

TC
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dermatoloji Kliniği

**PEMFİGUS VULGARİSLİ HASTALARDA VULVA,
SERVİKS VE VAJİNA TUTULUMU**

Dr. Filiz TOPALOĞLU DEMİR
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2012

TC
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dermatoloji Kliniği

**PEMFİGUS VULGARİSLİ HASTALARDA VULVA,
SERVİKS VE VAJİNA TUTULUMU**

Dr. Filiz TOPALOĞLU DEMİR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mukaddes KAVALA

İSTANBUL-2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince desteğini bizden eksik etmeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerini sonuna kadar bizimle paylaşan, mesleğimi sevmemde en büyük paya sahip olan, değerli hocam Doç. Dr. Mukaddes Kavala'ya eğitimimdeki ve tezimin hazırlanmasındaki büyük emek ve katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitimime destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen kliniğimizin değerli uzmanlarına ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine ve personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimi başarıyla sürdürmemi sağlayan hastane başhekimimiz Prof. Dr. Ali Rıza Odabaş'a, dekanımız Prof. Dr. Mustafa Samastı'ya ve rektörümüz Prof. Dr. Hamit Okur'a; rotasyonlarımı yaptığım Dahiliye, Plastik Cerrahi, Patoloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniklerinde tanımaktan mutluluk duyduğum, eğitimime büyük katkıları olan Prof. Dr. Aytekin Oğuz, Doç. Dr. Bekir Atık, Prof. Dr. Zeliha Leyla Cinel ve Doç. Dr. Nail Özgüneş'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında en az benim kadar emeği olan Dr. Ahmet Tekşen, Dr. İtır Ebru Zemheri ve Dr. Osman Halit Çam'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim, annem, babam, kardeşim ve eşim Dr. Mustafa DEMİR'e beni hiçbir zaman yalnız bırakmadıkları için sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. PATOGENEZ	4
2.3.1. Pemfigustaki Patojen Otoantikorlar	5
2.3.2. Pemfigus Antijenleri	6
2.3.3. Patofizyoloji	6
2.3.4. Adezyon Kaybını Oluşturan Muhtemel mekanizmalar.....	7
2.3.5. Anormal İmmun Cevap.....	7
2.4. ETYOLOJİ.....	8
2.4.1. Genetik Yatkınlık	8
2.4.2. Endojen ve Eksojen Faktörler	8
2.5. KLİNİK.....	9
2.5.1. Pemfigus Vulgaris.....	10
2.5.2. Pemfigus Vejetans (Neumann tip ve Hallopeau tip).....	11
2.5.3. Pemfigus Foliasus (PF) ve Fogo Selvagem.....	11
2.5.4. Pemfigus Eritematozus (Senear-Usher Sendromu).....	12
2.5.5. IgA Pemfigusu	12
2.5.6. Pemfigus Herpetiformis	12

2.5.7. İlaça Bağlı Pemfigus	13
2.5.8. Neonatal Pemfigus	13
2.6. PEMFİGUSLA BİRLİKTE GÖRÜLEN HASTALIKLAR	14
2.7. HİSTOPATOLOJİ	14
2.7.1. Pemfigus Vulgaris	14
2.7.2. Pemfigus Vegetans	14
2.7.3. Pemfigus Foliasus	15
2.7.4. Pemfigus Eritematozus	15
2.7.5. Pemfigus Herpetiformis	15
2.7.6. IgA Pemfigusu	15
2.7.7. Paraneoplastik Pemfigus	16
2.7.8. İlaça Bağlı Pemfigus	16
2.8. TANI	16
2.8.1. İmmünfloresan testler	17
2.8.2. Pemfigusta immünfloresan testler	18
2.9. AYIRICI TANI	19
2.10. TEDAVİ	19
2.11. PROGNOZ	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

BMZ	: Bazal membran zon
DİF	: Direkt immunfloresan
İİF	: İndirekt immunfloresan
MG	: Myastenia Gravis
MKPV	: Mukokutanöz pemfigus vulgaris
MPV	: Mukozal pemfigus vulgaris
PF	: Pemfigus Foliaseus
PNP	: Paraneoplastik Pemfigus
PV	: Pemfigus Vulgaris
SPD	: Subkorneal püstüler dermetoz
TPMT	: Tiyopürin metiltransferaz

