız ile işaretli), x100..... 21
- Resim 7:** Küme yapmış, sitoplazma sınırları net seçilebilen (dev hücreden bu özelliği ile ayrılır), çok sayıda, koyu boyanan akantolitik hücre ve komşuluğunda soluk boyanan, geniş sitoplazmasıyla bir adet normal keratinosit (yıldız ile işaretli), çok sayıda PMN ve eritrosit görülmekte, x100. 22
- Resim 8:** Yanyana farklı büyüklükte iki akantolitik hücre (kırmızı ok), etrafında enflamatuvar hücreler, x100..... 23

Resim 9: Üç farklı morfolojide akantolitik hücre. Sitoplazması koyu hale ile çevrili. Sitoplazması homojen şekilde koyu. Sitoplazması ve çekirdeği diğerlerine göre daha soluk boyanmış, x100.....	24
Resim 10: PV hastasından alınan; 10'luk büyütmede küme yapmış, çok sayıda, neredeyse kazıntıyla alınan hücrelerin tamamının akantolitik olduğu Tzanck yayma örneği. Bu hastanın kliniği ve hastalık aktivitesi oldukça şiddetli idi, x10.	24
Resim 11: PV lezyonuna ait küme yapmış, çok sayıda akantolitik hücre, x100.	25
Resim 12: Çok sayıda, küme yapmış akantolitik hücre, x100.	25
Resim 13: PV lezyonundan alınan örnekte tüm alanı kaplayan çok sayıda akantolitik hücre ve bunların arasına sıkışmış koyu kırmızı-kahverengi eritrositler, x100.....	26
Resim 14: Oral herpes lezyonlarından alınan örnekte 3 adet multinükleer dev hücre (siyah oklar) ve eşlik eden akantolitik hücreler (yıldız ile işaretli), eritrosit (daire) ve PMN (kırmızı ok), x100.....	27
Resim 15: Çok sayıda, küme yapmış histiyosit (daire içinde) ve lenfositin (siyah ok) görüldüğü indetermine hücreli histiyositoz hastasına ait Tzanck yayma, x100.	28
Resim 16: A. Klinik olarak aktif olmayan gruptaki bir PV hastasından alınan yayma örneği. Tek bir akantolitik hücre ve etrafında enflamatuvar hücreler. B. Şiddetli klinik ile seyreden bir PV hastasının Tzanck yayması. Küme yapmış çok sayıda akantolitik hücre, akantolitik hücreler tüm alanı doldurmakta, x100. ..	34
Resim 18: A. Klinik olarak aktif grupta olmayan bir hastadan alınan örnek. 10'luk büyütmede tek-tük akantolitik hücreler görülmekte. B. Aktif gruptaki örneklerden biri. 10'luk büyütmede hücrelerin neredeyse tamamının akantolitik olduğu görülmekte. C. A resmindeki yaymanın 100'lük büyütme ile görünümü. Normal keratinosit (* ile işaretli) ile yanyana akantolitik hücre. D. B resmindeki örneğin 100'lük büyütme ile görünümü. Küme yapmış çok sayıda akantolitik hücre.....	44

EK LİSTESİ

Sayfa No:

Ek-1: Hasta Takip Formu	51
Ek-2: PDAİ Formu (62).....	52
Ek-3: Etik Kurul Onay Formu	55
Ek-4: Tez Değerlendirme Formları.....	57



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABSIS: Otoimmün büllöz deri hastalıkları şiddet skoru (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score)

Anti-dsg: Anti-desmoglein antikör

Dsc: Desmokollin

DİF: Direkt immünfloresan inceleme

DLQI: Dermatoloji yaşam kalite indeksi (Dermatology Life Quality Index)

Dsg1: Desmoglein-1

Dsg3: Desmoglein-3

IgG: İmmünglobulin G

İV: İntravenöz

MGG: May-Grünwald-Giemsa

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

PV: Pemfigus vulgaris

PF: Pemfigus foliaceus

PDAİ: Pemfigus hastalığı alan indeksi (Pemphigus Disease Area Index)

PMN: Polimorf nüveli lökosit

RTX: Rituksimab

ELİSA: Enzim işaretli immünabsorban tetkik (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assays)

H&E: Hematoksilen- eozin

HIV: Human immunodeficiency virüs

HLA: Human lökosit antijen

HPV: Human papilloma virüs

Th1: T helper 1

Th2: T helper 2

ÖZET

PEMFIGUS VULGARIS HASTALARINDA TZANCK YAYMA BULGULARININ HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Pemfigus vulgaris (PV), deri ve mukozaları tutabilen, intraepidermal büller ve büllerin açılmasıyla oluşan erode lezyonlarla karakterize, hayati tehdit edebilen nadir otoimmün büllöz bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı PV hastalarında ucuz ve kolay bir yöntem olan Tzanck yayma ile elde edilen bulguların hastalık aktivitesiyle ilişkisini ve klinik seyrinde prognostik önemini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza Mayıs 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran PV hastaları dahil edildi. Pemfigusa ait vezikül/bül/erode lezyonu olan hastaların pemfigus hastalık alan indeksi (PDAİ), lezyonlardan alınan Tzanck yayma bulguları ve rutin takiplerinde istenen desmoglein düzeyleri değerlendirildi. Tzanck yayma preparatlarında tüm lam taranarak akantolitik hücre sayımı yapıldı ve buna göre 1 ile 4 arası puanlandı (1 puan: 1-3 hücre, 2 puan: 4-10 hücre, 3 puan: 11-20, 4 puan: >21 hücre veya hücre kümeleri). Anti-desmoglein antikor düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamızda PV aktif lezyonlarından alınan örnekler Tzanck yaymadaki akantolitik hücre sayısına göre puanlandığında Tzanck yayma puanının hastalığın klinik aktivitesi ($p<0,001$), PDAİ ($r:0,266$; $p:0,001$), anti-dsg1 düzeyi ($1:0,606$, $p<0,001$), anti-dsg3 düzeyi ($r:0,492$, $p<0,001$) ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı. Hastalık aktivitesini öngörmede %75 sensitivite ve spesifiteyle Tzanck yayma puanının anti-dsg1, anti-dsg3 ve PDAİ ile karşılaştırıldığında en iyi parametre olduğu görüldü. Ayrıca hastalığın aktif olmayan dönemlerinde ortaya çıkan lezyonlardan alınan örneklerin Tzanck yayma puanının hastalığın aktivasyonu ile korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Tzanck yaymadaki akantolitik hücre yoğunluğu PV hastalarında hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur. Ayrıca hastalığın remisyonunda iken aktivasyon evresine ilerleyişinin öngörülmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Çalışmamız Tzanck yayma gibi ucuz, hızlı, güvenilir, basit bir yöntemin PV hastalarında hastalık aktivitesini saptamada güvenilir ve anlamlı olduğunun gösterilmesine katkıda bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: pemfigus vulgaris, Tzanck yayma, sitoloji, hastalık aktivitesi, prognostik faktör



ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATOINSHIP OF TZANCK SMEAR FINDINGS AND DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH PEMPHIGUS VULGARIS

Aim: Pemphigus vulgaris (PV) is a rare, life-threatening autoimmune bullous disease that can involve the skin and mucous membranes, characterized by intraepidermal bullae and eroded lesions caused by rupture of the bullae. The aim of this study is to research the relationship of the findings obtained with Tzanck smear, which is an inexpensive and easy method, with disease activity and its prognostic importance in the clinical course in PV patients.

Material and Methods: Pemphigus patients who visited to Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, Dermatology Clinic between May 2021 and February 2022 were included in our study. Pemphigus disease area index (PDAI), Tzanck smear findings from the lesions and desmoglein levels during routine follow-up of patients with pemphigus vesicle/bulla/erosion were evaluated. In the evaluation of Tzanck smear preparations, the entire slide was scanned, acantholytic cell count was performed and scored 1 to 4 accordingly (1 point: 1-3 cells, 2 points: 4-10 cells, 3 points: 11-20, 4 points: >21 cells or cell clusters). Anti-desmoglein antibody levels were analyzed by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results: In our study, when the samples taken from PV active lesions were scored according to the number of acantholytic cells in the Tzanck smear, the Tzanck smear score was determined by the clinical activity of the disease ($p<0.001$), PDAI ($r:0.266$; $p:0.001$), anti-dsg1 level ($1:0.606$, $p<0.001$). It was found that there was a statistically significant correlation with anti-dsg3 level ($r: 0.492$, $p<0.001$). Tzanck

smear score was found to be the best parameter when compared with anti-dsg1, anti-dsg3, and PDAI, with 75% sensitivity and specificity in predicting disease activity. In addition, it was determined that the Tzanck smear score of the samples taken from the lesions occurring in the inactive stages of the disease was correlated with the progression of the disease to the activation period ($p<0.001$).

Conclusion: The number of acantholytic cells in the Tzanck smear correlated with disease activity in PV patients. It has also been shown that it can be used to predict the progression of the disease to the activation phase while in remission. Our study contributed to demonstrating that an inexpensive, rapid, reliable, and simple method such as the Tzanck smear is reliable and significant in detecting disease activity in PV patients.

Keywords: pemphigus vulgaris, Tzanck smear, cytology, disease activity, prognostic factor

GİRİŞ VE AMAÇ

Pemfigus vulgariste temel patoloji epidermal hücreler arasındaki adezyonu sağlayan desmozomlara karşı gelişen otoantikordır. Bu otoantikorlar hücreler arası adezyonun bozulmasına, hücre ayrışmasına yol açmaktadır. Klinik olarak bu durum deri ve mukozalarda ayrışma ve büllerle sonuçlanmaktadır. PV tanısı histopatoloji, immünfloresan inceleme ve serolojik yöntemlerle konmakta; takiplerinde otoantikor düzeyi ve PDAİ önem taşımaktadır (1).

Tzanck yayma ilk olarak bir dermatolog olan Arnault Tzanck tarafından 1947 yılında yapılan sitolojik inceleme yöntemidir. Dermatolojide öncelikle vezikülobüllöz hastalıklarda yapılmış, daha sonra granümatöz, melanositik, tümoral, lenfoproliferatif, enfeksiyöz lezyonlarda da yardımcı tanısal yöntem olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır (2).

Günümüz bilgi ve teknolojileri arasında sık kullanılmayan bir yöntem olan Tzanck yayma aslında pek çok yöneme göre ucuz, hızlı, kolay ve hasta açısından da konforludur (2). Ayrıca Tzanck yayma preparatında direkt immünfloresan (DİF) inceleme yapılabiliyor olması, PV gibi yaşamı tehdit edebilen bir hastalıkta hızlı tanı ve erken tedavi amacıyla kullanılabileceğini düşündürmektedir (3).

Bu çalışma ile hızlı, ucuz, ağrısız, kolay bir yöntem olan Tzanck yaymanın PV hastalarında hastalık aktivitesi, tedaviye cevapsızlık ve prognozla ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. PEMFİGUS VULGARİS

PV yaşamı tehdit edebilen, mukoza ve deride bül ve erozyonlarla karakterize, histopatolojik olarak intraepidermal akantolizin görüldüğü, kronik, otoimmün büllöz bir hastalıktır.

1.1. Tarihçe

Yunanca'da sulu kabarcık anlamına gelen "Pemphix" kelimesinden köken alan pemfigus terimi, ilk kez 1791 yılında Wichman tarafından kullanılmıştır (4). 1980'lerin ortasında ve sonunda immünopresipitasyon ve immünoblot gibi immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak pemfigus etiyopatogenezinde rol oynayan dokudaki hedef antijenler tanımlanmıştır (5). Ishii ve arkadaşları 1997 yılında PV ve pemfigus foliaceus (PF) hasta serumlarında "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemi ile desmoglein1 (dsg1) ve desmoglein3 (dsg3)'e karşı oluşan otoantikorları göstererek, pemfigus grubu hastalıkların tanısında önemli bir aşama kaydetmişlerdir (6).

1.2. Epidemiyoloji

PV, pemfigus grubu hastalıkların en sık görülen formudur. Yıllık insidansı milyonda 1-5 arasında değişmekte olup tüm dünyada görülebilmekle birlikte; Hindistan, Ortadoğu, Güney Avrupa gibi bazı coğrafi bölgelerde ve Askenazi Yahudileri gibi bazı etnik kökenlerde sık görülmektedir (7). Kadınlarda daha sık görüldüğü ve 45-65 yaş arasında başladığı saptanmıştır (8)

Türkiye'de 2017 yılında Yaylı ve arkadaşları tarafından 220 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada PV yıllık insidansı milyonda 4,7, hastalığın ortalama ortaya çıkış yaşı 48,9 ve kadınlarda daha sık (kadın-erkek oranı 1.41:1) saptanmıştır. Pemfigus grubundaki en sık klinik subtip %87,3 sıklıkla PV olup bunu %9,6 sıklıkla

pemfigus foliaceus (PF) izlemektedir. PV içinde en sık görülen klinik alt tip ise mukokutanöz tiptir (%43,2). Türkiye'deki PV insidans hızı Güney-Doğu Avrupa ile benzer, Orta Avrupa ve Kuzey Avrupa'dan yüksek, Akdeniz ve İran'dan düşüktür (9).

1.3. Etiyoloji

Pemfigusun etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte tek bir patojenik mekanizma olmadığı düşünölmektedir. Genetik yatkınlık zemininde çeşitli endojenik ve eksojenik faktörlerle tetiklenen otoimmün mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır (10,11).

a) Genetik faktörler

Farklı etnik popölasyonlarda görölen pemfigus varyantları genetik faktörlerin göz ardı edilemeyeceğini göstermektedir. Major histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri insanda Human Lökosit Antijen (HLA) genleri olarak bilinir ve 6. kromozomun kısa kolunda yer alan bir gen lokusudur. PV'te HLA sınıf II allelleri ile ilişki saptanmıştır. HLA DR4 ve DR14, özellikle DRB1*0402 ve DRB1*1401 subtipleri PV ile ilişkili bulunmuştur. Örneğin DRB1*0402 Askenazi Yahudileri'nde %92 (12), yahudi olmayan İranlılarda %85 (13); DRB1*1401 ise İtalyanlarda %44 (14), Japonlarda %44 (15) sıklıkta görölmüştür.

Ölkemizde ise PV hastalarında HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*14 ve HLA-A*03 allelleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (16).

b) İlaçlar

Üç grup ilaç sorumlu tutulmaktadır; tiol grubu, fenol grubu ve non-tiol, non-fenol grubu ilaçlar. Sülfidril içeren tiyol grubu ilaçlar (penisilamin, kaptopril, enalapril), non-tiol grubu (penisilin ve türevleri, sefalosporinler, piroksikam gibi) en iyi bilinen pemfigus tetikleyici ajanlardandır. Bu grup ilaçlar keratinosit agregasyonu yapan enzimleri inhibe ederken, agregasyonu engelleyen enzimleri aktive etmektedir (4,17).

c) Hastalıklar: enfeksiyonlar, kanser ve otoimmün durumlar

Pek çok viral enfeksiyon otoimmüniteyi tetikleyebilir. Kronik hepatit B, HIV gibi enfeksiyonlar esnasında pemfigus indirekt olarak tetiklenir; enfeksiyon reaktivasyonunu engellemek için immünsüpresif dozlarının daha hızlı düşülmesi pemfigus relapsına yol açabilir. Bununla birlikte herpes enfeksiyonlarının pemfigusu alevlendirdiği iyi bilinmektedir (17,18).

Kanser tek başına pemfigusu tetikliyor gibi görünmemekte ancak kontrol noktası inhibitörleri gibi kanser tedavileri otoimmüniteyi uyarabilmektedir. Özellikle paraneoplastik pemfigus gibi pek çok kansere eşlik eden pemfigus tipleri bildirilse de bu durumlardaki kompleks ilişkiyi açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SLE, pemfigoid, liken, psoriasis, otoimmün tiroidit, miyastenia gravis pemfigusla en fazla ilişkili bulunan otoimmün hastalıklardır (17).

d) Hormonlar

Gebelik pemfigusu alevlendirmekte ancak östrojendeki ani artış ve azalma T helper 2 (Th2) yönünde kaymaya yol açarak doğum sonrası remisyon sağlayabilmektedir, bu aynı zamanda daha fazla antikor oluşumuna da yol açabilmektedir (19).

e) Yiyecekler

Sarımsak, soğan, frenk soğanı ve pırasa gibi allium içeren sebzeler iyi bilinen tetikleyicilerdir. Ayrıca isotiyosiyanat içeren (brokoli, hardal, karnabahar, kırmızı turp), katkı maddesi olarak fenolik bileşikler ile fenol ve tannik asit içeren (karabiber, kırmızı biber, çay, kırmızı şarap, kiraz(20), böğürtlen) besinlerin pemfigusu tetikleyebileceği düşünülmektedir (21–23). D vitamini eksikliği pemfigus hastalarında sık görülmekte olup mutlaka takviye edilmesi önerilmektedir (24).

f) Stres

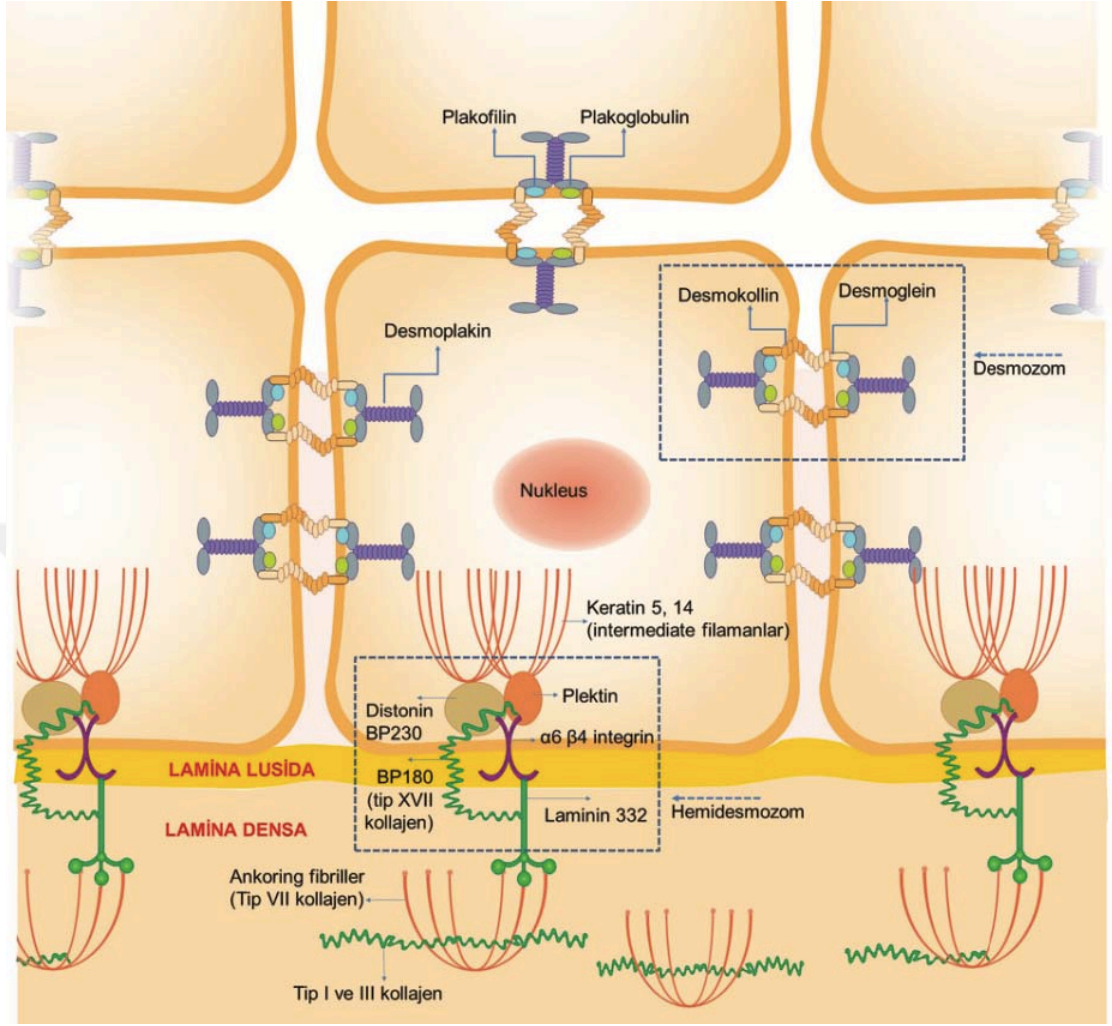
Emosyonel stresin özellikle bazı HLA tiplerini taşıyan ailevi olgularda pemfigusu tetiklediği ortaya konmuştur (25,26).

g) Diğer tetikleyiciler

Travma, cerrahi girişimler, yanık, UV hasarı, oral kontraseptif kullanımı pemfigusu tetikleyebilmektedir (17,27). Sigara içindeki nikotin adezyona katkıda bulunan keratinosit yüzeyindeki asetilkolin reseptörüne bağlanarak hücreler arası tutunmayı güçlendirir; yapılan çalışmalarda kontrol grubuna göre sigara içen bireylerin daha erken remisyona girdikleri ve lezyonların daha hızlı iyileştiği gözlenmiştir. Ancak terapötik bir tavsiye olamayacağı açıktır (17,28).

1.4. Patogenez

Pemfigus primer olarak keratinositler arasında interselüler tutunmayı sağlayan desmozomal adezyon molekülleri desmoglein1 (dsg1) ve desmoglein3 (dsg3)'ü hedef alan immunglobulin G4 (IgG4) yapısında antikorların sebep olduğu otoimmün büllöz hastalıktır. Desmozomlar hasara uğradığında keratinositler birbirinden ayrışır ve histolojik olarak akantoliz, klinik olarak vezikül-bül görülür.



Şekil 1: Desmozom, hemidesmozom yapısı ve otoimmün büllü hastalıklarda hedef olabilen yapıtaşları.

Mukoza ve deri epitelinde desmozomlar ultrastrüktürel olarak farklıdır; mukozal epitel boyunca dsg3 predominant desmosomal kaderindir, bununla birlikte derinin subkorneal epidermis kısmında dsg3 ekspresyonu bazal tabakaya doğru, dsg1 ekspresyonu ise granüler tabakaya doğru giderek yoğunlaşır. Dsg 1 ve 3'ün deride epidermal tabakalar arasında ve mukozal epitelde farklı dağılımı klinik formların tipini ve klinik şiddetini belirlemektedir. Pemfigus vulgarisin mukozal dominant fazında anti-dsg3 antikorları saptanırken, sıklıkla bu evreyi takip eden fazda gelişen mukokutanöz fazda anti-dsg3 ve anti-dsg1 antikorları saptanır. PV ve PF'da nadiren desmocollin 3 (dsc3) gibi diğer desmozomal kaderinlere karşı otoantikorlar da saptanabilir.

Otoantikor tipine göre farklı anatomik bölgelerde ayrışma görülmesi '*desmoglein kompensasyon teorisi*' ile açıklanmaktadır; buna göre keratinosit adezyonu dsg1 ve 3'ün her ikisi ile de sağlanıyorsa bir desmoglein tipinin kaybını diğeri kompanse eder. Ancak desmoglein izotip ekspresyonları anatomik lokalizasyonlara ve epitel katmanlarına göre farklılık gösterdiğinden baskın izotipin eksprese edildiği alanda bu izotipe karşı otoantikor gelişirse kompanse edilemez ve akantoliz gelişir.

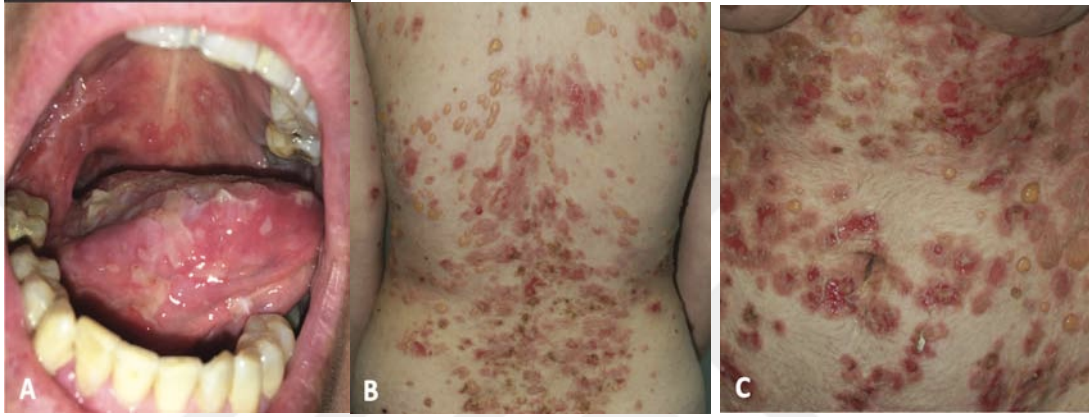
Desmozomal desmogleinlerin tüketilmesi elektron mikroskopik olarak da gösterilen keratin filamanlarının retrakte olarak kopmasına, böylece akantolize yol açmaktadır (20,29).

Tüm çabalara rağmen otoantikor düzeyinde PV ile PF ayrımı yapılamamaktadır; çünkü hiçbir çalışma tek bir immünolojik etyoloji olduğunu kanıtlayamamıştır. En iyi bilinenleri Dsg 1 ve 3 olsa da diğer adezyon molekülleri (kolajen XVI (BPAG2), desmokollin, desmoplakin, e-kaderin, plakogloblin), hücre membran reseptörleri (nikotinik ve muskarinik asetilkolin res.), konneksinler ve benzeri pek çok otoantijen pemfigus etiyopatogenezinde ortaya konmuştur (30). Anti-dsg 1 ve 3 otoantikorları tek başına intraepidermal bül oluşumuna yol açmasa da düzeyleri diğer büllü hastalıklardan ayırt etmede yardımcı ve ilk tanıyı doğrulamada oldukça hassastır. Bununla birlikte hasta yönetimi ve prognoz için gerçek değeri belirsizliğini korumaktadır; çünkü dsg 1 ve 3 antikor titreleri her zaman hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemektedir (30,31). Ayrıca hastalığın alevlenmesini ve relapsı öngörememektedir (32). Aktif PV hastalığı olanlarda anti-dsg3 negatif olabileceği gibi remisyonunda pozitif çıkabileceği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra sağlıklı kişilerde, pemfigus hastalarının akrabalarında da anti-dsg1 ve 3 titrelerinin yüksek çıkabileceği saptanmıştır (33,34).

1.5. Klinik

PV tipik olarak ağrılı, persistan mukozal (genellikle oral) ülserasyonla başlar. Sıklıkla mukoza tutulumundan haftalar-aylar sonra deri tutulumu gelişir. Deri lezyonları boyun, üst gövde, aksilla, saçlı deride daha yoğun olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde gevşek, kolayca açılarak yerini erozyona bırakan intraepidermal

büllerle karakterizedir. Erozyonların üstü veya kenarında sero-hemorajik eksudanın kurumasıyla oluşan krut görülebilir. Neredeyse tüm hastalarda bir aşamada oral mukozal tutulum görülür. PV oral mukozanın herhangi bir yerini tutabilir; bukkal mukoza, damak, dil, dudak iç yüzlerinde erozyonlar temel lezyonlar olmakla birlikte jıjivalarda enanem ve erozyon eşit sıklıkta görülür. Jinjival tutulumda en sık tutulan alan jinjival papillalardır. Şiddetli seyreden hastalarda tırnaklar da tutulur (8,35).



Resim 1: Pemfigus vulgaris tanılı hastanın oral mukozasında bül, bül artıkları ve erode alanlar (A); sırt, gövde ön yüzde çok sayıda intakt bül, büllerin açılmasıyla oluşan erode alanlar ve bazı erode lezyonların üzerinde oluşan krutlar (B, C).

Perilezyonel deriye mekanik friksiyon uygulandığında erozyon indüklenebilir. Bu karakteristik ancak patognomonik olmayan bulguya Nikolsky işareti denir (8). Eğer bülün kenarından başparmakla bastırıldığında bül genişliyorsa buna Asboe Hansen belirtisi, perilezyonel normal deride mekanik olarak oluşturulan ayrışmaya direkt Nikolsky işareti, patlamış bülün kenarından çekildiğinde epiderminin seftali kabuğu gibi soyulmasına indirekt Nikolsky işareti denir. Pemfigus tanısında indirekt Nikolsky bulgusu (%69) direkt Nikolsky (%38)'den daha sensitifken, direkt Nikolsky bulgusu %100, indirekt Nikolsky %94 spesifik bulunmuştur (36).

Tablo 1: Pemfigus Sınıflaması(37)

• Pemfigus vulgaris ○ Pemfigus vejetans • Pemfigus foliyaseus ○ Pemfigus eritematozus: lokalize ○ Fogo selvagem: endemik • Pemfigus herpetiformis • İlaçla indüklenen pemfigus • Paraneoplastik pemfigus • IgA pemfigusu ○ Subkorneal püstüler dermatoz tipi ○ İntraepidermal nötrofilik tip

Pemfigus grubunun dünyada en sık görülen formu PV olup, bunu seboreik bölgelerin baskın olarak tutulduğu yüzeyel erozyonlarla karakterize PF izler (Tablo 1). Pemfigus vejetans kıvrım bölgelerini tutan vejetasyon gösteren erozyonlarla seyreden PV alt tipidir.

Pemfigus eritematozus PF'nin alt tipi olup diğer adı Senear-Usher sendromu olarak bilinir; lupus eritematozus benzeri eritemli krutlu hiperkeratotik lezyonlar, kelebek benzeri malar raş görülür (4). Brezilya, Tunus, Kolombiya'da endemik olarak görülen fogo selvagem aile bireylerinde ve çocuklarda sık görülmektedir ve kan veya diğer vücut sıvılarıyla bulaş kanıtlanmamıştır (37).

Paraneoplastik pemfigus ağırlı mukozal erozyonlarla seyreder; genellikle non-Hodgkin lenfoma ile birlikte, ancak kronik lenfosittik lösemi, Waldenström makroglobulinemisi, timoma, Castleman tümörü gibi maligniteler de eşlik edebilir. İlaçla indüklenen pemfigus PV veya PF kliniğiyle ortaya çıkabilir; en sık penisilamin sebep olmakla birlikte, kaptopril, pensilinler, sefalosporin kullanımıyla da geliştiği bildirilmiştir (4). IgA pemfigusunda ise keraatinosit yüzey antijenlerine karşı gelişen IgA tipi otoantikorlar mevcuttur. Subkorneal püstüler dermatoz tipi ve intraepidermal nötrofilik tipi olmak üzere 2 alt tipi mevcuttur; her iki tipte de ortası krutlu anüler dizilimli vezikülopüstüler lezyonlar gözlenir (37). Pemfigus herpetiformis, kaşıntının

ön planda olduğu nadir bir klinik tiptir; ürtikeryal papül ve plaklar, herpetiform veziküller görülür (38).

1.6. Tanı

Klinik olarak PV'den şüphelenildiğinde, lezyondan histopatolojik inceleme, perilezyonel normal deriden direkt immünfloresan inceleme (DİF) için birer punch biyopsi alınmalı; anti-desmoglein antikor varlığı ve düzeylerinin saptanması için hasta serumu alınarak serolojik inceleme ve lezyon tabanından kazıntı alınarak Tzanck yayma yapılmalıdır (39,40).

Histopatolojik inceleme için lezyondan alınan biyopside nekroz olmaksızın suprabazal intraepitelyal keratinosit ayrışması (akantoliz), bazal membran zonunda bazal keratinositlerin oluşturduğu 'mezartaşı manzarası', bül kavitesinde akantolitik keratinosit ve bazen enflamatuvar hücreler, dermiste eozinofilden zengin enflamatuvar hücre varlığı saptanır (37).

Tanı için histopatolojik olarak intraepidermal ayrışma ve akantolitik hücre görmek yeterli değildir. Perilezyonel normal deride DİF çalışılmalı ve tipik intraepidermal kafes teli benzeri devamlılık gösteren interselüler IgG ve sıklıkla C3 birikiminin gösterilmesi tanı koydurucudur (8).

Serumdaki anti-desmoglein antikorları göstermek için maymun özefagus epitelinde indirekt immünfloresan inceleme en sensitif yöntem olmakla birlikte, ELİSA yönteminin spesifitesi daha yüksektir ve bu yöntem kantitatif sonuçlar verdiğiinden daha kullanışlıdır (8,41,42).

Sadece mukozal tutulumu olan, özellikle deskuamatif gingivitis ile seyreden hastalarda tanıda gecikme sıklıdır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ortalama toplam gecikme süresi 6,2 ay olarak saptanmıştır; dermatologlar tarafından tanınmadığı durumlarda sıklıkla Behçet hastalığı ile karıştırıldığı gösterilmiştir (43).

1.7. Tedavi

PV tedavisiz bırakıldığında 1 yılda %80 mortalite ile seyreder (44). Patogenezi göz önüne alındığında otoantikor oluşumunu engelleyecek immünsüpresif tedaviler akılcı görünmektedir; fatal seyrettiği dönemlerde steroid tedavisinin keşfi ‘hayat kurtarıcı’ bir gelişme olmuştur. Bununla birlikte bu tedaviler pemfigusta mortaliteyi azaltıp morbiditeyi (Cushing sendromu, osteoporoz, hipertansiyon, diyabet, katarakt, enfeksiyon gibi) arttırmıştır. Geçmişte pemfigus nedeniyle kaybedilen hastalar günümüzde kortikosteroidler ve diğer immünsüpresiflerin yan etkileri nedeniyle kaybedilmektedir (45).

2.1.7.a Birinci basamak tedavi

Birinci basamak tedavide sistemik kortikosteroid tedavisi ve/veya anti-CD20 monoklonal antikorları bulunur (41).

Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroid tedavisi 0.5-1.5 mg/kg/gün prednizol(ol)un oral veya intravenöz yolla başlanır. Minimal tedavi dozu (10 mg/gün) üzerindeki dozlar ve uzun süreli (>4 ay) kullanımda steroid yan etkileri sık görüldüğünden steroid dozunu hızlı düşmek ve düşük dozla devam etmek için adjuvan immünsüpresif tedavi eklenmesi önerilmekle birlikte adjuvan tedavi eklenmesinin tek başına steroid kullanımına üstünlüğü halen tartışmaya açıktır. Tedavi başlangıcında konvansiyonel oral prednizol(ol)un ve adjuvan tedavi öncesinde intravenöz (iv) pulse steroid tedavisinin ek faydasının gösterilmesi için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmakla birlikte, refrakter vakalarda düşünülebilir (41).

Anti-CD20 monoklonal antikorlar

İki CD20 inhibitörü mevcuttur; rituksimab ve ofatumumab.

Rituksimab pre- ve matür B hücrelerinde bulunan CD20 antijenine spesifik bağlanan şimerik yapıda monoklonal IgG antikorudur. Bu antikorlar CD20 antijenine bağlandığında antikor üreten B hücrelerinin tükenmesine yol açar (46). Yeni tanı orta-şiddetli pemfigus hastalarında olarak ve/veya sistemik kortikosteroid ve/veya

adjuvan tedaviye yanıtı olmayan olgularda ilk seçenektir; steroid dozunun hızlı düşülmesine izin verir. Temel olarak iki tedavi protokolü bulunur; 2 hafta ara ile 1000 mg (romatoid artrit protokolü) veya 4 hafta ara ile 375 mg/m² (lenfoma protokolü) iv olarak verilir. Romatoid artrit protokolü yan etki profilinin daha kabul edilebilir olması nedeniyle daha sık tercih edilir. Klinik relaps durumunda ya da tedaviden 6 ay sonra tekrar verilebilir. Rituksimab tedavisi sonrası kısa süreli (<4 ay) sistemik steroid ve uzun süreli (>12 ay) immünsüpresif tedavi kombine edilebilir; ancak bu konu net değildir (41). Rituksimab tedavisi sonrası 21.günde periferik B hücrelerinin tamamen tükenir ve en az 6 ay etkisi devam eder (47). Tedavi genellikle iyi tolere edilir; bulantı, kusma, fasyal ödem, titreme ve öksürük gibi genellikle ilk infüzyon sırasında görülen yan etkiler asetaminofen ve antihistaminiklerle kontrol altına alınır. Ancak infüzyon sırasında miyokard infarktüsü, ventriküler fibrilasyon, akut respiratuar distress gelişebileceğinden yakın izlem gerektirir, bu tür reaksiyonlar en sık ilk infüzyon sırasında görülür. Sepsis, *P.carinii* pnömonisi, tromboza yatkınlık, demiyelinizan hastalıklar diğer ciddi yan etkileridir (48).

Ofatumumab tamamen insan antikoru olarak kronik lenfositik lösemi tedavisi için üretilmiştir. Rituksimabdan farklı bir CD20 epitopuna bağlanır ve afinitesi çok daha güçlüdür, ancak PV için FDA onayı yoktur (49).

2.1.7.b Kortikosteroid koruyucu ajanlar

Azatiyoprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, siklosporin, intravenöz immünoglobulin, plazma değişimi, infliximab gibi adjuvan tedavileri içerir. Adjuvan tedaviler hastaları remisyon evresine ulaştırmada etkisiz bulunmuştur ancak relaps riskini %29 azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (50).

Birinci basamak kortikosteroid koruyucu ajanlar

Bu grupta pürin sentezini inhibe eden iki ajan mevcuttur.

Azatiyoprin (1-3 mg/kg/gün)

İdiyosenkrazik reaksiyonlar (ateş, oral ülser, karaciğer enzim yüksekliği, ilaç erüpsiyonları) öngörülemediğinden 50 mg/gün gibi düşük doz ile tedaviye başlanıp doz artırılır. Tiyopürin metiltransferaz (TPMT) aktivitesi normal olsa bile

idiyosenkrazik reaksiyon görülebilir. Kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite, bulantı-kusma, artralji ve pankreatit en sık gözlenen yan etkileridir. TPMT enzim aktivitesi düşükse en fazla 1 mg/kg/gün kullanılmalı, hiç aktivite saptanamadıysa kullanılmamalıdır (41,45).

Mikofenolat mofetil (30 mg/kg-45 mg/kg/gün)

Pürin sentezini daha selektif olarak inhibe ettiğinden yan etki profili açısından daha güvenlidir. Ancak pahalı olması ve etkinliğin 2-3 ayı bulması dezavantajlarıdır (45).

Diğer kortikosteroid koruyucu ajanlar

IVIG (2g/kg- 2-5 gün/ay)

Başlangıçta steroid ve immünsüpresif tedavi ile kombine edilmeli ve yan etkileri sebebiyle birkaç gün süren yavaş infüzyon yapılmalıdır. Seçilme sebebi oldukça güvenli olmasıdır ve ciddi yan etkiler hastaların %1'inden azında görülür. Hipotansiyon, ateş, baş ağrısı ve miyalji gibi hafif yan etkileri bulunmaktadır. En ciddi yan etkisi özellikle migreni olan hastalarda aseptik menenjit gelişmesidir. Tedavi öncesi IgA eksikliği açısından tetkik edilmeli; eksiklik varsa IgA'dan arındırılmış IVIG verilmelidir. Maliyeti oldukça yüksektir (41,45).

İmmünoadsorbsiyon

Acil durumlarda ilk seçenektir; çünkü otoantikörler hızlıca uzaklaştırılabilir. Ancak kardiyovasküler hastalıklar, ciddi sistemik enfeksiyon gibi durumlarda kontrendikedir (41).

Siklofosfamid

Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid uzun dönemde görülen lösemi, lenfoma, mesane kanseri, sterilit gibi yan etkileri sebebiyle diğer tedavilere yanıtız durumlarda tercih edilebilir (45).

Tedaviye cevabı artıracak destekleyici yöntemlere de önem verilmelidir. İzole lezyonlara intralezyonel steroid (triamsinolon asetonid) veya sistemik tedaviye ek

olarak topikal potent steroid (klobetazol propiyonat gibi) veya topikal kalsinörin inhibitörleri uygulanabilir. Antiseptik banyolar, diş bakımı, geniş eroziv lezyonlara yara örtüleri, lokal emolyen ve kompresler, ağrı kesiciler, ağırlı mukozal lezyonlara lokal anestezi önerilebilir. Diyetisyen ya da nutrisyonist desteği ile malnütrisyon ve sistemik steroidin yan etkileri engellenebilir (41).

Güncel Tedaviler

Bir çalışmaya göre PV'nin immünopatogenezinde rol oynayan IL9, IL17, IL21, IL22, BAFF ve FCGR3A gibi bazı kritik genlerdeki ve kortikosteroid reseptör genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri hastaların tedaviye cevabının, yan etkilerinin öngörülmesini sağlayabilir ve böylece kişisel tedavi şemaları oluşturulabilir (51).

1.8. İzlem ve seyir

Pemfigus mortalitesi tedavisinin bulunmasıyla %80'lerden %5'in altına düşmüştür. Bununla birlikte günümüzde mortalitenin en önemli sebebi tedavi yan etkileridir (7). Bu nedenle tedavi öncesi ve takibinde dikkat edilmesi gereken unsurlar bulunmaktadır.

Sistemik kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi öncesinde tam kan sayımı, kreatinin, elektrolitler, transaminazlar, GGT, ALP, total protein, albümin, açlık kan şekeri; hepatit B, hepatit C, HIV varlığı açısından serolojik testler, üreme çağındaki kadınlarda β -HCG, kemik dansitometrisi, glokom ve katarakt açısından göz muayenesi, Quantiferon veya PPD testlerinin istenmesi önerilmektedir.

İVİG verilecekse serum IgA düzeyleri, azatiyopürin başlanacaksa TPMT aktivitesi istenebilir. Eğer PPD ya da Quantiferon testi anormal sonuçlandıysa akciğer grafisi değerlendirilmesi önerilmektedir.

Uzun süreli sistemik steroid tedavi yan etkilerini engellemek için tedavi başlangıcında profilaktik D vitamini ve kalsiyum eklenmeli, osteoporoz riski yüksek olan hastalar bifosfonat tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Yeterli kanıt olmamakla birlikte seçilmiş hastalara H2-blokerler ya da proton pompa inhibitörleri verilebilir. Yüksek tromboz riski olan hastalarda antitrombotik profilaksisi yapılabilir.

Gerekliyse psikolojik destek, uzun süreli sistemik steroid kullanımına bağlı kas atrofisini engellemek için fizyoterapi önerilir.

İmmünsüpresif ve sistemik steroid tedavisi sırasında mevsimsel influenza, H1N1, tetanoz ve pnömokok aşılı önerilebilir ancak bu tedaviler altında aşılarda koruyuculuğu kuşkuludur. Anti-CD20 ajanları alan hastalarda canlı aşılarda kontrendikedir (41). COVID-19 aşılı için yeterli kanıt oluşmamış olmakla birlikte; aşı sonrası alevlenme görülebileceğinden aşılama için immünsüpresif tedaviye ara verilmemesi ve zamanı geldiğinde aşılama önerilmektedir. Rituksimab alan hastalarda mümkünse aşılamanın en geç 2 ay öncesine kadar tamamlanması, eğer tamamlanamadıysa rituksimab infüzyonundan sonra 3-4 ay beklenmesi önerilmektedir (52,53).