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Sınıflama	9
Tablo 2: Pemfigus vulgaris hastalarının dağılımı	27
Tablo 3: PV’li hastalarda aile ve ilaç hikayesi	29
Tablo 4: PV’li hastalarda tutulum saptanan bölgelerinin dağılımı	29
Tablo 5: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının dağılımı	30
Tablo 6: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının yaş ve hastalık süresine göre dağılımı	32
Tablo 7: PV hastalarının genital mukoza tutulumunun anatomik yerleşime göre dağılımı	34
Tablo 8: Genital semptomu olan PV hastalarının genital mukoza tutulumu ve smearda akantolitik hücre varlığı açısından değerlendirilmesi	36
Tablo 9: Genital mukoza tutulumu saptanan PV hastalarının smearda akantolitik hücre varlığının değerlendirilmesi	38
Tablo 10: Vajina ve/veya serviks tutulumu olanlarda smearda akantolitik hücre varlığının değerlendirilmesi	39
Tablo 11: PV hastalarında mukoza tutulumunun dağılımı	39
Tablo 12: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının diğer mukozal bölge tutulumları açısından değerlendirilmesi	40
Tablo 13: Hastalık şiddetine göre İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi.....	43
Tablo 14: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarında İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi.....	44
Tablo 15: Tutulan mukozal bölge sayısına göre İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi.....	45
Tablo 16: İki mukozal bölge ve üzerinde tutulumu olan hastaların İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi	45
Tablo 17: Üç mukozal bölge ve üzerinde tutulumu olan hastaların İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi	46

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1:	Yeni tanı ve eski tanı aktivasyonlu PV hastalarının dağılımı 28
Şekil 2:	Klinik tutuluma göre PV'li hasta dağılımı 28
Şekil 3:	PV hastalık şiddet dağılımı 28
Şekil 4:	PV'li hastalarda tutulum saptanan bölgelerinin dağılımı 30
Şekil 5:	Genital mukoza tutulumu olan yeni tanı ve eski tanı aktivasyonlu PV hastalarının dağılımı 31
Şekil 6:	Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının hastalık şiddet dağılımı 31
Şekil 7:	Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının klinik tutuluma göre dağılımı 32
Şekil 8:	Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının yaş dağılımı 33
Şekil 9:	Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının hastalık süresine göre dağılımı 33
Şekil 10:	PV hastalarının genital mukoza tutulumunun anatomik yerleşimine göre dağılımı 34
Şekil 11:	2001 Bethesda sınıflamasına göre smear sonuçları 35
Şekil 12:	Papanicolau ile boyanan servikal yaymada akantolitik hücrelerin görünümü 35
Şekil 13:	Genital semptomu olan PV hastaların genital mukoza tutulumunun değerlendirilmesi 37
Şekil 14:	Genital semptomu olan PV hastaların smearda akantolitik hücre varlığının değerlendirilmesi 37
Şekil 15:	Genital mukoza tutulumu saptanan PV hastalarının smearda akantolitik hücre varlığının değerlendirilmesi 38
Şekil 16:	PV hastalarında mukoza tutulumunun dağılımı 40
Şekil 17:	Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının oral mukoza tutulumlarının değerlendirilmesi 41

Şekil 18:	Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarında farinks tutulumunun değerlendirilmesi.....	41
Şekil 19:	Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarda larinks tutulumunun değerlendirilmesi.....	42
Şekil 20:	Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarında kulak tutulumunun değerlendirilmesi.....	42
Şekil 21:	Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarında nazal tutulumun değerlendirilmesi.....	43
Şekil 22:	Hastalık şiddetine göre İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi.....	44
Şekil 23:	Tutulan mukozal bölge sayısına göre İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi.....	45

ÖZET

Pemfigus vulgaris (PV), oral mukoza başta olmak üzere farinks, larinks, özofagus, konjonktiva, vulva, vajina ve serviks gibi çeşitli mukozal bölge tutulumlarının da saptanabileceği, en sık görülen pemfigus formudur. PV’te genital mukoza tutulumunun sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

Yeni tanı alan ve takip altında iken aktivasyon gösteren pemfigus vulgarisli hastalarda jinekolojik muayene ve serviko-vaginal smear yardımı ile vulva, serviks ve vagina tutulum sıklığını ve genital semptomlar, klinik tutulum, hastalık şiddeti ve hastalık süresi ile arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla çalışmamızı planladık.