Aktif kulak-burun-boğaz (KBB) lezyonları olan hastalar asemptomatik olabilir, ayrıca bu lezyonlar hastalık aktivitesiyle ve oral mukoza tutulumu ile uyumlu bulunmamıştır. Ancak klinik olarak remisyonda görünen hastalarda kortikosteroid dozu düşüldüğünde bu lezyonlar şiddetlenmekte ve solunum yolu obstrüksiyonuna yol açabilen fibröz bantlar gelişebilmektedir; bu nedenle semptomu olsun olmasın hastalara KBB muayenesi önerilmektedir (54).

Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre %61,8 sıklıkla faringeal tutulum ikinci, %44,1 sıklıkla genital mukoza 3.en sık tutulan mukozal alan olarak gösterilmiştir. Servikovajinal PAP smear ile konfirme edilen genital mukozal tutulumu olan hastaların %35,3'inde eşlik eden nazal tutulum saptanmıştır (55).

1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Pemfigus takip ve tedavisinde izlenecek yol, mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle hastalığın takibi, verilecek tedavilerin yan etkileriyle hastalığın yol açacağı komplikasyonlar arasında kar-zarar hesabıyla yapılmalıdır. Bu noktada hastalık aktivitesi önem taşımaktadır. PV'de hastalık aktivitesini belirlemek için tek bir parametre olmamakla birlikte bazı tanımlamalar yapılmış, klinik skorlama tabloları oluşturulmuştur.

Kontrol fazı (Hastalık aktivitesinin kontrolü): Başlangıçtan yeni lezyonların çıkışının durduğu ve yerleşik lezyonların iyileşmeye başladığı faz. Konsolidasyon fazının başlangıcı olarak kabul edilir.

Konsolidasyon fazının sonu: En az 2 hafta yeni lezyon çıkışının görülmediği, mevcut lezyonların yaklaşık %80'inin iyileştiği ve çoğu klinisyenin steroid dozunu düşürmeye başladığı dönem.

Tedavisiz tam remisyon: Sistemik tedavinin kesilmesinden sonra en az 2 ay süresince lezyonun olmaması.

Tedavi altında tam remisyon: Minimal tedavi altında en az 2 ay süreyle yeni lezyon oluşmaması.

Minimal tedavi: En az 2 ay 10 mg/gün ve altında prednizon ve/veya minimal adjuvan tedavi.

Tedavisiz parsiyel remisyon: Tüm sistemik tedaviler kesildikten sonra en az 2 ay 1 haftada kendiliğinden tedavisiz iyileşen yeni lezyonların görüldüğü dönem.

Minimal tedavi altında parsiyel remisyon: Topikal steroid dahil minimal tedavi alırken 1 haftadan kısa sürede iyileşen yeni lezyonların görüldüğü evre.

Relaps: Hastalığı kontrol altına alınmış hastalarda ayda 3 veya daha fazla 1 haftada spontan iyileşmeyen yeni lezyon çıkması ya da mevcut lezyonların genişlediği durum.

Tedavi başarısızlığı: 3 hafta süren 1.5 mg/kg/gün prednizon eş değeri sistemik steroid tedavisi ve/veya 12 hafta 2 mg/kg/gün siklofosfamid; TPMT aktivitesi normal olan kişilerde 12 haftalık 2.5 mg/kg/gün azatiyopürin; 12 hafta 20 mg/hf metotreksat; 12 hafta 3 gr/gün mikofenolat mofetil tedavisine rağmen yeni lezyon çıkışı olması, mevcut lezyonların iyileşmemesi durumunda tedaviye yanıtızlıktan söz edilir (56).

Patogeneze göz önüne alındığında anti-desmoglein antikörlerin hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda özellikle mukokutanöz tutulumu olan hastalarda anti-dsg1-IgG (total) düzeyi ve mukozal tutulumun ön planda olduğu hastalarda anti-dsg3-IgG4 düzeylerinin hastalık aktivitesiyle korele olduğu kanıtlanmıştır (8,57,58). Daha fazla kanıta ihtiyaç bulunmakla birlikte anti-dsg3-IgG1 düzeyleri hastalık aktivitesiyle korele bulunmamıştır (58).

Eğer anti-dsg antikor düzeyleri için ELİSA ulaşılabilir değilse maymun özofagusunda indirekt immünfloresan inceleme ile de belirlenebilir (41).

Hastalık aktivite skorlaması için en çok önerilen kinik skorlama sistemi Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) ve Pemphigus Disease Area Index (PDAI)'dir. ABSIS; deri lezyonlarının yaygınlığı, oral kavitenin anatomik alanlarının tutulum sayısı ve yeme sırasındaki rahatsızlık düzeyine bakılarak 0 ile 206 arasında puanlanır. PDAİ; deri, saçlı deri ve mukozal lezyonların sayısı, deri hasarına göre 0 ile 263 arasında puanlanarak hesaplanır (58–60). Deri tutulum şiddeti ile PDAI-deri ve ABSIS-deri skorları ile anti-dsg1 düzeyleri; mukoza tutulum şiddeti ile PDAI-mukoza ve ABSIS-mukoza skorları ile anti-dsg3 düzeyleri arasında yüksek korelasyon saptanmıştır. PDAİ dermatoloji yaşam kalite indeksi ile zayıf korelasyon gösterirken ABSIS ile korele olmadığı bulunmuştur (60,61). Hafif-orta şiddetteki hastalarda PDAİ ABSIS'ten daha iyi bulunmuştur (62).

Geniş, prospektif çok merkezli bir çalışmada; hastalık aktivitesi hafif (PDAI için <15, ABSIS için <17), orta (PDAI için 15-45, ABSIS için 17-53), ve şiddetli (PDAI için >45, ABSIS için >53) olarak gruplandırılmıştır (59).

Dermatoloji yaşam kalite indeksi (DLQI) pemfigusa spesifik olmamakla birlikte diğer yaşam kalite indekslerinden daha iyi bir değerlendirme sağlar. Henüz pemfigusa spesifik bir yaşam kalite indeksi ve buna ait bir çalışma yayınlanmamıştır. Ancak hayatı tehdit eden, kronik seyirli ve komorbiditelere yol açan bu hastalığın yaşam kalitesini düşürdüğü aşikardır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (63,64).

Bir çalışmada PV patogenezinde B hücrelerinin Th2 hücreleri tarafından otoantikor üretmeye yönlendirdiği hipotezi göz önünde bulundurularak psöriazis gibi otoimmün deri hastalıklarında rol oynayan Th17 hücrelerinin sorumlu olabileceği düşünülmüş; Th17 hücrelerine dönüşümü uyaran ve fonksiyonunu gösteren IL-6, IL-17, IL-23 ve TGF- β düzeyleri incelenmiş ve IL-6 düzeyi yeni tanı ve remisyon evresindeki PV hasta grubu ve sağlıklı kontrol gruplarında farklı bulunmazken IL-17, IL-23 ve TGF- β düzeyleri hasta grupta anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ancak yeni tanı konmuş %30 sıklıkta grup ile remisyon evresindeki grup arasında fark bulunamamıştır (65).

Bir önceki aktivasyon evresinde oral mukoza tutulumu, kaşıntı, yaygın deri tutulumu olan ve remisyon evresinde kaşıntısı olan hastaların daha sık klinik relaps görüldüğü düşünülmektedir (66).

Son yıllarda farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda kontrol gruplarına göre PV hastalarında mortalite iki kat artmış bulunmuştur (8). Enfeksiyonlar, özellikle pnömoni ve sepsis en sık ölüm nedenidir. Bunu kardiyovasküler hastalıklar ve peptik ülser hastalığı izler (67,68). Tedaviye dirençli, hastalık şiddeti artmış gibi görünen PV hastalarının oral mukozasında %30 sıklıkta Herpes simpleks virüs DNA'sı saptanmıştır (69). Kortikosteroid yan etkilerine bağlı Cushing sendromu, herpes virüs, fungal enfeksiyonlar gibi fırsatçı enfeksiyonlar, osteoporoz, venöz tromboembolizm ve tip 2 diyabet gibi komorbiditeler görülebilir (70,71).

2. TZANCK YAYMA

2.1. Tarihçe

Fransız bir dermatolog olan Arnault Tzanck (1886-1954) dermatolojik hastalıklarda ilk sitolojik incelemeleri yapmıştır. I. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu reaksiyonları, hematolojik hastalıklarla ilgilenmiş; II. Dünya Savaşı sonrasında immünite, alerji, idiosenkrazi konularını ele alan 'alerjik dermatozlar' anlamına gelen 'Les Dermatoses Allergiques' isimli kitabı yazmıştır. Çalışmaları sırasında pemfigus vulgaris gibi büllöz dermatozlar, melanom dahil malign lezyonlar gibi pek çok dermatolojik hastalıkta sitolojik tanı yöntemlerinin gelişmesine öncülük etmiştir. Bu nedenle havada kurutulmuş lama yayılan örneklerin Giemsa ile boyanarak değerlendirilmesi tekniği Tzanck testi olarak isimlendirilmiştir. İmmünofloresan incelemelerin keşfinden uzun süre önce Civatte ile birlikte pemfigusu diğer büllöz hastalıklardan ayırmıştır (72,73).

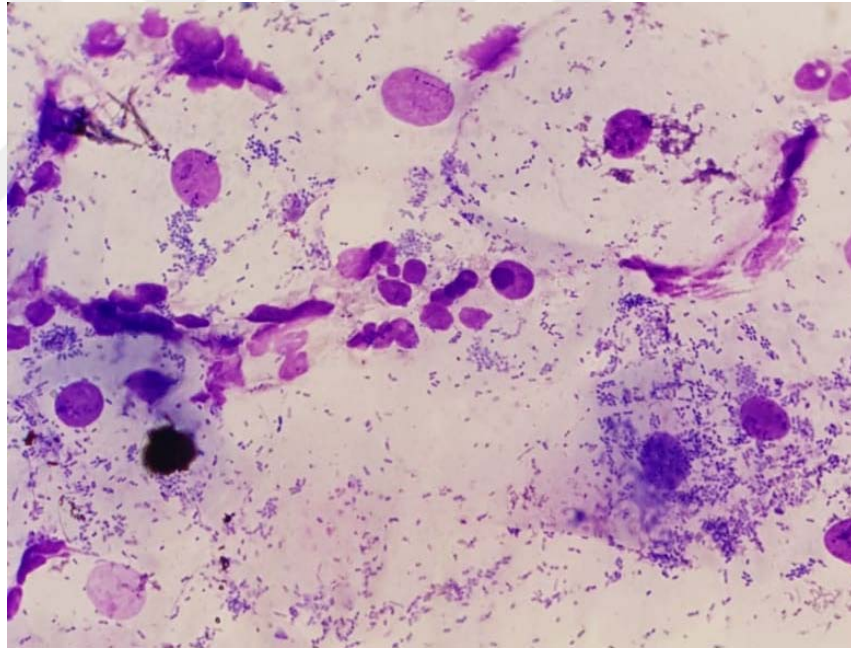
2.2. Uygulama teknik ve yöntemleri

Sitolojik inceleme için örnek 3 ana basamakta hazırlanır. İlk aşamada mikroskop slaytları için 4 farklı yöntemle örnek alınır; deri kazıntısı, dermal kazıntı

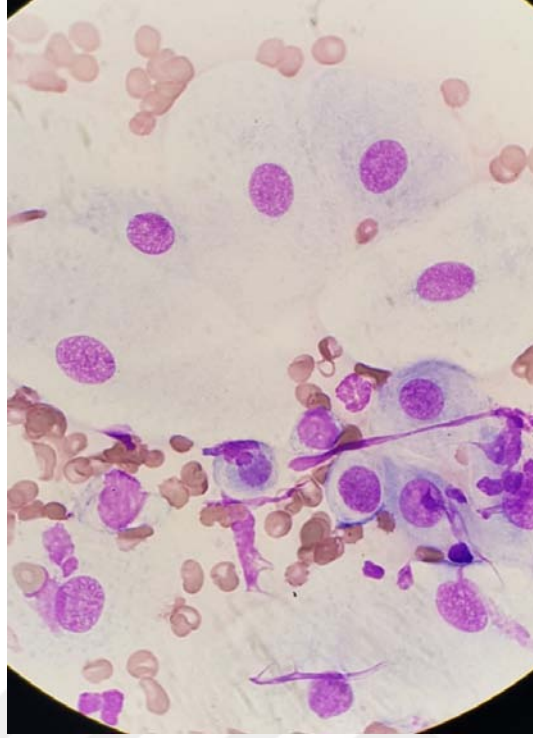
(slit-skin yayma), kontakt smear, ince iğne aspirasyonu. İkinci aşamada alınan örnek havada kurutularak veya alkolle fikse edilir. Üçüncü aşamada örnekler boyanır. Rutin sitolojik boyalar (Romanowsky tipi boyalar (Giemsa, May-Grünwald-Giemsa (MGG), Wright, Diff-Quick), Papanicolaou boyası, Hematoksilen-eozin (H&E), Toluidin mavisi, metilen mavisi), özel boyalar, immünohistokimyasal boyalar, immünfloresan boyalar kullanılabilir (74).

2.3. Tzanck yaymanın değerlendirilmesi

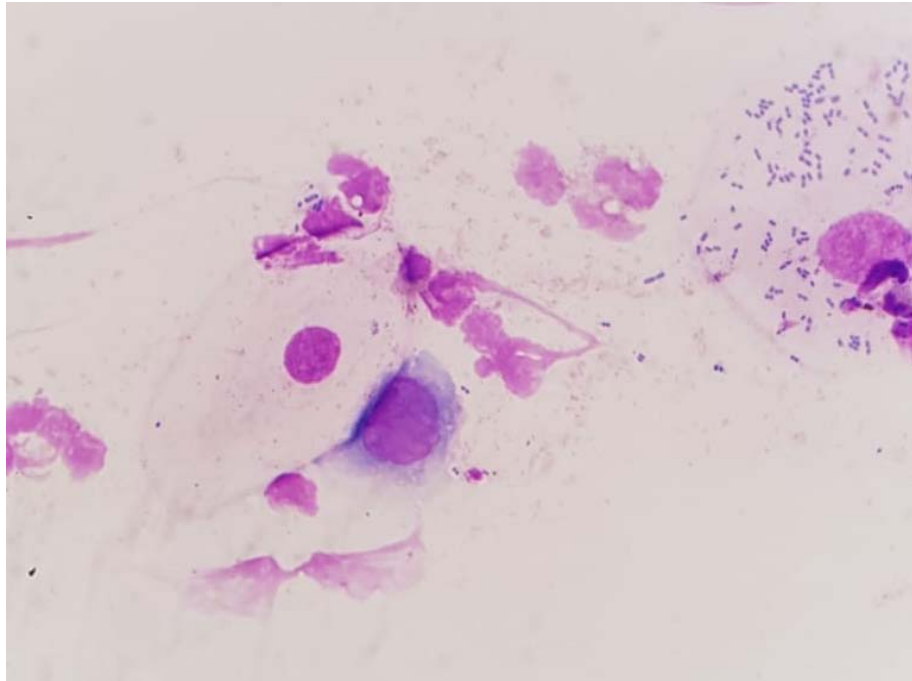
Dermatositolojik incelemede hücreleri tanımlamak önemlidir. Hastanın kliniği ile birlikte değerlendirildiğinde pek çok dermatolojik hastalık için fikir verir. Öncelikle normal epitel ve kan elemanlarını tanıyabilmek önemlidir.



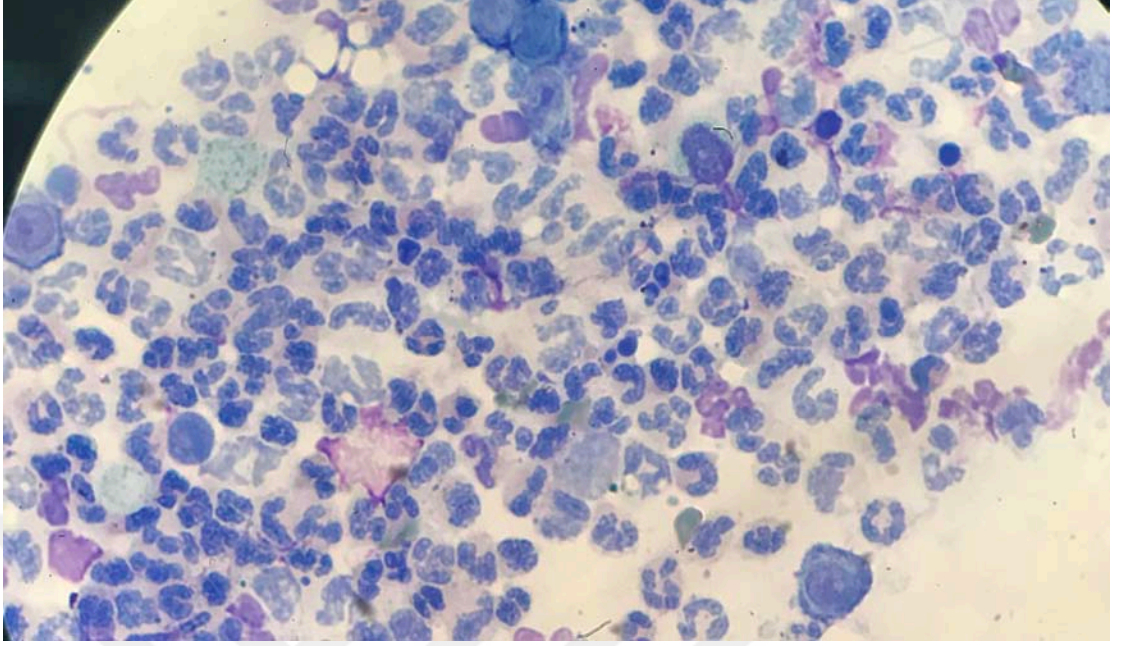
Resim 2: Poligonal sınırlı, geniş sitoplazmalı mukozal epitel hücreleri, hücrelerin üzerinde çok sayıda bakteri gözlenmekte, x100.



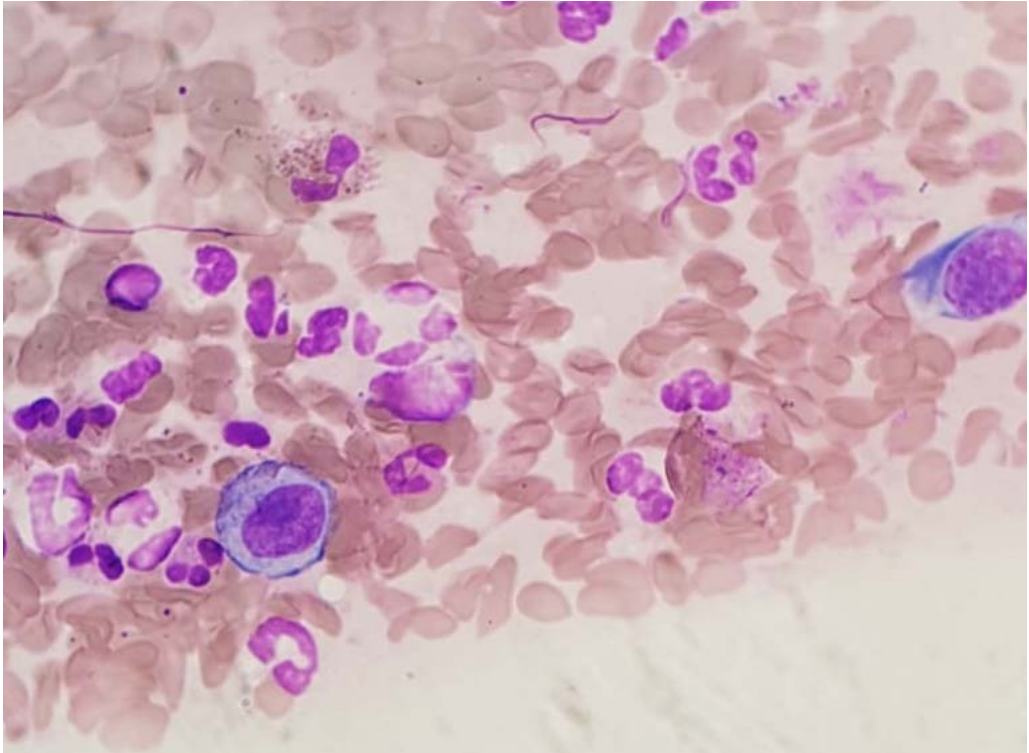
Resim 3: Resmin üst ve alt kısmında sitoplazması nükleusa göre geniş ve daha açık renkte boyanmış normal keratinositler (yıldız ile işaretli); ortada koyu renkli boyanan, nükleusu sitoplazmaya göre geniş akantolitik keratinositler (siyah ok), eritrosit ve PMN görülmekte, x100.



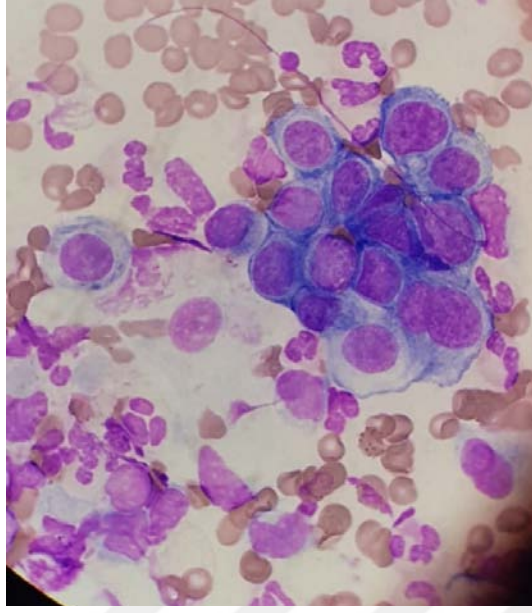
Resim 4: Geniş sitoplazmalı, köşeli sınırları olan ve sitoplazması açık renkte boyanan normal epitel hücresi (yıldız ile işaretli) ile dar sitoplazmalı, yuvarlak ve koyu renk boyanmış sitoplazması ile akantolitik keratinosit (siyah ok) yan yana, x100.



Resim 5: Çok sayıda PMN, lökositlerden daha büyük olmasıyla dikkati çeken akantolitik keratinositler (siyah oklar), x100.



Resim 6: Çok sayıda eritrosit (siyah ok), PMN (kırmızı ok) ve 2 adet akantolitik hücre (yıldız ile işaretli), x100.



Resim 7: Küme yapmış, sitoplazma sınırları net seçilebilen (dev hücreden bu özelliği ile ayrılır), çok sayıda, koyu boyanan akantolitik hücre ve komşuluğunda soluk boyanan, geniş sitoplazmasıyla bir adet normal keratinosit (yıldız ile işaretli), çok sayıda PMN ve eritrosit görülmekte, x100.

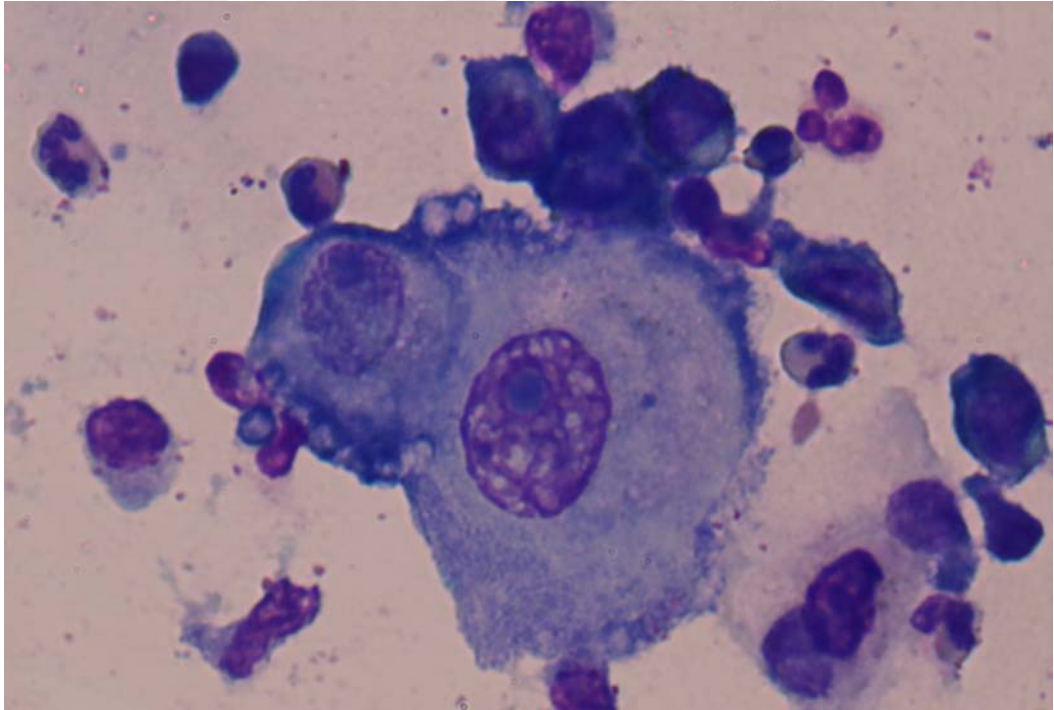
Tanıya yaklaşmak için bazı anahtar hücreler vardır:

Akantolitik hücre: normal keratinositler geniş poligonal sitoplazmalı iken, akantolitik hücrede nükleus/sitoplazma oranı nükleus lehinedir. Nükleusları yuvarlaktır, çevresinde soluk boyanan perinükleer halo bulunur ve buna ek olarak periferik sitoplazma daha koyu bazofilik boyanır. Büyüklükleri lenfositlerin 2-2,5 katı kadardır. Eroziv-vezikülobüllöz ve tümoral hastalıklarda görülebilir.

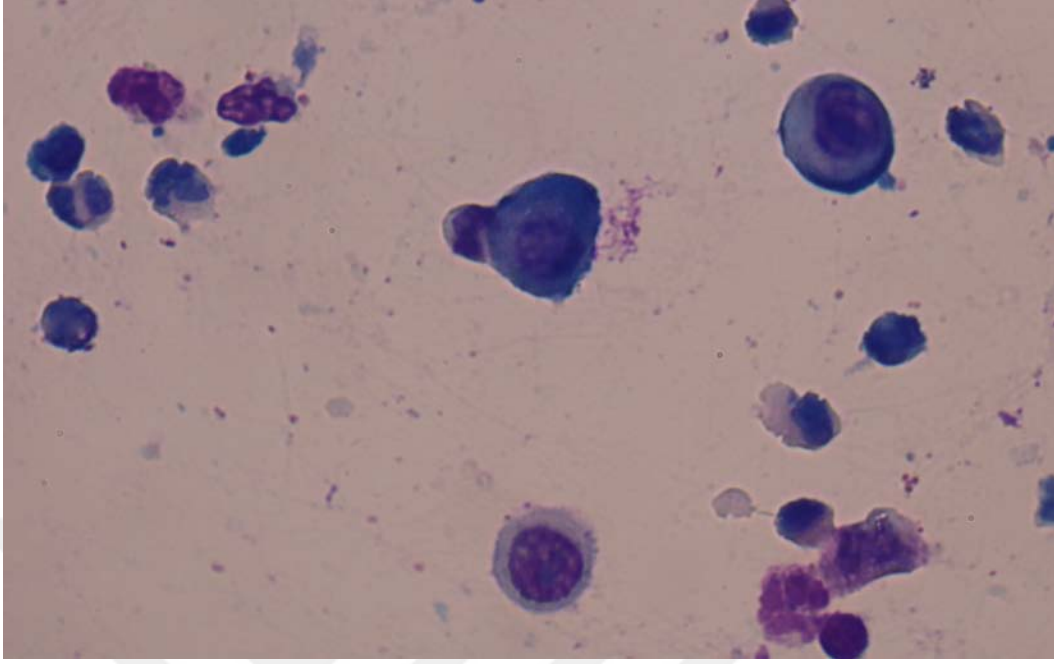
Tzanck yayma preparatları immünfloresan inceleme için de uygundur; PV'de hastalığa özgü antijenler işaretlenerek akantolitik hücrelerin periferinde tipik floresans gözlenir (74).

Tablo 2: Akantolitik hücre görülen hastalıklarda ek bulgular (74)

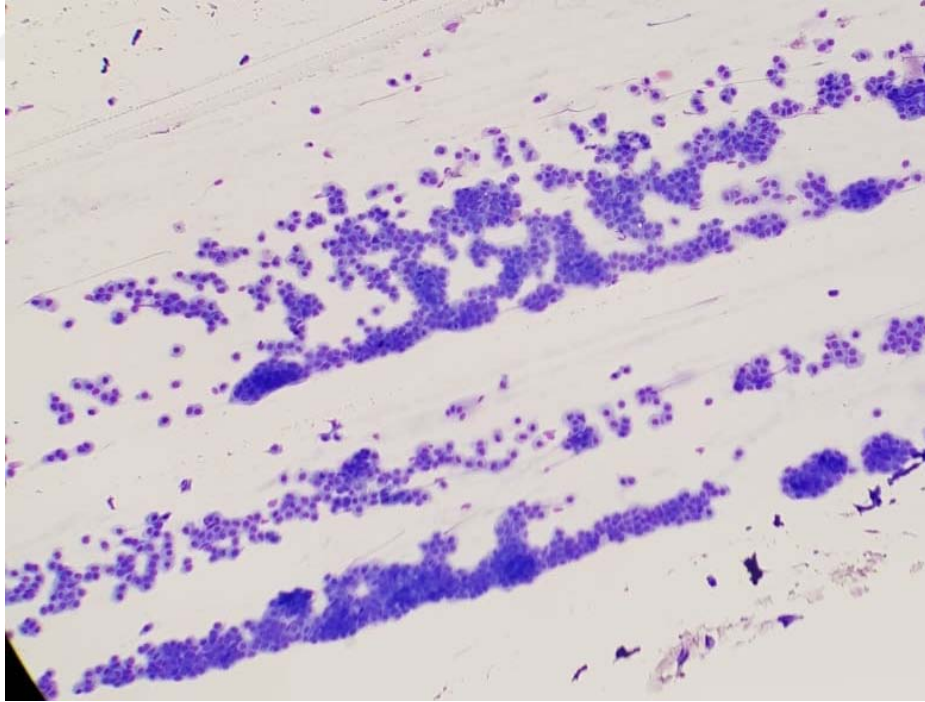
Herpes enfeksiyonu	Multinükleer dev hücre ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri
Büllöz impetigo	Diskeratotik akantolitik hücreler, koklar, nötrofiller
Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu	Diskeratotik akantolitik hücreler
Akantolitik tip skuamöz hücreli karsinom	Poikilositoz, mitotik keratinositler
Darier hastalığı	Yuvarlak cisim ve taneler
Grover hastalığı	Diskeratotik akantolitik hücreler
Hailey- Hailey hastalığı	İmmünfloresan incelemede akantolitik hücreler etrafında IgG depolanması görülmez.
Pemfigus	İmmünfloresan incelemede akantolitik hücreler etrafında IgG depolanması görülür.



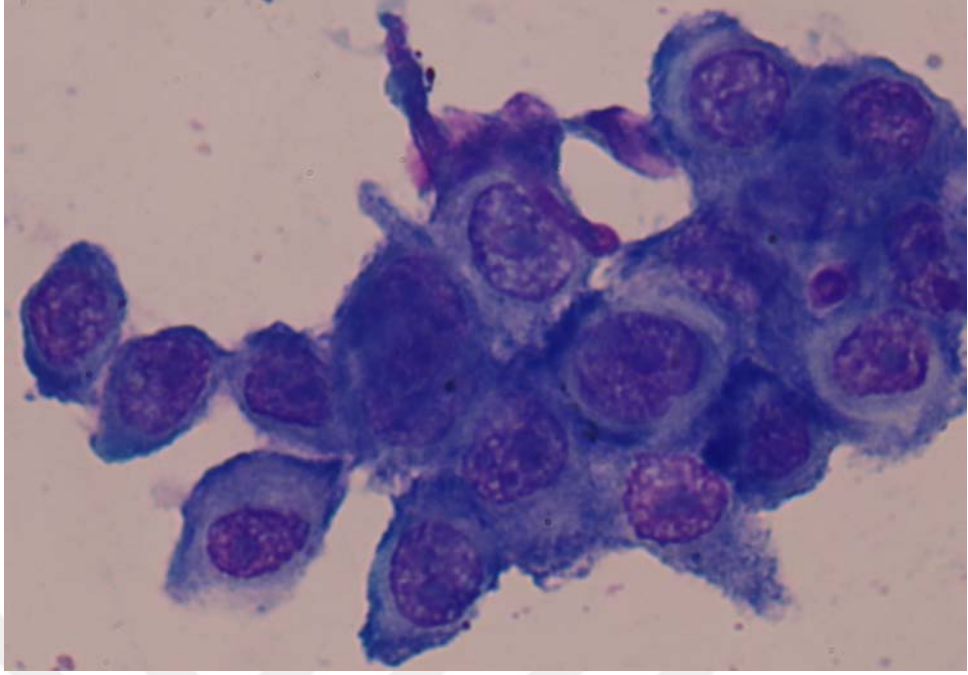
Resim 8: Yanyana farklı büyüklükte iki akantolitik hücre (kırmızı ok), etrafında enflamatuvar hücreler, x100.



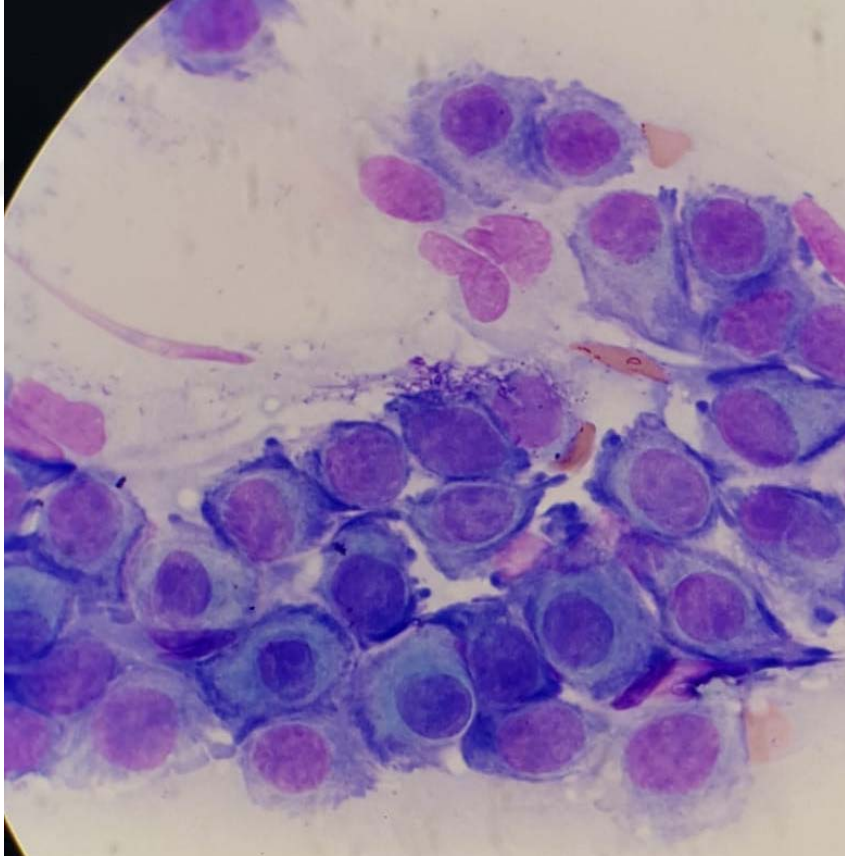
Resim 9: Üç farklı morfolojide akantolitik hücre. Sitoplazması koyu hale ile çevrili. Sitoplazması homojen şekilde koyu. Sitoplazması ve çekirdeği diğerlerine göre daha soluk boyanmış, x100.



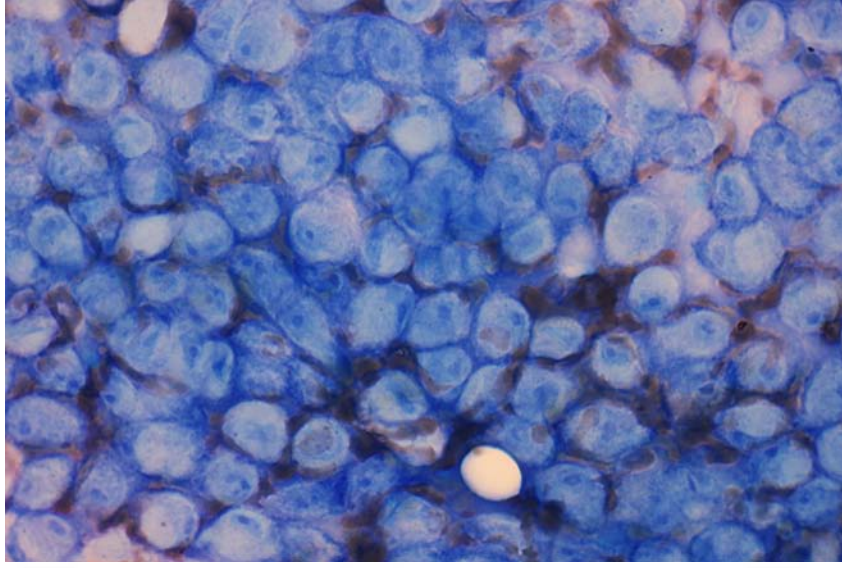
Resim 10: PV hastasından alınan; 10'luk büyütmede küme yapmış, çok sayıda, neredeyse kazıntıyla alınan hücrelerin tamamının akantolitik olduğu Tzanck yayma örneği. Bu hastanın kliniği ve hastalık aktivitesi oldukça şiddetli idi, x10.



Resim 11: PV lezyonuna ait küme yapmış, çok sayıda akantolitik hücre, x100.



Resim 12: Çok sayıda, küme yapmış akantolitik hücre, x100.



Resim 13: PV lezyonundan alınan örnekte tüm alanı kaplayan çok sayıda akantolitik hücre ve bunların arasına sıkışmış koyu kırmızı-kahverengi eritrositler, x100.

Oral pemfigusu büllöz pemfigoid, eroziv liken planus, Stevens-Johnson sendromundan ayırt etmek için Tzanck yayma kullanılabilir. Diğerlerinde akantolitik hücre sayısı diğer hücre ve yapılara oranla oldukça azdır. Büllöz pemfigoidde eozinofil ön planda olmak üzere lökositler baskındır (75).

PV’de tipik akantolitik hücrelere ek olarak; Sertoli rozet hücreleri (lökositler tarafından çevrelenmiş merkezde epitel hücresi bulunan hücre agregatları) ve streptositler (lökosit zincirleri) görülebilir (76).

Bazaloid hücre: dar ve koyu bazofilik sitoplazmalı yuvarlak, hiperkromatik nükleuslu hücreler. Normal deriden alınan yaymada nadiren görülür. Küme halinde görüldüğünde bazal hücreli karsinom düşünülmelidir.

İribaş (tadpole) hücreler: keratinosit sitoplazmaları spongiyotik dermatitlerde basınca bağlı olarak uzar ve kurbağa larvasına benzer bir görünüm sergiler.

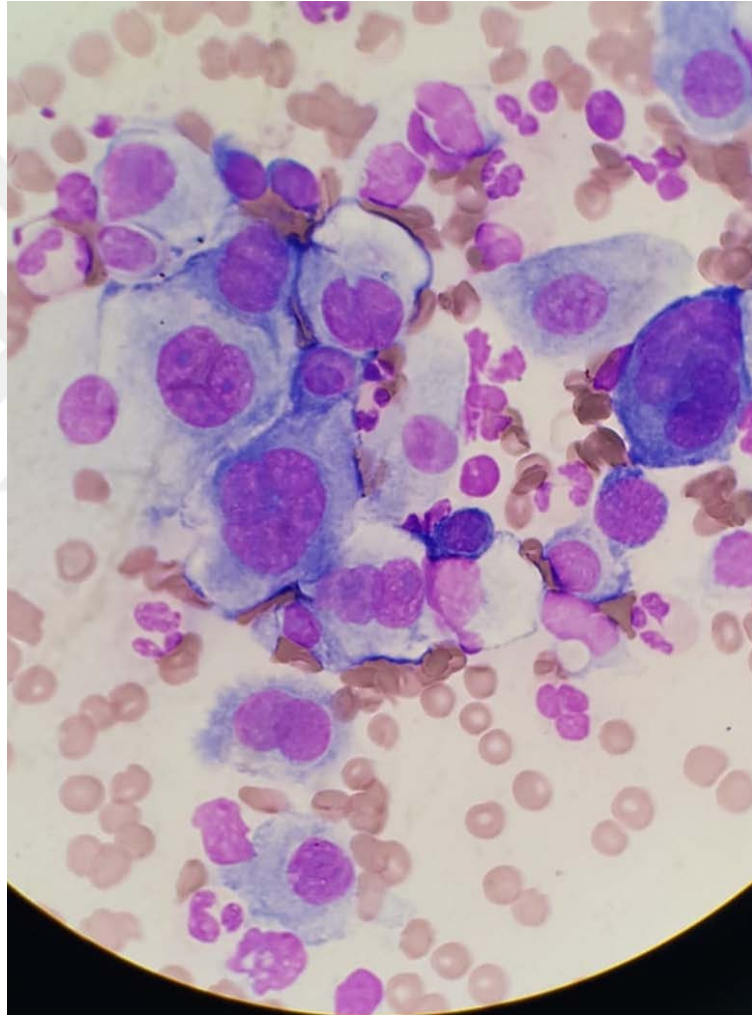
Apoptotik hücre: nükleus şişer ve boyanma yoğunluğu azalır, ileri safhalarda nükleus piknotik görünür, son olarak sitoplazma parçalanır. Pek çok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta görülür.

Diskeratotik hücre: nükleusunu kaybetmemiş normal bir keratinosit sitoplazmasında keratin bulunmaz, bulunduğu buna diskeratotik hücre denir.

İmpetigo, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu gibi enfeksiyöz hastalıklar ve Darier hastalığında (corps rond ve grainler de seçilir) görülür.

Multinükleer dev keratinosit: eroziv- vezikülobüllöz hastalıklarda görüldüğünde herpes enfeksiyonuna, tümoral bir lezyondan alındığında skuamöz hücreli kansere işaret eder (Resim 14).

Koilosit: HPV enfeksiyonlarında görülen hiperkromatik nükleusu perinükleer halonun çevrelediği keratinositlerdir (74).



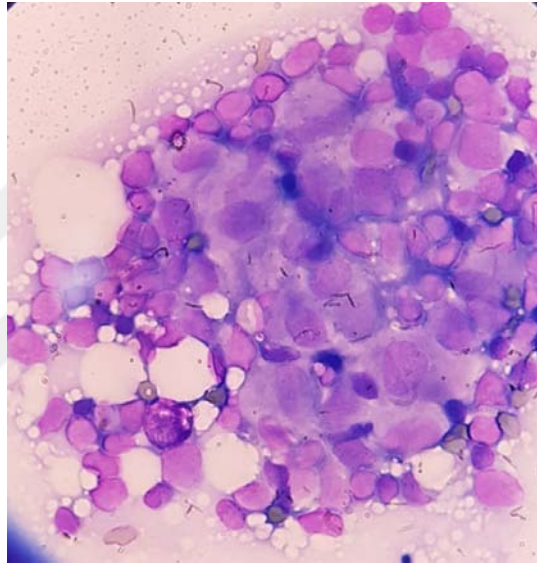
Resim 14: Oral herpes lezyonlarından alınan örnekte 3 adet multinükleer dev hücre (siyah oklar) ve eşlik eden akantolitik hücreler (yıldız ile işaretli), eritrosit (daire) ve PMN (kırmızı ok), x100.

Leishmanianın erken dönemlerinde en güçlü tanı aracı Tzanck yaymadır; etken protozoa açık mavi renkte elipsoid yapıların içinde görülen eksantrik nükleus ve onun

karşı kutbunda küçük flagella taşıyan kinetozom şeklinde görülür. Wright hücreleri olarak adlandırılan geniş sitoplazmalı büyük makrofajların içinde gruplanmış şekilde ‘arı sürüsü’ gibi görülürler (2).

Çocuklarda mastositom tanısı metilen mavisi ile boyanan Tzanck yayma ile kolayca konabilir. Kırmızımsı mor renkteki metakromatik sitoplazmik granülleri sayesinde mast hücreleri kolayca tanınır (77).

Paget hastalığındaki Paget hücreleri; histiyositozlarda mikrovakuoler veya granüler sitoplazmalı, büyük böbrek benzeri nukleusu ile atipik Langerhans hücreleri tanınabilir, Touton tipi dev hücreler seçilebilir.



Resim 15: Çok sayıda, küme yapmış histiyosit (daire içinde) ve lenfositin (siyah ok) görüldüğü indeterminate hücreli histiyositoz hastasına ait Tzanck yayma, x100.

Burada amaç, sitolojik tanının histopatolojik incelemenin önüne geçmesi değil, daha hızlı bir şekilde teşhis ve tedaviye rehberlik etmesini sağlamaktır (78).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE VERİ TABANININ HAZIRLANMASI

Hızlı, ucuz, kolay bir yöntem olan Tzanck testinin PV hastalarında hastalık aktivitesinin belirlenmesindeki yeri ve önemini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmamızda, deri ve/veya mukozasında PV'ye bağlı gelişen bül/erozyon ile gelen 18 yaş üstü PV hastalarından alınan yayma örneklerinin klinik evre, anti-dsg antikor düzeyleri ve PDAİ ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Prospektif, kesitsel çalışma olarak planlandı.

Hastanın rutin vizitinde anti-dsg1 ve 3 düzeyleri istendiyse dosyasından kaydedildi. ELİSA yöntemiyle belirlenen anti-desmoglein 1 ve 3 düzeyleri 1 ile 3 arasında puanlandı (1: <20 U/mL 2: 20-200 U/mL, 3: >200 U/mL).

Hastalığın klinik şiddeti pemfigus hastalığı alan indeksi (PDAİ) skorlaması ile belirlendi. PDAİ formu için Rosenbach M. ve arkadaşlarının makalesinden faydalanıldı (Ek-2) (62).

Tez çalışmamız için Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/0275 karar numarası ile onay almıştır (Ek-3).

2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Mayıs 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği Büllü Hastalıklar Polikliniği ve yataklı servisinde görülen 18-100 yaş arasındaki klinik, histopatolojik ve immünolojik yöntemlerle pemfigus vulgaris tanısı konan ve hastalığın herhangi bir evresinde aktif bül veya erozyonu olan hastalar dahil edildi.

Klinik, histopatolojik, immünfloresan ve serolojik incelemeleri ile tanısı şüpheli olan, aktif lezyonu olmayan, erode lezyonların pemfigus dışı sebeplere bağlı olduğu düşünülen hastalar (oral mukozada herpes, kandida enfeksiyonu gibi) çalışma dışı bırakıldı. Pemfigus dışındaki durumların tanısı Tzanck yayma bulguları, klinik değerlendirme ve bu hastalıklara yönelik tedaviyle hızla gerilemesi ile kondu.

Aktif lezyonu olan toplam 52 PV tanılı hasta çalışmaya dahil edildi ve her biri en az 7 ay takip edilerek Tzanck yayma için 148 örnek hazırlandı.

2.1.Demografik ve klinik özellikler

Hastaların yaşı (yıl), cinsiyeti (kadın/erkek), başvurduğu tarihler, hastalığın evresi (yeni tanı/aktivasyon/konsolidasyon/kısmi remisyon/remisyon), yayma yapılan lezyonun yaşı ve yeri, hastaların almakta olduğu tedavi ve dozları kaydedildi. Tedavi kısmı 1 ve 2 olarak numaralandırıldı (1: <20 mg/g metilprednizolon ve/veya topikal tedavi (süperpotent steroid, intralezyonel steroid) alan, rituksimab tedavisinin üzerinden 3 aydan fazla süre geçmiş hastalar ve tedavisiz takip edilen hastalar; 2: >20 mg/g metilprednizolon ve/veya rituksimab tedavisinin ilk 3 ayı içinde olan hastalar).

2.2.Tzanck yayma

Tzanck yayma, en yeni ve en aktif lezyondan yapıldı, tüm yaymalar tek bir kişi tarafından aynı teknikle hazırlandı. Lezyonun yeri (deri/oral mukoza/burun mukozası/konjonktiva), özelliği (bül/erozyon), lezyonun kaçınıcı günde olduğu not edildi. Örneklemeler hastaların en aktif lezyonundan alınmış olup hem deri hem mukoza lezyonları olan hastalarda her iki alandan da örnek alındı. Öncelikle uygun antisepsi sağlandı. Erode lezyonlar için yüzeydeki salgılar ve seröz mayi gazlı bezle hafifçe silindikten sonra; vezikül-bül varsa patlatılıp bül sıvısı gazlı bezle silindikten sonra lezyon zemininden 15 numaralı bistüri ile kanatmamaya çalışılarak kazıntı örneği alındı. Bistüri ile kazıntı alınır alınmaz lama yayılarak havada kurutuldu. Ardından 3 dakika May-Grünwald boyasında bekletilip düşük debide akan çeşme suyu ile yıkandı, kuruması için beklemeden Giemsa boyasında 15-20 dakika bekletilerek boyandıktan sonra yıkandı ve havada kurumaya bırakıldı. Işık mikroskopta sırasıyla x10, x20, x40 ve son olarak immersiyon yağı damlatılarak 100'lük büyütmede tüm lam tarandı, akantolitik hücre sayımı yapıldı ve buna göre 1 ile 4 arası puanlanarak (1 puan: 1-3 hücre, 2 puan: 4-10 hücre, 3 puan: 11-20 hücre, 4 puan:>21 hücre veya hücre kümeleri) not edildi. Tzanck yayma puan değerlendirmesi tez öğrencisi ve tez

danışmanı tarafından ayrı ayrı yapılmış ve 148 örnekten 3'ünde görüş ayrılığı olmuştur, bu durumda tez danışmanının verdiği puan çalışmaya dahil edilmiştir.

3. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm istatistiksel testler Statistical Package for the Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normalliğini analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov ya da Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ SD olarak, normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75) yüzdeler dilim olarak ifade edilirken kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Bağımlı olmayan sayısal verilerin karşılaştırılması verilerin dağılımına göre Student t-testi ve/veya Mann Whitney U testi ile yapıldı. Benzer şekilde parametreler arasındaki ilişki, verilerin normalliğine göre Pearson veya Spearman'ın korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. ROC analizi kullanılarak hastalık aktivitesini en iyi şekilde ön gören parametrelerin spesifitesi ve sensitivitesi değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık iki yönlü olacak şekilde p değerinin <0.05 saptanması kabul edildi.

4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

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

Tezin alıntılanma yüzdesi %6'dır.

BULGULAR

1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 52 hastanın yaş ortalaması $51,2\pm14,5$ olarak saptandı. Bu hastaların 30 tanesi (%58) kadın, 22 tanesi (%42) erkekti.

Tablo 3: Demografik özellikler ve genel bilgiler

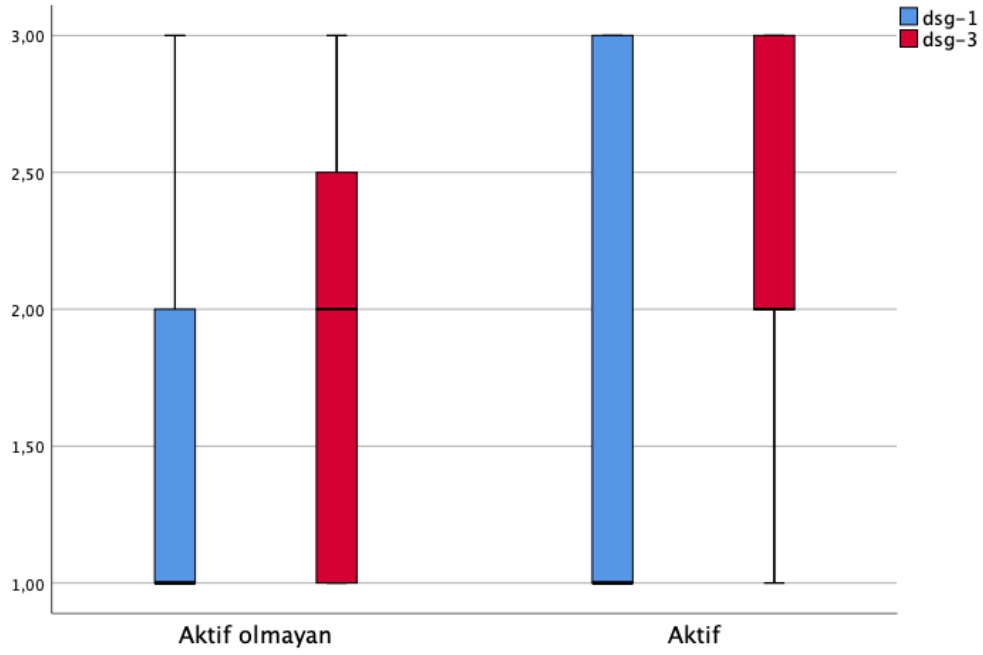
Toplam hasta sayısı	52
Yaş ortalaması:	$51,2\pm14,5$
Cinsiyet (K:E)	3:2
Ortalama takip süresi (gün)	$252\pm46,4$
Toplam yayma sayısı	148

2. Tzanck Yayma Bulgularının Pemfigus Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi ve Hastalık Aktivasyonu Açısından Prediktif Değeri

Çalışmadaki toplam hasta sayısı 52 olup, bu hastalar ortalama $252\pm46,4$ gün takip edildi ve bu süre içerisinde hastaların deri ve mukozadaki en yeni ve aktif PV lezyonlarından toplamda 148 adet yayma yapılarak değerlendirildi.

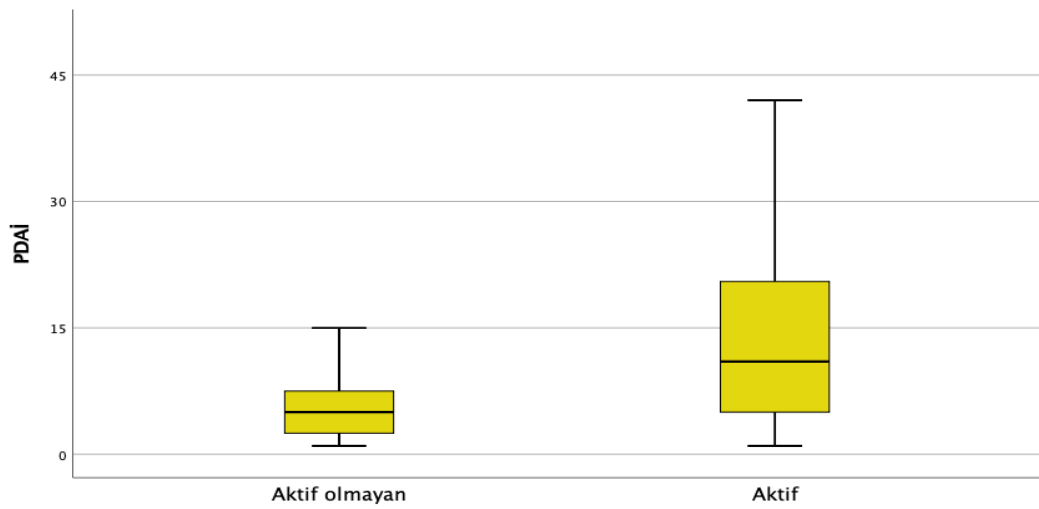
Yüz kırk sekiz örnek klinik aktiviteye göre aktif grup (yeni tanı, aktivasyon, relaps) ve aktif olmayan grup (konsolidasyon, kısmi remisyon, remisyon) olmak üzere iki gruba ayrıldı; 80 tanesi (%54) aktif evredeydi.

Yüz kırk sekiz örnekten 102 tanesi ile eş zamanlı anti-dsg 1 ve 3 düzeyleri bakılmıştı. Yüz iki örnek aktiviteye göre ayrılarak anti-dsg1 ve 3 değerleri incelendiğinde, anti-dsg1 düzeyinin aktif olan grupta aktif olmayan gruba göre sırasıyla daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($1,7\pm0,8/1,5\pm0,7$; $p:0,157$). Örnek sayısının artması ile istatistiksel anlamlılığın oluşacağı düşünüldü. Keza anti-dsg3 düzeyleri de aktif olan grupta aktif olmayan gruba göre sırasıyla daha yüksek ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($2,3\pm0,7/1,9\pm0,8$; $p:0,013$) (Grafik-1).



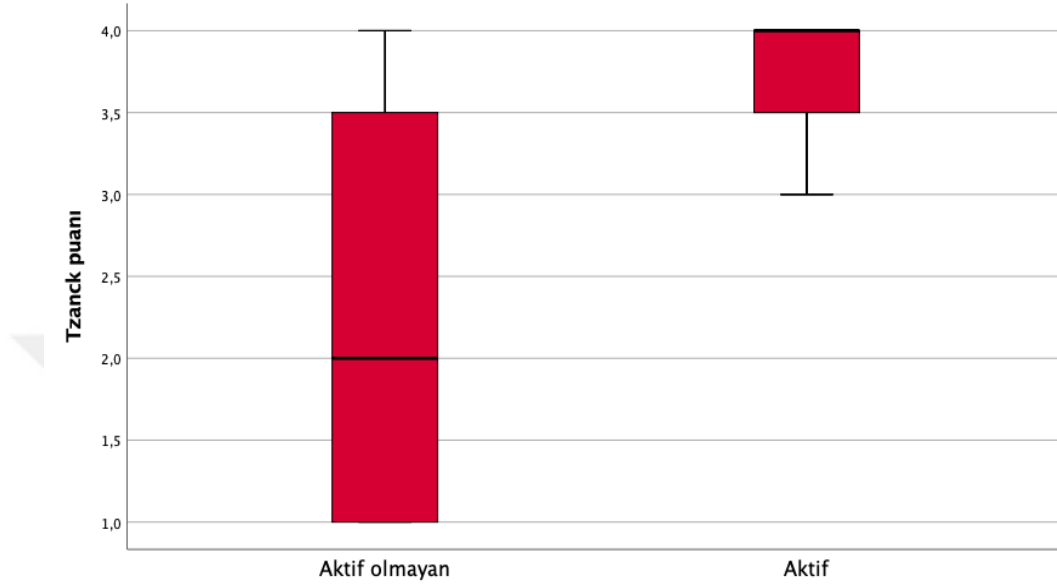
Grafik-1: Hastalığın klinik olarak aktif döneminde olan hastaların anti-dsg1 ve 3 düzeylerinin aktif olmayan grup ile karşılaştırılması.

Benzer şekilde PDAİ değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında aktif olan grupta aktif olmayan gruba göre sırasıyla daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (11 (5-21)- 5 (2-8); $p < 0,001$) (Grafik-2).

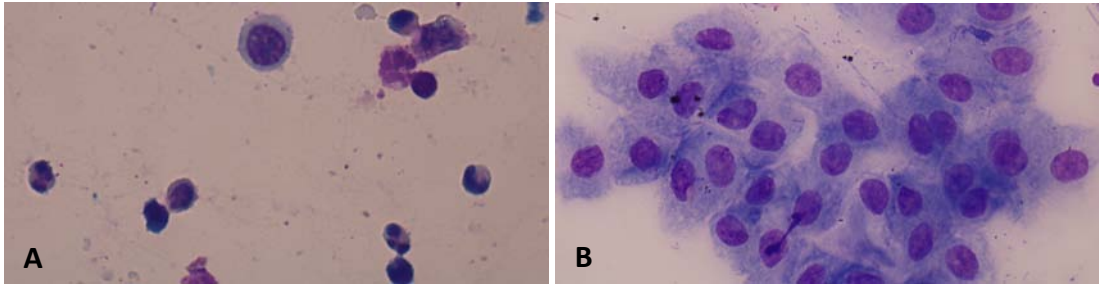


Grafik-2: Hastalığın klinik olarak aktivitesiyle PDAİ puanının karşılaştırılması.

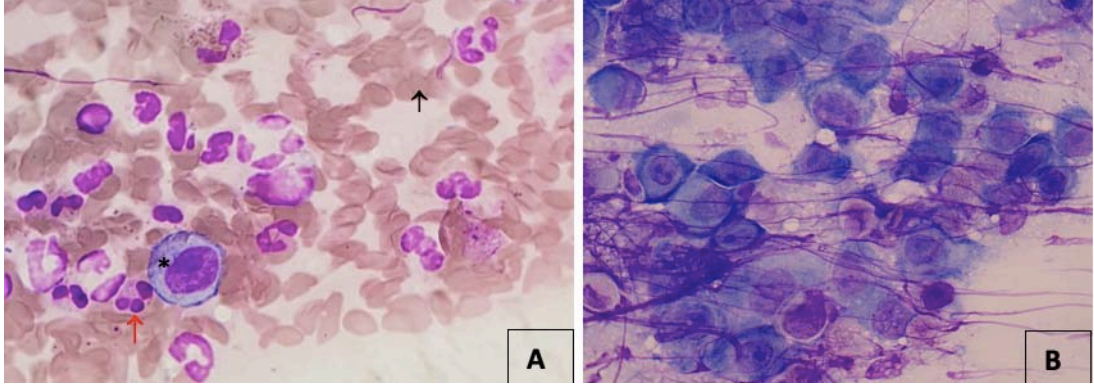
Tzanck puanı her iki grupta karşılaştırıldığında aktif grupta aktif olmayan gruba göre sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($3,7\pm0,5/2,3\pm1,1$; $p:<0,001$) (Grafik-3, Resim 16-17).



Grafik-3: Tzanck yayma puanı ile hastalığın klinik aktivitesinin karşılaştırılması.



Resim 16: **A.** Klinik olarak aktif olmayan gruptaki bir PV hastasından alınan yayma örneği. Tek bir akantolitik hücre ve etrafında enflamatuvar hücreler. **B.** Şiddetli klinik ile seyreden bir PV hastasının Tzanck yayması. Küme yapmış çok sayıda akantolitik hücre, akantolitik hücreler tüm alanı doldurmakta, x100.



Resim 17: **A.** Klinik olarak aktif olmayan gruptaki bir PV hastasından alınan yayma örneği. Tek bir akantolitik hücre (*ile işaretli) ve etrafında eritrosit (siyah ok) ve enflamatuvar hücreler (kırmızı ok). **B.** Şiddetli klinik ile seyreden bir PV hastasının mukozasından alınan Tzanck yayma örneği. Küme yapmış çok sayıda akantolitik hücre, mukozaya ait salgılar morpembe renkte çizgiler şeklinde boyanmış, x100.

Örneklerin evrelerine göre hastaların aldığı tedavi bakımından karşılaştırıldıklarında tedavi almayan 14 örnekte 10 tanesinin alındığı hastalar aktif grupta; agresif tedavi almayan (>20 mg/g metilprednizolon ve/veya rituksimab tedavisinin ilk 3 ayı içinde olan hastalar dışındaki tedavi grubu) gruptaki 96 örnekte 51 tanesi aktif, 45 tanesi aktif olmayan grupta idi. Ek olarak agresif tedavi alan gruptaki 38 örnekte 19 tanesi aktif, 19 tanesi aktif olmayan grupta idi. Gruplar arasında agresif tedavi kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,370).

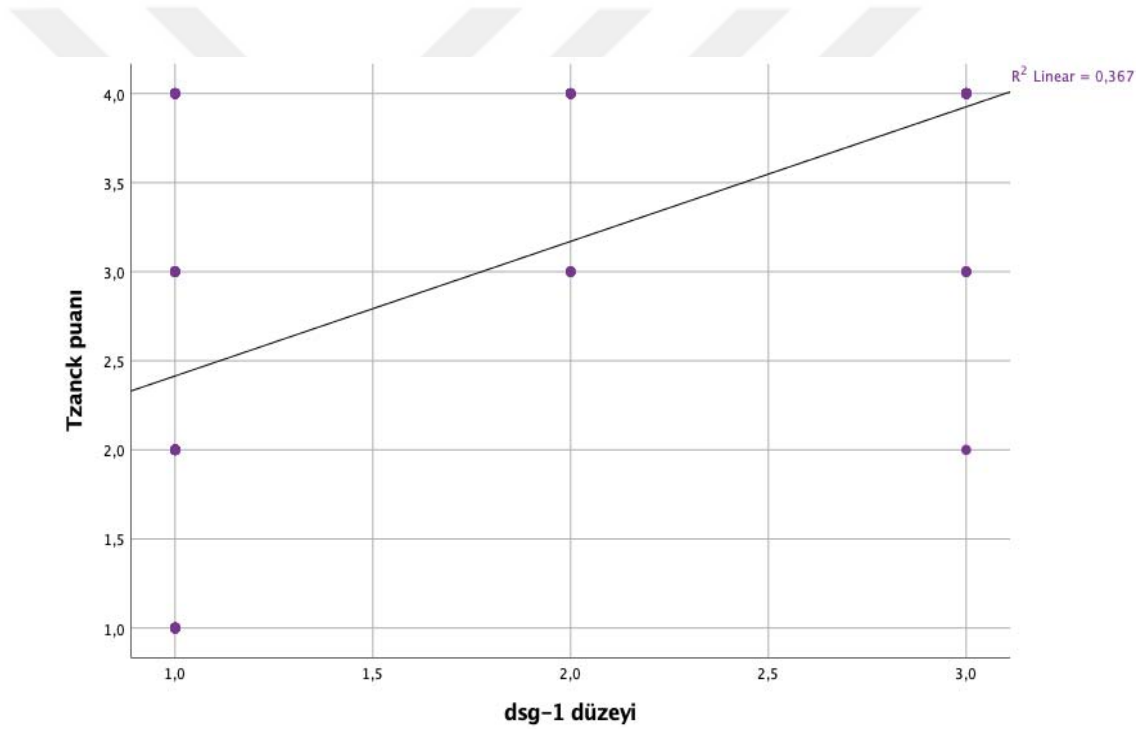
Preparatların 36 tanesi (%24) deri lezyonu, 112 tanesi (%76) mukozal lezyondan örneklenmişti. Örnekler hastalık aktivitesine göre gruplandırıldığında lezyon yeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0,081). Örnekler alındığı lezyonun yaşı 15 gün altı ve üstü olarak gruplandırıldığında 87 tanesinin (%59) 15 günden daha kısa süreli lezyon olduğu, 61 tanesinin (%41) 15 günden daha uzun süreli lezyon olduğu görüldü. Lezyon yaşı ile hastalık aktivitesi Ki-kare ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (p: 0,310).

Örnekler alındığı lezyon yerine göre gruplandırıldığında deriden yapılan Tzanck yayma puanı, mukozaya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sırasıyla daha yüksek olduğu saptandı ($3,4 \pm 1,0 / 2,9 \pm 1,1$; p: 0,009).

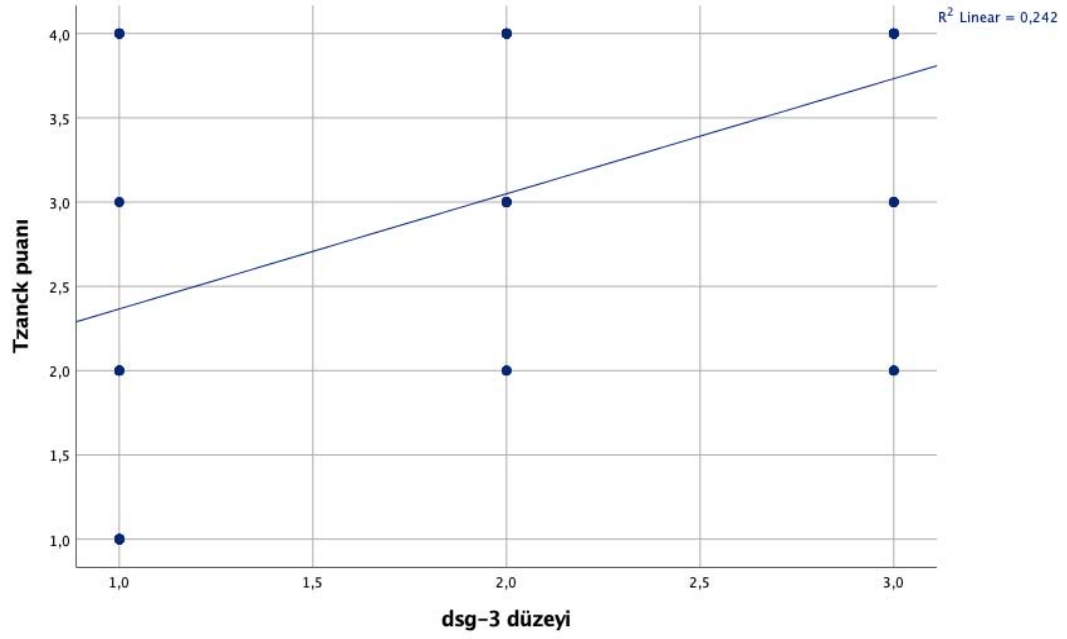
Lezyon yaşına göre Tzanck yayma puanı incelendiğinde 15 günden daha kısa süreli lezyondan alınan örneklerde, 15 günden uzun süredir olan lezyonlardan alınan örneklere göre Tzanck yayma puanı daha yüksek olmasıyla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($3,1 \pm 1,1/2,9 \pm 1,1$; $p:0,489$).

Tzanck yayma puanı ile PDAİ arasında ilişki incelendiğinde aralarında orta düzeyde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r:0,266$; $p:0,001$).

Tzanck yayma puanı ile anti-desmoglein düzeyleri karşılaştırıldığında anti-dsg1 düzeyinin pozitif yönde istatistiksel olarak iyi düzeyde anlamlı ilişkisi olduğu görüldü ($r: 0,606$ $p<0,001$). Anti-dsg3 düzeyi ile Tzanck yayma puanı arasında ise pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r:0,492$, $p<0,001$) (Grafik-4A, B).

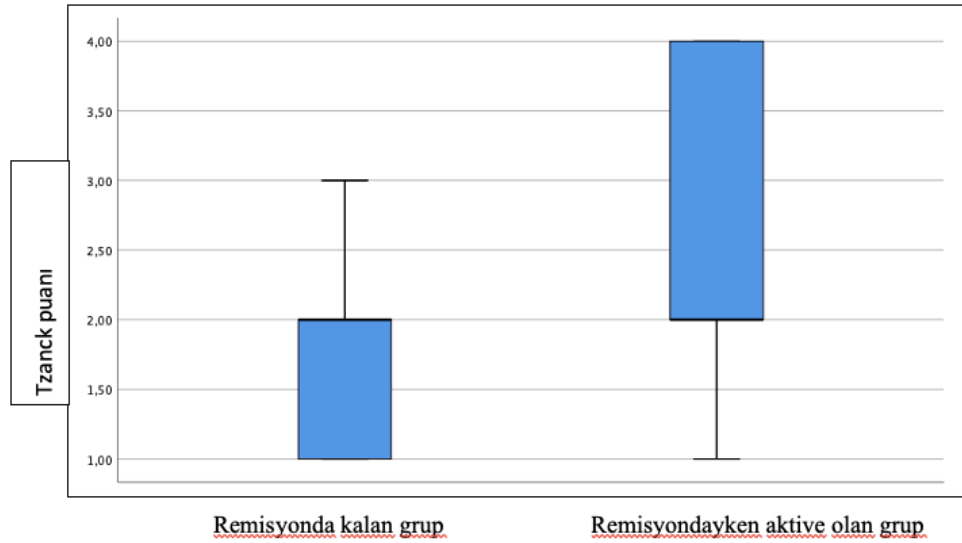


Grafik 4A: Tzanck yayma puanı ile anti-dsg1 düzeylerinin korelasyonu ($p<0,001$).



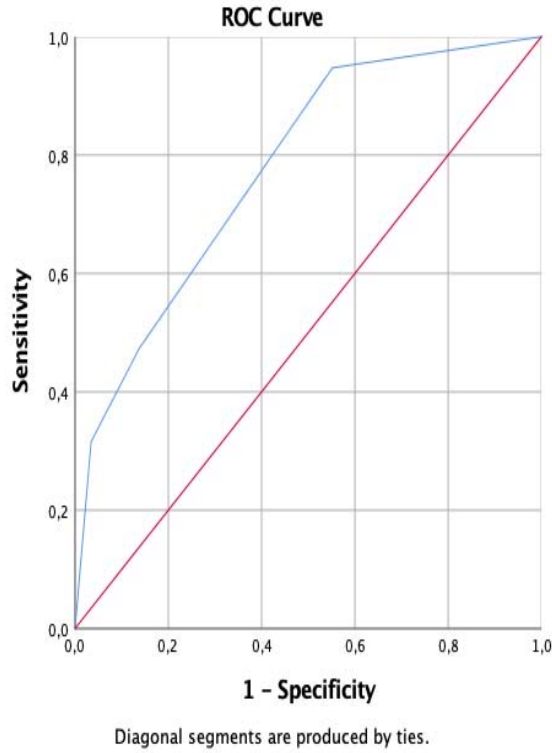
Grafik 4B: Tzanck yayma puanı ile anti-dsq3 düzeylerinin korelasyonu ($p<0,001$).

Tzanck yaymanın hastalık aktivasyonunda prediktif değerinin saptanması için takiplerinde remisyonda iken bir sonraki vizitte aktivasyon dönemine giren hastaların Tzanck yayma puanları ile remisyonda iken bir sonraki vizitte remisyonda kalan hastaların Tzanck yayma puanları karşılaştırıldığında aktive olan ve remisyonda kalan grupta sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($2,7\pm0,9$ / $1,7\pm0,7$ $p<0,001$) (Grafik-5).



Grafik-5: Tzanck yayma puanının hastalık aktivasyonunu öngörmedeki prediktif değeri ($p<0,001$).

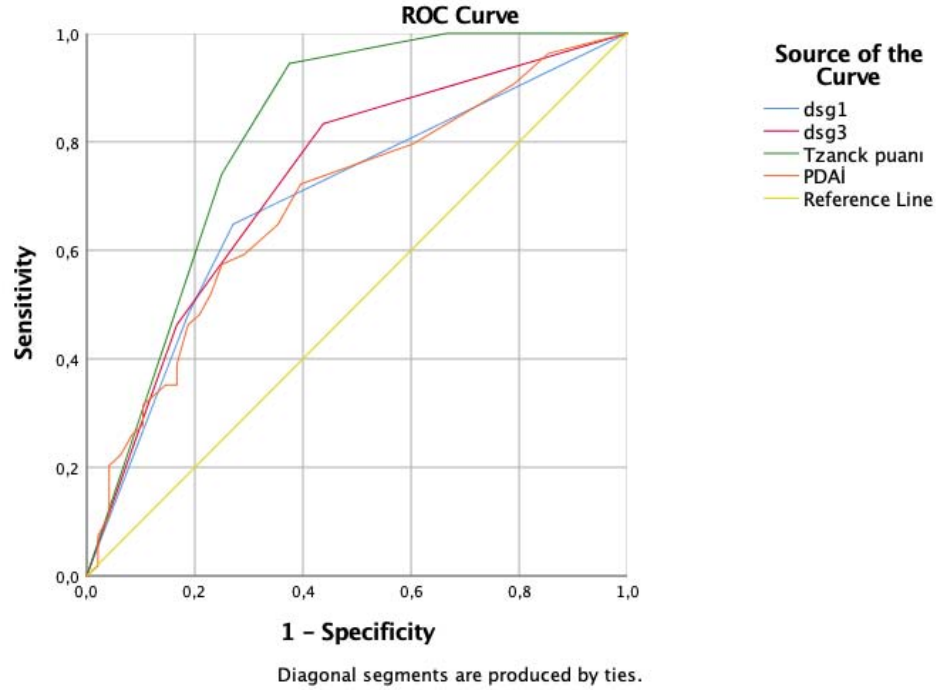
Ayrıca remisyon döneminde olan hastaların hastalık seyrini öngörebilmemiz için hastaların yayma puanı değerlerinin spesifite ve sensitivitesi ROC analizi ile değerlendirildi. Eğri altında kalan alan (AUC) 0.777 (0.645-0.909) olarak hesaplandı; buna göre Tzanck yayma cutoff 2 değeri ile %79 sensitivite, %72 spesifite ile hastalık aktivitesini öngörebilmektedir (Grafik 6).



Grafik 6: Remisyondaki hastaların Tzanck puanlarının hastalığın seyrini öngörmek açısından %79 sensitivite, %72 spesifiteye sahip olduğu saptandı.

Hastalığın aktivitesini öngörebilmemiz açısından anti-dsg 1, anti-dsg 3, PDAİ ve Tzanck yayma puanı değerlerinin spesifite ve sensitivitesi ROC analizi ile değerlendirildi. Mavi renk ile belirlenmiş olan çizgi anti-dsg 1, kırmızı renk ile belirlenmiş olan çizgi anti-dsg 3, yeşil renk ile belirlenmiş olan çizgi Tzanck yayma, siyah renk ile belirlenmiş olan çizgi PDAİ değerini ifade etmekte olup sırasıyla eğri altında kalan alanlar (AUC) (0.693/ 0.730/ 0.815/ 0.690) olarak ölçüldü. Ayrıca anti-dsg1 düzeyleri %65 sensitivite ve %73 spesifiteyle 1.5 cutoff değeri ile, anti-dsg3 düzeyleri %83 sensitivite ve %53 spesifiteyle 1.5 cutoff değeri ile, Tzanck yayma puanı değeri %75 sensitivite ve %75 spesifiteyle 3.5 cutoff değeri ile, PDAİ değeri

%64 sensitivite ve %65 spesifiteyle 6.5 cutoff değeri ile hastalık aktivitesini tahmin etmektedir (Grafik-7).



Grafik-7: Çalışmamızda hastalığın klinik aktivitesini ön görmek için klinikte kullanılabilecek en iyi parametreler sırasıyla Tzanck yayma puanı (%75 sensitivite; %75 spesifite), anti-dsg3 (%83 sensitivite; %53 spesifite), anti-dsg1 (%65 sensitivite; %73 spesifite) ve PDAİ (%64 sensitivite; %65 spesifite) düzeyleri olarak saptandı.

İnter ve intraobserver değişkenlik analizi randomize olarak Tzanck yayma puanı için yapıldı; gözlemciler arası uyum 0,98 (%95 CI, 0,95-0,99) olarak saptanmışken gözlemci içi uyum 0,99 (%95 CI, 0,97-0,99) olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Pemfigus vulgarisli hastalar hastalıkları boyunca çok sayıda alevlenme-ataak dönemleri geçirirler. Yol açtığı komorbiditeler göz önüne alınarak remisyon dönemlerinde sistemik tedavilerin dozu azaltıldığında ya da tedavi kesildiğinde sıklıkla bunu aktivasyon dönemlerinin takip ettiği görülür. Tedavi dozu ve süresinin belirlenmesi temel olarak klinik bulgulara dayansa da klinisyenin doğru karar vermesinde hastalık aktivitesini gösteren ya da relaps riskini belirleyen parametreler kolaylık sağlayacaktır.

Hastalık aktivitesinin belirlenmesi, relaps riskinin öngörülmesi, tedavi dozunun düşürülmesi için günümüzde kullanılan anti-dsg antikor düzeyleri, PDAİ, ABSİS, DİF gibi parametreler pek çok çalışmada değerlendirilmiş ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle ucuz, kolay, ulaşılabilir ve uygulanabilir, güvenilir yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Pemfigus ile ilgili çok sayıda uzman görüşü alınarak oluşturulan son kılavuzda hastaların tanı ve takibinde aktivitenin belirlenmesi amacıyla anti-dsg antikor düzeylerinin tanı ve tedavi başlangıcında ve bundan 3 ay sonra, sonrasında 3-6 ay aralarla ve relaps durumunda tekrar değerlendirilmesi önerilmiştir. Anti-dsg antikor düzeyleri için ELİSA ulaşılabilir değilse maymun özofagusunda İİF inceleme yapılması tavsiye edilmiştir. Ancak anti-dsg1 düzeyleri genellikle deri lezyonlarının relapsı ile uyumlu iken, anti-dsg3 düzeylerindeki yükselmelerin her zaman mukozal relapsla ilişkili olmayabileceği vurgulanmıştır (41).

Anti-dsg antikor düzeylerinin aktiviteyle ilişkisi; PV'nin gelişiminde farklı patogenetik mekanizmaların da olabilmesi, yeterli örneklem büyüklüğünde çalışmaların yapılmamış olması ve çalışmalar arası sonuç farklıları nedeniyle henüz netlik kazanamamıştır. Ayrıca pahalı olduğundan ve özel laboratuvar teknikleri ile ölçüldüğünden ELİSA testi her zaman kullanılabilir ve ulaşılabilir değildir. PDAİ gibi klinik skorlamalar hastalığın vücuttaki yaygınlığını göstermekte ancak iyileşmekte olan bir lezyonla yeni çıkmış bir lezyonun aktivite bakımından farkını ortaya koyamamaktadır. Sadece deskuamatif jinjivitle seyreden PV hastalarında yaşam kalitesi düşmekte, beslenme bozukluğu yaşanabilmektedir. Böyle hastalarda PDAİ'nin ya da anti-dsg antikor düzeylerinin düşük olması bu hastaların tedavi

ihtiyacını ya da tedaviye direncini yansıtmamaktadır. Bu durum çok sayıda PV hastası takip ve tedavi etmiş tecrübeli klinisyenler için çoğu zaman sorun teşkil etmezken, nadir bir hastalık olduğu göz önüne alındığında bu alanda tecrübeli hekim sayısının az olduğu ve tüm PV hastalarının bu hekimlere ulaşmasının kolay olmadığı aşıkardır. Bu noktada hastalık aktivitesi ve tedavi ihtiyacının belirlenmesinde kullanılacak olan parametreler önem kazanmaktadır. Bu parametreler PV takip ve tedavisinde kabaca da olsa ortak bir şema geliştirilebilmesine olanak sağlayacaktır.

Literatürde günümüze dek Tzanck yaymadaki akantolitik hücre sayısının hastalık aktivitesiyle ilişkisi irdelenmemiştir. Klinik uygulamalarımızda hafif şiddette PV kliniği olan 6 hastadan yapılan Tzanck yaymada kazıntıyla gelen tüm hücrelerin akantolitik hücre olduğu durumlarda 1-2 hafta içerisinde hastalığın şiddetlendiğini gözlemledik. Ayrıca tedaviye dirençli deri ve mukozal lezyonları olan hastaların Tzanck yaymasında çok sayıda akantolitik hücre olduğunu tespit ettik. Bu gözlemler ışığında klinik pratikte uygulanması kolay, ucuz, güvenilir bir yöntem olan Tzanck yaymanın PV hastalarının takibindeki yerini araştırdık.

Literatürde indirekt, direkt immünfloresan incelemenin ve ELİSA yöntemiyle ölçülen anti-dsg antikor düzeylerinin immünolojik olarak hastalık aktivitesini yansıtabileceği belirtilmiştir (79,80).

Bazı çalışmalarda deri tutulumunun anti-dsg1 düzeyleri ile, mukozal tutulumun anti-dsg3 düzeyleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (81–83). Bazı çalışmalarda ise anti-dsg1 hastalık şiddeti ile ilişkili iken, anti-dsg3 ilişkisiz bulunmuştur (84,85). Bir çalışmada anti-dsg3 düzeylerinin mukozal tutulum ile her zaman korelasyon göstermediği ortaya konmuştur (31). Başka bir çalışmada ise anti-dsg3 düzeylerinin hem deri hem mukozal tutulumla, ancak anti-dsg1'in sadece deri tutulumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (86). Bununla birlikte anti-dsg antikor düzeylerinin tedavi değişiklikleriyle korele olmadığı saptanmıştır. Bu durum hastalığın alt gruplarındaki ve otoantikorlardaki heterojeniteye bağlı olabilir, örneğin anti-dsg antikor düzeyleri yüksek kalan ancak remisyonda olan hastalar olduğu gibi tedaviye dirençli olup anti-dsg antikor düzeyleri yükselmeyen hastalar da olabilmektedir (87). Bu tutarsızlıkların, hastalığın nadir görülmesi nedeniyle düşük örneklem büyüklüğü ile çalışmalar yapılması ve klinik aktivite kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (88,89). Literatürdeki diğer

alışmalara da bakıldığında anti-dsg3 düzeylerinin tanıda değerli olduğu ancak takipte güvenilirliğinin düşük olduğu, anti-dsg1 düzeylerinin ise klinik aktivite ile korelasyonunun daha gl olduğu sonucu çıkarılmıştır (57).

Çalışmamızda hastalığın klinik aktivitesi ile anti-dsg1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup ($p:0,157$), örnek sayısı arttırıldığında istatistiksel anlamlılığın oluşacağı dşnlmştr. Anti-dsg3 düzeyleri ile klinik aktivite arasında ise anlamlı ilişki saptanmıştır ($p:0,013$).

Geniş, çok merkezli, prospektif bir çalışmada PDAİ'nin güvenilirliği değerlendirilmiş; PDAİ cilt alt puanlarının anti-dsg1 ile gl, mukozal alt puanlarının ise anti-dsg3 ile zayıf bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Hatta mukozal tutulumun değerlendirilmesinde PDAİ'nin anti-dsg3'ten daha değerli olduğu dşnlmştr. Ayrıca hastalık takibinde de kullanılabileceği belirtilmiştir (60).

Çalışmamızda PDAİ değerleri aktif olan grupta aktif olmayan gruba göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$).

PV takibinde kullanılabilen güvenilirliği yüksek olan bir diğer yöntem DİF incelemedir. Ancak tetkiğin invaziv ve pahalı oluşu, deneyimli laboratuvarlara ulaşılabilirliğinin kısıtlı olması nedeniyle rutin kullanımı mantıklı görünmemektedir.

Tzanck yayma basit, ucuz, hızlı, ağrısız, ulaşılabilir bir test olması sebebiyle oldukça kullanışlı bir yöntemdir. Günümüzde artık pek tercih edilmeyen bir yöntem olsa da değerini korumaktadır. PV tanısında akantolitik hücreler yeterli olmadığından direkt immünfloresan incelemenin uygulanabilirliği ile kesin tanı ve takipte kullanılabılır olması da bir avantajdır.

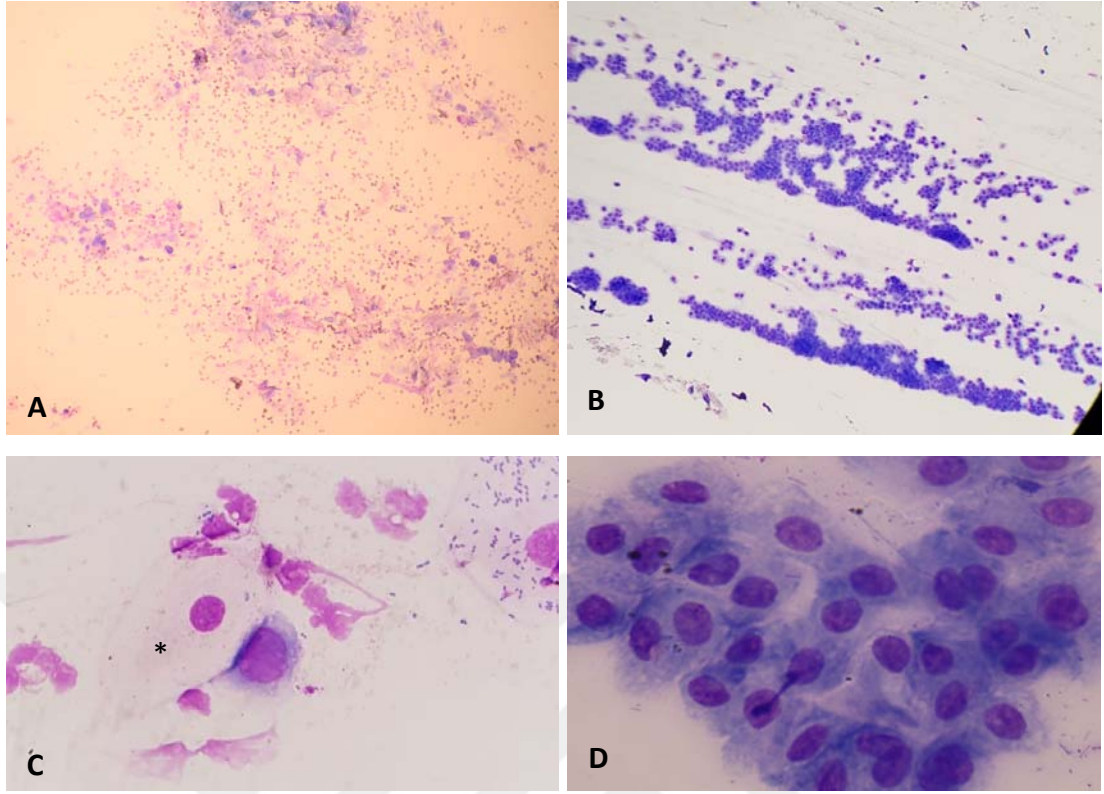
Sitolojik incelemelerin en önemli dezavantajı yapan kişinin tecrübesi ve tekniğine bağlı olması, ayrıcı tanı için ek tetkik ve yöntemlere ihtiyaç duyulmasıdır. Örneğin PV eski lezyonlarında görülen displastik akantolitik hücreler ve irregüler nükleolar sınırlar, serebriform nükleuslar gibi özelliklere sahip atipik lenfositler hastanın kliniği bilinmediğinde dermatolojik malignitelerle karışabilmektedir (90). Ancak hastanın kliniği ve ELİSA testleri ile doğru tanıya götürdüğü gözlenmiştir. Deskuamatif jinjivit kliniğine sahip hastalarda yapılan sitolojik incelemelerde muköz membran pemfigoidi, liken planus örneklerinde nonspesifik enflamatuvar hücreler dışında tanı koydurucu hücreler gözlenmediğinden bu kliniğe sahip hastalarda sitoloji

faydasız bulunmuş, ancak PV tanısı için hızlı ve güvenilir bir tarama aracı olduğu belirtilmiştir (91).

Tzanck yaymada görülen akantolitik hücre pozitifliğinin PV için sensitivite ve spesifiteleri farklı çalışmalarda ortaya konmuştur; sensitivitesi %80 ile 100 arasında, spesifitesi %60 ile 96,3 arasında bulunmuştur (40,42,92–94). Tzanck yayma değerlendirmesinin tek başına sensitivitesinin %96,7, spesifitesinin %60 bulunduğu bir çalışmada Tzanck yayma ve ELİSA testleri birlikte kullanıldığında sensitivitesinin %98,7, spesifitesinin %82 olduğu saptanmıştır. Bu nedenle literatürde Tzanck yayma ve ELİSA testinin, dış hekimliği kliniklerinde PV tanısı için kullanılan algoritmada rutin kullanımı önerilmiştir (42).

Tzanck yaymanın dermatolojik hastalıklardaki güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada eroziv büllöz hastalıkların tanısal güvenilirliği (272 hastada 241 doğru tanı konmuştur) kullanılabildiği diğer durumlar olan granulomatöz hastalıklar ve tümöral lezyonlardan daha fazla bulunmuştur. PV hastalarından alınan örneklerde akantolitik hücreler %88 oranında tanınmıştır (94).

Çalışmamızda yayma örnekleri bir gözlemci tarafından aynı teknikle alınmış ve aynı kişi tarafından boyanmıştır. Gözlemci daha önce 300'ün üzerinde PV lezyonundan yayma yapmış ve incelemiştir. Çalışmamızda incelenen örnekler 2 gözlemci tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiş ve puanlanmıştır. Gözlemciler arası uyum %98 olarak hesaplanmıştır.



Resim 18: **A.** Klinik olarak aktif grupta olmayan bir hastadan alınan örnek. 10'luk büyütmede tek-tük akantolitik hücreler görülmekte. **B.** Aktif gruptaki örneklerden biri. 10'luk büyütmede hücrelerin neredeyse tamamının akantolitik olduğu görülmekte. **C.** A resmindeki yaymanın 100'lük büyütme ile görünümü. Normal keratinosit (* ile işaretli) ile yanyana akantolitik hücre. **D.** B resmindeki örneğin 100'lük büyütme ile görünümü. Küme yapmış çok sayıda akantolitik hücre.

Çalışmamızdaki örnekler hastalığın klinik aktivitesine göre iki gruba ayrıldığında, Tzanck puanı aktif grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$), (Resim 18). Tzanck yayma puanı ile anti-desmoglein antikör düzeyleri karşılaştırıldığında anti-dsg1 düzeyinin pozitif yönde istatistiksel olarak iyi düzeyde anlamlı ilişkisi olduğu görüldü ($r: 0,606$ $p<0,001$). Anti-dsg3 düzeyi ile Tzanck yayma puanı arasında ise pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r:0,492$, $p<0,001$). Bu sonuçlar en son yayınlanan pemfigus kılavuzunda belirtilen anti-dsg1 düzeylerinin hastalık aktivitesiyle anti-dsg3 düzeylerine göre daha iyi düzeyde korelasyon gösterdiği bilgisiyle örtüşmektedir. Tzanck yayma puanı ile PDAİ arasında ilişki incelendiğinde aralarında orta düzeyde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r:0,266$; $p:0,001$). ROC analizi ile aktivite açısından spesifikite

ve sensitivite değerlendirmesinde eğri altında kalan alanın en geniş olduğu parametre %75 sensitivite ve %75 spesifiteyle Tzanck yayma puanı idi. Bu veriler ışığında çalışmamız, hastalık aktivitesini ngrmede en değerli parametrenin Tzanck yayma yöntemi olduğunu ortaya koymuştur.

Relaps riskinin hesaplanması hastaların idame doz rituksimab ihtiyaı ya da diğer tedavilerin doz şemasının belirlenmesinde önemlidir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi hastalık relapsını öngörmek için daha güvenilir parametrelere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda remisyon dönemini takiben aktivasyon dneimine giren hastaların remisyon döneminde iken ortaya çıkan ancak aktivasyon kriterlerini karşılamayan yeni PV lezyonlarından yayma yapıldığında remisyonda kalan hastaların yaymalarına göre akantolitik hücre sayısının daha fazla olduğu gözlendi ($p<0,001$). Remisyonda kalan hastaların Tzanck yaymalarında akantolitik hücre sayıları genelde 10'u aşmazken, remisyonda iken aktivasyona ilerleyen hastaların remisyon dönemindeki lezyonlarından alınan yaymalarında genellikle 10'un üzerinde ve/veya küme şeklinde akantolitik hücreler olduğu gözlendi. Bu veriler ışığında Tzanck yaymanın hastalığın aktivasyonunu öngörebilecek bir parametre olabileceği düşünüldü.

Literatüre bakıldığında anti-dsg1 antikor düzeyleri düşmeye başlıyorsa aktif fazdan erken remisyon fazına ilerleyiş ve uzun süreli remisyon fazı olacağı öngörülebilmektedir. Bununla birlikte anti-dsg3 düzeyleri hastalık aktif dönemde değilken bile yüksek kalabilir; yaklaşık 1 yıl sürebilen ancak aktivasyon kriterlerinin karşılamayan kronik geçici lezyonları olan hastalarda da yüksek bulunmaktadır (95). Ayrıca aktivasyon döneminde anti-dsg antikor seviyeleri kantitatif olarak yüksek olan hastaların önemli bir kısmında remisyon döneminde de anti-dsg düzeyleri pozitif seyretmektedir (33).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada ELİSA ile ölçülen anti-dsg antikor düzeylerinin PV hastalarında prediktif değeri olmadığı saptanmıştır (32). Yine lkemizde yapılan başka bir çalışmada ise, PV tanılı 34 kadın hastadan alınan servikovajinal PAP smear örneklerinde akantolitik hücre varlığı ile hastalığın klinik şiddeti ve İİF incelemenin anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır (55).

Rituksimab tedavisi verilen hastalarda relaps risk faktörlerini belirlemek için yapılan bir çalışmada tedavi öncesi yüksek anti-dsg1 düzeyleri ile erken relaps arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuş; ancak PDAİ ve anti-dsg3 düzeyleri ile korelasyon saptanmamıştır (96). Geç dönem relaps riski için ise anti-dsg1 düzeylerinin daha fazla yol gösterici olduğu düşünülmektedir (97).

İlk basamak tedavisi olarak rituksimab tedavisi verilen 47 hasta ile yapılan başka bir çalışmada erken relaps risk faktörleri araştırılmış; tedavi öncesi PDAİ $\geq$ 45 olması %55 pozitif prediktif değere sahipken, PDAİ 45'in altında olduğunda %86 negatif prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada rituksimab tedavisi sonrası 3.ayda anti-dsg1 düzeyleri $\geq$ 20 IU/mL ve/veya anti-dsg3 düzeyleri $\geq$ 130 IU/mL ve/veya başlangıç PDAİ $\geq$ 45 kriterlerinden ikisi olmasının %91 sensitivite ve %60 spesifite ile %50 pozitif, %94 negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur (98).

PV'de immünolojik göstergeler olan anti-dsg1 ve 3 düzeyleri ve DİF incelemenin remisyondaki hastalarda relaps ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada anti-dsg3 düzeyleri ve DİF incelemenin relaps riski ile korele olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca DİF ve anti-dsg3 değerlerinin her ikisi de pozitif olan hastalarda, negatif olan hastalara göre relapsız geçen süre anlamlı derecede uzun (25,1 ay) bulunmuştur. Ancak anlamlı korelasyona rağmen, özellikle anti-dsg3 remisyon döneminde pozitif kalabileceğinden her zaman relapsı gösteremeyeceği düşünülmüştür (99). Başka bir çalışmada ise anti-dsg1 düzeyleri 20 U/mL eşik değer kabul edilerek incelendiğinde kutanöz relapsların oluşumu için %79 pozitif ve %84 negatif prediktif değeri olduğu saptanmıştır. Ancak anti-dsg3 düzeyleri ile mukozal relaps arasında korelasyon saptanmamıştır (31). Buradan da anlaşılabacağı üzere PV'de relaps riskini araştıran çalışmalarda henüz görüş birliği oluşmamıştır. Ayrıca DİF inceleme için biyopsi alınması ihtiyacı bu tetkiğin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Tzanck yayma tekniği ile DİF yapılabilmesi bu kısıtlamanın aşılmasını sağlaması sebebiyle de cezbedicidir.

PV hastalarında Tzanck yaymada DİF incelemenin irdelendiği bir çalışmada özellikle hastalığın ilk 3 ayında Tzanck yaymadaki DİF pozitifliğinin deri biyopsisi ile benzer oranda olduğu gözlenmiştir. Hastalığın 3.ayından sonra Tzanck yaymada çalışılan DİF incelemenin değerinin azaldığı saptanmış ve bunun eskiyen lezyonlarda

antijen tükenmesine bağı olabileceğı düşünölmüştür (3). Deri biyopsisi örneğinin aksine, Tzanck yaymada örnekler havada kurutulduğunda DİF incelemede 10 güne kadar yalancı negatiflik ve hücrelerin yapısında bozulma görölmemiştir (100).

Başka bir çalışmada remisyon dönemindeki PV hastalarında ön kol normal deriden alınan örneklerin Tzanck yayma preparatlarında yapılan DİF incelemede negatif DİF sonuçları ile remisyonunda kalma süresinin korele olduğı saptanmıştır. Buna göre remisyonadaki hastada Tzanck yayma örneklerinde yapılan DİF incelemenin remisyon süresini tahmin etmede kullanılabileceğı düşünölmüştür. Bu hastalarda Tzanck'taki DİF pozitifliğinin relaps riskini göstermediğı, fakat daha geniş çalışmalarla netleşeceğı vurgulanmıştır (101).

Hipotezimizi ortaya koyarken kısıtlılık olarak değerdendirilebilecek bazı ayrıntılar açısından da inceleme yapılmıştır. Bunlardan biri lezyonun yaşı idi; bu nedenle örnekler 15 günden daha kısa süreli lezyonlar ve 15 günden uzun süredir olan lezyonlar olmak üzere 2 gruba ayrılarak yayma puanları karşılaştırıldı. Lezyon yaşı küçük olan grupta yayma puanı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,489). Kısıtlılığa yol açabilecek diğerd unsur ise lezyonun alındığı yer ile ilgiliydi. Normal deri ve mukoza epitelinden yayma yapıldığında, mukozadan alınan örneklerde deriye göre daha fazla hücre geldiğinden sonucun mukoza lehine çıkacağı öngörölmüştü. Ancak şaşırtıcı şekilde deri (36 tane, %24) ve mukozadan (112 tane, %76) alınan örneklerin yayma puanları karşılaştırıldığında, deri lezyonlarından alınan örneklerde daha fazla akantolitik hücre gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,009). Yine de eşit örneklem büyüklüğünde ve diğerd koşullar da eşitlenerek yapılan çalışmalarla bu verilerin doğrulanmasına ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Çalışmamızda hastaların almakta olduğı tedavi ile yayma puanı, anti-dsg düzeyleri, PDAİ ve klinik aktivite karşılaştırıldı. Kliniğimizde takip edilen PV hastalarının aldığı tedavilere bakıldığında genel yaklaşım göz önüne alınarak 2 gruba ayrıldı. Buna göre 20 mg/gün ve üzeri metilprednizolon tedavisi alan hastalar ve/veya rituksimab tedavisinin ilk 3 ayı içinde olan hastalar (bu grupta rituksimabın etkisi henüz ortaya çıkmadığı için genellikle 20 mg/gün ve üzeri metilprednizolon almaları gerekiyordu) agresif tedavi ihtiyacı olan gruba alındı. 20mg/gün ve altı metilprednizolon tedavisi alan, rituksimab tedavisinin 3.ayından sonra (sıklıkla remisyon dönemine girmiş) hastalar, lokalize dirençli lezyonları için topikal veya

intralezyonel steroid tedavisi alan, tedavisiz takip edilen hastalar ise agresif tedavi ihtiyacı olmayan gruba dahil edildi. Buna göre tedavi gruplarında klinik aktivite, yayma puanı, anti-dsg düzeyleri ve PDAİ ile ilişki saptanmadı. Bu durumun, klinik olarak aynı dönemde olsalar bile tedavinin hastaya göre belirlenmesi nedeniyle ortaya çıktığı düşünüldü. Hastanın yaşı, komorbiditeleri, tedaviye uyumu, tedaviye direnci gibi durumlar; birbirinden ve günlük pratikte kullanılan parametrelerden bağımsız olarak değişkenlik gösterdiğinden, tedavilerin kişiye özel olması istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlara yol açmıştır. Ayrıca yüksek doz steroid tedavisi ile klinik olarak hızlıca remisyon dönemine giren hastaların PDAİ değerleri ve yayma puanları düşük seyretmekteyken steroid dozu hızlıca düşürülemediğinden hasta agresif tedavi alıyorken klinik aktivitesi ve yayma bulguları aktif bulgular göstermemekteydi. Tüm bu gözlemsel argümanlar ile birlikte düşünüldüğünde, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılamasa da klinik gözlemimize göre Tzanck yaymadaki akantolitik hücre yoğunluğu, lezyonun tedaviye direnci ve agresif tedavi ihtiyacı ile korele gibi görünmektedir.

Bazı hastaların yıllarca sebat eden lezyonlarının yaymadaki akantolitik hücre yoğunluğu oldukça fazla idi. Patogenez düşünüldüğünde uzun süreli lezyonlarda antijen tükenmesine bağlı ayrışmanın ve dolayısıyla akantolitik hücre sayısının azalması beklenirken çalışmamızda akantolitik hücre sayısının azalmadığı görüldü.

Kliniğimizde lokalize 1-2 adet lezyonu olan ve komorbiditeleri olan, sistemik tedavi kullanmak istemeyen hastalarda kar-zarar hesabı göz önüne alınarak agresif tedavi yerine topikal tedaviler tercih edilmektedir. Süperpotent topikal steroid kullanmakta olan bir hastada glans penisteki lezyonların iyileşmeye başladığı ve yayma puanının düştüğü; ancak burun içindeki lezyonuna kremi uygulayamadığı için lezyonun iyileşmediği ve yayma puanının düşmediği gözlemlendi. Bu süreçte hastanın PDAİ ve anti-dsg antikör düzeyleri değişmemişti. Buna benzer 4 hastada benzer sonuçlarla karşılaşıldı; bu gözleme dayanılarak anti-dsg, PDAİ gibi hastalık aktivitesiyle ilişkili parametrelerde kayda değer bir değişiklik gözlenmezken, Tzanck yayma ile lezyona özel tedavi cevabı değerlendirmesi yapılabileceği sonucuna varıldı. Ancak bu yorumun doğruluğunun kesinlik kazanması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Sonuçlar Tzanck yaymanın klinik pratikte PV hastalarının aktivite tayininde, relaps riskini değerlendirmede ve takipte, tedaviye cevabın değerlendirilmesine kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız ağrısız, basit, ucuz, güvenilir bir teknik olan Tzanck yaymanın PV hastalarının takibinde kullanılabilecek güçlü bir parametre olduğunu göstererek literatüre katkıda bulunmuş, klinisyenlere ulaşılabilir ve değeri yüksek bir takip yöntemi sunmuştur.



SONUÇLAR

- Mayıs 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında takip edilen toplam 52 pemfigus vulgaris tanılı hastanın başvurularındaki en aktif, en yeni lezyonlarından toplamda 148 örnek alınmıştır.
- Hastalar aktivitesine göre ikiye ayrıldığında, örneklerden 80 tanesi aktif, 68 tanesi aktif olmayan grupta olduğu saptanmıştır.
- Her hastanın PDAİ, aynı gün bakılan anti-desmoglein 1 ve 3 düzeyleri (dosyasından), almakta oldukları tedavi, örnek alınan lezyonun yeri ve gün sayısı not edilmiştir.
- Tzanck yaymada görülen akantolitik hücre sayısının;
 - o Hastalık aktivitesi ile *iyi* düzeyde,
 - o Anti-dsg1 ile pozitif yönde *iyi* düzeyde,
 - o Anti-dsg3 ile pozitif yönde *orta* düzeyde,
 - o PDAİ ile pozitif yönde *orta* düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
- Remisyonadaki hastaların hastalık seyrini ön görmede Tzanck yayma; cutoff 2 (2 puan: >10 hücre) değeri ile %79 sensitivite, %72 spesifite ile hastalığın aktive olabileceğini öngörebilmektedir.
- Tzanck yayma hastalık aktivitesini tahmin etme bakımından %75 sensitivite ve %75 spesifite; 3.5 cutoff değeri ile anti-dsg1-3 ve PDAİ'den daha iyi bulunmuştur.

EKLER

Ek-1: Hasta Takip Formu

Hasta adı-sovadı:

Tzanck yayma

1. grup: 1-3 hücre- 1 puan
2. grup: 4-10 hücre- 2 puan
3. grup: 11-20 hücre- 3 puan
4. grup: >21 hücre veya hücre kümeleri- 4 puan

Başvuru sayısı-tarihi				
Lezyonun kaçınıcı günü				
Lezyonun yeri (OM/deri)				
Bül/erozyon (B/E)				
Almakta olduğu tedavi				
Hastalığın evresi (yeni tanı/ relaps/ konsolidasyon/ min. tedavi/remisyon)				
PHAİ				
Dsg 1				
Dsg 3				
Tzanck yayma değerlendirmesi				

Ek-2: PDAİ Formu (62)

DERİ	AKTİVİTE		HASAR
Anatomik lokasyon	Erozyon/bül veya taze eritem		İyileşen lezyonlarda post-inflamatuvar hiperpigmentasyon veya eritem
	0: yok 1: 1-3 lezyon, en fazla biri >2cm, hiçbirisi >6 cm 2: 2-3 lezyon, en az ikisi >2 cm, hiçbirisi >6 cm 3: >3 lezyon, hiçbirisi >6 cm 5: >3 lezyon ve/veya en az biri >6 cm 10: >3 lezyon, ve/veya en az bir lezyon >16 cm veya tüm alan	Lezyon sayısı ≤ 3 ise	0: yok 1: var
Kulaklar			
Burun			
Yüz			
Boyun			
Göğüs			
Karın			
Sırt, kalça			
Kollar			
Eller			
Bacaklar			
Ayaklar			
Genitaller			
Total deri	/120	/12	

Saçlı deri	Erozyon/bül veya taze eritem	Lezyon sayısı ≤ 3 ise	İyileşen lezyonlarda post-inflamatuar hiperpigmentasyon veya eritem
	0: yok 1: bir kadranda 2: iki kadranda 3: üç kadranda 4: tüm kafatasını etkilemiş 10: en az bir lezyon >6 cm		0: yok 1: var
Total saçlı deri(1-10)	/10		/1

MUKOZ MEMBRAN

Anatomik lokalizasyon	Erozyon/bül	
	0: yok 1: 1 lezyon 2: 2-3 lezyon 5: >3 lezyon veya >2 cm 2 lezyon 10: tüm alan	Lezyon sayısı ≤ 3 ise ancak hiçbirisi >2 cm değilse: 1 lezyon: 1 puan 2 lezyon: 1.3 puan 3 lezyon: 1.6 puan
Gözler		
Burun		
Bukkal mukoza		
Sert damak		
Yumuşak damak		
Üst jinviva		
Alt jinviva		
Dil		
Ağız tabanı		
Dudak mukozası		
Posterior farinks		
Anogenital		
Total mukoza		

Toplam skor**Şiddet**

1-5:

Çok hafif

6-10:

Hafif

Total aktivite skoru:

11-40:

Orta

41-100:

Şiddetli

Total hasar skoru:

101-250:

Çok şiddetli



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

SAYI:

Tarih: 26.05.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pemfigus vulgarisli hastalarda Tzanck yayma bulgularının hastalık aktivitesiyle ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

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

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:			
	Karar No: 2021/0275	Tarih: 26.05.2021		

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları İçin Etik Kurulunda Yürürlükte Olan Araştırmalar İçin Etik Kuruluna İlişkin 1665 Sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile belirlenen diğer mevzuatla ilgili olarak, araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak, yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı
İmza:

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

SAYI:

Tarih: 26.05.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pemfigus vulgarisli hastalarda Tzanck yayma bulgularının hastalık aktivitesiyle ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

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

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu
Unvanı/Adı
İmza:

Ek-4: Tez Değerlendirme Formları

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

TEZ BAŞLIĞI

Pumpun vücutta hastalarında Tazene
Yarın bulgularının hastalık aktivitesiyle
farklılıkların değerlendirilmesi

YAZAR

Dr. Zeynep Arslan

DANIŞMAN

Prof. Dr. Vefa Aslı Erdem

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli



Patent Alma Potansiyeli



KARAR

Başarılı

YORUMLAR

Yazın potansiyeli olan, düzenli
kaynakları, bilimsel kurallara
göre düzenlenmiş ve uygun.

Tarih

29/

İsim Soyad

İmza

Uzmanlık Tescil No:

Temizle Gönder Yazdır

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

TEZ BAŞLIĞI

YAZAR

DANIŞMAN

*Pemfigus Vulgaris Hastalarında Zorak Yama
Bulgeleminin Hastalık Aktivitesiyle İlişkisinin Değerlendirilmesi
Dr. Zeynep Arslan
Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir*

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli

☒ ☐

Patent Alma Potansiyeli

☐ ☒

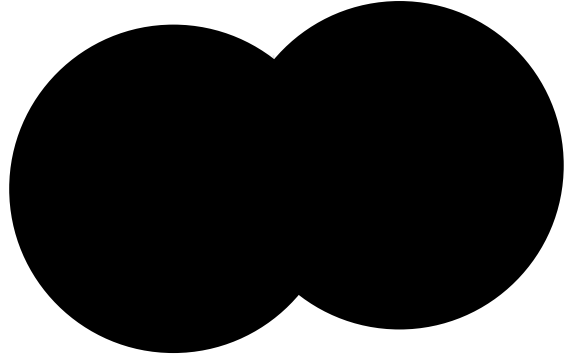
KARAR

Başarılı

YORUMLAR

*Hastalığın aktivitesini ve
prognozuyla ilgili yeterli
bilgi ve en yöntemi
kullanarak araştırma
yapılan bir çalışma.*

Temizle Gönder Yazdır



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

TEZ BAŞLIĞI

Pentajus ulcers hastalarında Trans yagına bulgularının hastalık aktivitesiyle ilişkisinin değerlendirilmesi

YAZAR

Dr. Zeynep Arslan

DANIŞMAN

Prof. Dr. Neja Ahi Erdemir

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli

☒☐

Patent Alma Potansiyeli

☐☒

KARAR

Başvuru

YORUMLAR

Trans yagına bulgularıyla hastalık aktivitesi araya koyan değerli bir çalışma.

Tarih

28.12.2022

İsim Soyad

Doç. Dr.

İmza

Uzmanlık Tescil No:

Temizle

Gönder

Yazdır

KAYNAKLAR

1. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, vd. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3(1):17026.
2. Ruocco E, Brunetti G, Del Vecchio M, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology: Practical use of cytodiagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(2):125-9.
3. Aithal V, Kini U, Jayaseelan E. Role of direct immunofluorescence on Tzanck smears in pemphigus vulgaris. *Diagn Cytopathol*. 2007;35(7):403-7.
4. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(12):1478-96.
5. Stanley JR, Yaar M, Hawley-Nelson P, Katz SI. Pemphigus Antibodies Identify a Cell Surface Glycoprotein Synthesized by Human and Mouse Keratinocytes. *J Clin Invest*. 1982;70(2):281-8.
6. Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, vd. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1997;159(4):2010-7.
7. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255-70.
8. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *The Lancet*. 2019;394(10201):882-94.
9. Yayli S, Harman M, Baskan EB, Karakas AA, Genc Y, Turk BG, vd. Epidemiology of Pemphigus in Turkey: One-year Prospective Study of 220 Cases. *Acta Dermatovenereol Croat ADC*. 2017;25(3):181-8.
10. Tron F, Gilbert D, Mouquet H, Joly P, Drouot L, Makni S, vd. Genetic factors in pemphigus. *J Autoimmun*. 2005;24(4):319-28.
11. Pedroni MN, Hirotsu C, Porro AM, Tufik S, Andersen ML. The role of sleep in pemphigus: a review of mechanisms and perspectives. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(8):659-64.
12. Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z, vd. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(19):7658-62.

13. Mobini N, Yunis EJ, Alper CA, Yunis JJ, Delgado JC, Yunis DE, vd. Identical MHC markers in non-Jewish Iranian and Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris: possible common central Asian ancestral origin. *Hum Immunol.* 1997;57(1):62-7.
14. Lombardi ML, Mercurio O, Ruocco V, Lo Schiavo A, Lombardi V, Guerrera V, vd. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol.* 1999;113(1):107-10.
15. Miyagawa S, Higashimine I, Iida T, Yamashina Y, Fukumoto T, Shirai T. HLA-DRB1*04 and DRB1*14 alleles are associated with susceptibility to pemphigus among Japanese. *J Invest Dermatol.* 1997;109(5):615-8.
16. Dere G, Yavuz IH, Ozaydin Yavuz G, Bayram Y, Gunes Bilgili S, Ozturk M. Assessment of HLA-A, HLA-DR, and HLA-DQ alleles in patients with pemphigus vulgaris from eastern of Turkey. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(9):2432-7.
17. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(2):95-106.
18. Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story. *Dermatol Basel Switz.* 2014;229(4):310-5.
19. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Aghabagheri A, Mortazavizadeh SMA, Barzegari M, vd. Pemphigus and pregnancy: a 23-year experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(4):534.
20. Spindler V, Waschke J. Pemphigus—A Disease of Desmosome Dysfunction Caused by Multiple Mechanisms. *Front Immunol.* 2018;9:136.
21. Ruocco V, Brenner S, Ruocco E. Pemphigus and diet: does a link exist? *Int J Dermatol.* 2001;40(3):161-3.
22. Fedeles F, Murphy M, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and bullous skin diseases. *Clin Dermatol.* 2010;28(6):627-43.
23. Gürel MS, Erdemir AVT. Pemfigus ve Diğer Büllü Hastalıklarda Eksojen Faktörler. *Türkiye Klin Dermatoloji - Özel Konular.* 2012;5(4):45-52.
24. Yang M, Wu H, Zhao M, Long H, Lu Q. Vitamin D status in patients with autoimmune bullous dermatoses: a meta-analysis. *J Dermatol Treat.* 2020;1-12.
25. Morell-Dubois S, Carpentier O, Cottencin O, Queyrel V, Hachulla E, Hatron P-Y, vd. Stressful life events and pemphigus. *Dermatol Basel Switz.* 2008;216(2):104-8.
26. Tamir A, Ophir J, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress. *Dermatol Basel Switz.* 1994;189(2):210.

27. Daneshpazhooh M, Fatehnejad M, Rahbar Z, Balighi K, Ghandi N, Ghiasi M, vd. Trauma-induced pemphigus: a case series of 36 patients. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2016;14(2):166-71.
28. Grando SA, Dahl MV. Nicotine and pemphigus. *Arch Dermatol*. 2000;136(10):1269.
29. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2016;11(1):175-97.
30. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: Hypotheses and realities. *Autoimmunity*. 2012;45(1):7-35.
31. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, vd. ELISA Testing of Anti-Desmoglein 1 and 3 Antibodies in the Management of Pemphigus. *Arch Dermatol* [Internet]. 2009 [a.yer 2021];145(5). Erişim adresi: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2009.9>
32. Akman A, Uzun S, Alpsoy E. Immunopathologic features of pemphigus in the east Mediterranean region of Turkey: a prospective study. *Skinmed*. 2010;8(1):12-6.
33. Kwon E, Yamagami J, Nishikawa T, Amagai M. Anti-desmoglein IgG autoantibodies in patients with pemphigus in remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(9):1070-5.
34. Belloni-Fortina A, Faggion D, Pigozzi B, Peserico A, Bordignon M, Baldo V, vd. Detection of Autoantibodies against Recombinant Desmoglein 1 and 3 Molecules in Patients with Pemphigus vulgaris: Correlation with Disease Extent at the Time of Diagnosis and during Follow-Up. *Clin Dev Immunol*. 2009;2009:1-6.
35. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(7):740-6.
36. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):411-5.
37. *Dermatology*. 2. 3. ed. s.l.: Elsevier Saunders; 2012. 1187 s.
38. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(5):649-71.
39. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus - UpToDate. :73.

40. Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):958-64.
41. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, vd. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):575-585.e1.
42. Zhou T, Fang S, Li C, Hua H. Comparative study of indirect immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay, and the Tzanck smear test for the diagnosis of pemphigus. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2016;45(10):786-90.
43. Daltaban Ö, Özçentik A, Akman Karakaş A, Üstün K, Hatipoğlu M, Uzun S. Clinical presentation and diagnostic delay in pemphigus vulgaris: A prospective study from Turkey. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(7):681-6.
44. Bystryń J-C, Rudolph JL. Pemphigus. *The Lancet*. 2005;366(9479):61-73.
45. Uzun S. Current Management of Pemphigus. *Türk Dermatoloji Derg*. 2012;6(3):81-102.
46. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, vd. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83(2):435-45.
47. Mouquet H, Musette P, Gougeon M-L, Jacquot S, Lemerrier B, Lim A, vd. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol*. 2008;128(12):2859-69.
48. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005;31(6):456-73.
49. Klufas DM, Amerson E, Twu O, Clark L, Shinkai K. Refractory pemphigus vulgaris successfully treated with ofatumumab. *JAAD Case Rep*. 2020;6(8):734-6.
50. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, vd. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):264-71.
51. Mahmoudi H, Ebrahimi E, Daneshpazhooh M, Balighi K, Mirzazadeh A, Elikaei Behjati S, vd. Single-nucleotide polymorphisms associated with pemphigus vulgaris: Potent markers for better treatment and personalized medicine. *Int J Immunogenet*. 2020;47(1):41-9.
52. Information for Pemphigus and Pemphigoid Patients Related to COVID-19 [Internet]. IPPF. 2021 [a.yer 07 Aralık 2021]. Erişim adresi:

<https://www.pemphigus.org/information-for-pemphigus-and-pemphigoid-patients-related-to-coronavirus-disease-covid-19/>

53. Wack S, Patton T, Ferris LK. COVID-19 vaccine safety and efficacy in patients with immune-mediated inflammatory disease: Review of available evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(5):1274-84.
54. Kavala M, Altıntaş S, Kocatürk E, Zindancı İ, Can B, Ruhi Ç, vd. Ear, nose and throat involvement in patients with pemphigus vulgaris: correlation with severity, phenotype and disease activity: ENT involvement in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(11):1324-7.
55. Kavala M, Topaloğlu Demir F, Zindancı I, Can B, Turkoğlu Z, Zemheri E, vd. Genital involvement in pemphigus vulgaris (PV): Correlation with clinical and cervicovaginal Pap smear findings. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):655-9.
56. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, vd. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):1043-6.
57. Delavarian Z, Layegh P, Pakfetrat A, Zarghi N, Khorashadizadeh M, Ghazi A. Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease severity. *J Clin Exp Dent*. 2020;e440-5.
58. Yeoh S, Byth-Wilson K, Murrell DF, Schifter M, Lin M, Fulcher DA. Pemphigus vulgaris disease activity: The role of antibodies to desmogleins and their isotype. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(7):619-25.
59. Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C, Kern JS, Zambruno G, Feliciani C, vd. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):142-9.
60. Hébert V, Boulard C, Houivet E, Duvert Lehembre S, Borradori L, Della Torre R, vd. Large International Validation of ABSIS and PDAI Pemphigus Severity Scores. *J Invest Dermatol*. 2019;139(1):31-7.
61. Sebaratnam DF, Murrell DF. Objective Scoring Systems for Disease Activity in Autoimmune Bullous Disease. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):515-20.
62. Rosenbach M, Murrell DF, Bystryń J-C, Dulay S, Dick S, Fakharzadeh S, vd. Reliability and Convergent Validity of Two Outcome Instruments for Pemphigus. *J Invest Dermatol*. 2009;129(10):2404-10.
63. Chee S-N, Murrell DF. Pemphigus and Quality of Life. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):521-5.

64. Paradisi A, Sampogna F, Di Pietro C, Cianchini G, Didona B, Ferri R, vd. Quality-of-life assessment in patients with pemphigus using a minimum set of evaluation tools. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):261-9.
65. Gholibeigian Z, Izad M, Daneshpazhooh M, Mortazavi H, Salehi Z, Behruzifar S, vd. Decreased serum levels of interleukin-17, interleukin-23, TGF- β in pemphigus vulgaris patients, and their association with disease phase. *Dermatol Ther [Internet]*. 2020 [a.yer 2021];33(6). Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14071>
66. Guliani A, De D, Handa S, Mahajan R, Sachdeva N, Radotra B, vd. Identification of clinical and immunological factors associated with clinical relapse of pemphigus vulgaris in remission. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86(3):233.
67. Huang Y-Huei, Kuo C-Fu, Chen Y-Hua, Yang Y-Wen. Incidence, Mortality, and Causes of Death of Patients with Pemphigus in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):92-7.
68. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, vd. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol*. 2005;44(6):470-6.
69. Kumar S, De D, Handa S, Ratho RK, Bhandari S, Pal A, vd. Identification of factors associated with treatment refractoriness of oral lesions in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):1583-9.
70. Leshem YA, Atzmony L, Dudkiewicz I, Hodak E, Mimouni D. Venous thromboembolism in patients with pemphigus: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):256-60.
71. Wormser D, Chen DM, Brunetta PG, Sun D, Broder MS, Chang E, vd. Cumulative oral corticosteroid use increases risk of glucocorticoid-related adverse events in patients with newly diagnosed pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):379-81.
72. Schneider WH. Arnault Tzanck, MD (1886-1954). *Transfus Med Rev*. 2010;24(2):147-50.
73. Tzanck A, Aron-Brunetiere R. [Immediate cytodiagnosis of bullous dermatoses]. *Gaz Medica Port*. 1949;2(3):667-75.
74. Durdu M. Cutaneous Cytology and Tzanck Smear Test [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. 231 s.
75. Ruocco E, Baroni A, Donnarumma G, Ruocco V. Diagnostic procedures in dermatology. *Clin Dermatol*. 2011;29(5):548-56.
76. Gupta LK, Singhi MK. Tzanck smear: a useful diagnostic tool. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(4):295-9.

77. Ruocco V, Ruocco E. Tzanck smear, an old test for the new millennium: when and how. *Int J Dermatol*. 1999;38(11):830-4.
78. Ruocco E, Argenziano G, Pellacani G, Seidenari S. Noninvasive imaging of skin tumors. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2004;30(2 Pt 2):301-10.
79. Hertl M, Jedlickova H, Karpatis S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, vd. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):405-14.
80. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, vd. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1170-201.
81. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):775-80.
82. Hallaji Z, Mortazavi H, Lajevardi V, Tamizifar B, AmirZargar A, Daneshpazhooh M, vd. Serum and salivary desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in pemphigus vulgaris: correlation with phenotype and severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(3):275-80.
83. Kumar B, Arora S, Kumaran MS, Jain R, Dogra S. Study of desmoglein 1 and 3 antibody levels in relation to disease severity in Indian patients with pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72(3):203.
84. Mortazavi H, Shahdi M, Amirzargar AA, Naraghi ZS, Valikhani M, Daneshpazhooh M, vd. Desmoglein ELISA in the diagnosis of pemphigus and its correlation with the severity of pemphigus vulgaris. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2009;8(1):53-6.
85. De D, Khullar G, Handa S, Joshi N, Saikia B, Minz RW. Correlation between salivary and serum anti-desmoglein 1 and 3 antibody titres using ELISA and between anti-desmoglein levels and disease severity in pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(6):648-50.
86. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Khamesipour A, Mansoori P, Taheri A, Firooz A, vd. Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity, and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2007;21(10):1319-24.
87. Scarpone R, Francuzik W, Worm M, Heine G. Therapy Changes During Pemphigus Management: A Retrospective Analysis. *Front Med*. 2020;7:581820.

88. Russo I, De Siena FP, Saponeri A, Alaibac M. Evaluation of anti-desmoglein-1 and anti-desmoglein-3 autoantibody titers in pemphigus patients at the time of the initial diagnosis and after clinical remission. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8801.
89. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and the association with a more severe phenotype. *Br J Dermatol*. 2000;143(2):343-8.
90. Mokhtari M, Rasolmali R, Kumar PV. Pemphigus Vulgaris of Skin: Cytological Findings and Pitfalls. *Acta Cytol*. 2012;56(3):310-4.
91. Endo gingivitis.qxd. *QUINTESSENCE Int*. 2008;39(4):11.
92. Ruocco V, Coscia-Porrazzi L, Pisani M. Reliability of cytodiagnosis in oral pemphigus vulgaris. A study of 30 cases. *J Dermatol*. 1984;11(6):535-40.
93. Blank H, Burgoon CF. Abnormal cytology of epithelial cells in pemphigus vulgaris; a diagnostic aid. *J Invest Dermatol*. 1952;18(3):213-23.
94. Eryilmaz A, Durdu M, Baba M, Yıldırım FE. Diagnostic reliability of the Tzanck smear in dermatologic diseases: Diagnostic reliability of the Tzanck smear. *Int J Dermatol*. 2014;53(2):178-86.
95. Naseer SY, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Detailed profiling of anti-desmoglein autoantibodies identifies anti-Dsg1 reactivity as a key driver of disease activity and clinical expression in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity*. 2015;48(4):231-41.
96. Saleh MA. A prospective study comparing patients with early and late relapsing pemphigus treated with rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):97-103.
97. Reguiat Z, Tabary T, Maizières M, Bernard P. Rituximab treatment of severe pemphigus: Long-term results including immunologic follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):623-9.
98. Mignard C, Maho-Vaillant M, Golinski M-L, Balayé P, Prost-Squarcioni C, Houivet E, vd. Factors Associated With Short-term Relapse in Patients With Pemphigus Who Receive Rituximab as First-line Therapy: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(5):545.
99. Daneshpazhooh M, Zafarmand Sedigh V, Balighi K, Hosseini SH, Ramezani A, Kalantari M-S, vd. Immunologic prediction of relapse in patients with pemphigus vulgaris (PV) in clinical remission. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1160-5.
100. Verma KK, Khaitan BK, Singh MK. Antibody deposits in Tzanck smears in pemphigus vulgaris. *J Cutan Pathol*. 1993;20(4):317-9.

101. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: Value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(4):547-50.