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Büllü Hastalıklar Polikliniği’ne 01.06.2009 – 01.04.2012 tarihleri arasında başvuran klinik, histopatolojik ve immünfloresan bulgular ile yeni pemfigus vulgaris tanısı konulan 18, tam remisyonda ya da tedavi altında aktivasyon gösteren 16, toplam 34 kadın hasta dahil edildi. Hastaların genital semptomları sorgulandı ve tümünün jinekolojik muayenesi Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı tarafından yapıldı. Alınan serviko-vajinal smear örnekleri Papanicolaou ile boyandıktan sonra aynı patolog tarafından 2001 Bethesda sınıflamasına göre akantololitik hücre varlığı açısından değerlendirildi.

Hastalar ayrıca oral ve genital mukoza dışında nazal, farinks, larinks, kulak mukoza tutulumu açısından değerlendirilmek üzere aynı KBB uzmanı tarafından muayene edildi. Her hastaya Karl Storz marka endoskop ve 0, 30 ve 70 derece teleskoplar ile endoskopik muayene uygulandı.

İlk başvuru sırasında hastalardan tüm titrasyonlarda çalışılmak üzere kan alınarak indirekt immünfloresan inceleme yapıldı. Mevcut bulgular $< 1/100$ ve $\geq 1/100$ titrasyonlarda pozitiflik olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı. Hastalık şiddeti, genital mukoza ve tutulan toplam mukoza sayısı ile ilişkisi araştırıldı.

PV tanısı konmuş 34 hastanın 33’ünde (%97.1) oral mukoza, 15’inde (%44.1) genital mukoza, 21’inde (%61.8) farinks, 9’unda (%26.5) larinks, 2’sinde (%5.9)

kulak ve 12'sinde (%35.3) nazal tutulum görüldü. Oral mukoza dışında en sık farenks tutulumu saptandı. Genital mukoza tutulumu 3. sırada yer aldı.

Jinekolojik muayenede 15 hastada (%44.1) PV ile ilişkilendirilen genital mukoza bulgusu saptandı. 34 hastanın 3'ünde (%8.8) klitoris, 10'unda (% 29.4) L.majör, 9'unda (%26.5) L.minör, 4'ünde (%11.8) vajina ve 6'sında (% 17.6) serviks tutulumu saptandı. L. Major (% 29.4) en sık tutulan mukozal bölge oldu. Klitoris (%8.8) en az tutulan mukozal bölge olarak saptandı.

Genital mukoza tutulumu ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki görülmezken, hastalık şiddeti ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı.

Hastaların 19'unda (%55.88) genital mukoza tutulumu ile ilişkili semptom bildirildi. Genital semptomu olan 19 hastanın 15'inde (%78.9) genital mukoza tutulumu, 10'ununda (%52.6) smearda akantolitik hücre saptandı. Genital semptomların varlığı ile genital mukoza tutulumu ve smearda akantolitik hücre pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 7'sinde (%46.7) smear incelemede akantolitik hücre saptandı. Genital mukoza tutulumu olmayan 19 hastanın 14'ünde (%73.7) akantolitik hücre görülmezken, 5 hastada (%26.3) saptandı. Bulgularımız genital mukoza tutulumu ile smear incelemede akantolitik hücre varlığı arasında bir ilişki göstermedi.

Genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 10'unda (%66.7) nasal mukozada da tutulum görüldü. Genital mukoza tutulumu ile nazal mukoza tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

Hastalık şiddet ile İİF titrasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken genital mukoza tutulumu ile İİF titrasyon değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tutulan mukozal bölge sayısı ile İİF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamız PV'te genital mukoza tutulumunun düşünüldüğünden daha sık olduğu göstermektedir. PV'li her hasta genital semptomlar açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Genital mukoza tutulumunu saptamak için sadece jinekolojik muayene yeterli değildir. Jinekolojik muayene hasta uyumuna, lezyonların lokalizasyonuna ve çapına bağlı olduğu için her hastadan serviko-vajinal smear alınmalıdır. Ayrıca smear tetkiki serviks ve/veya vajinada erozyona neden olabilecek diğer hastalıkların ayrımı için de gerekmektedir.

Genital mukoza tutulumunun diğ er mukoza tutulumları ve İİF antikor titrasyonları ile ilişkisini değ erlendirmek yeni  alışmalara ihtiya  vardır.

ABSTRACT

Pemphigus vulgaris (PV) is the most common clinical form of pemphigus diseases. While the oral mucosa is the most frequently affected area, pharynx, larynx, esophagus, conjunctiva, vulva, vagina and cervix might be affected. But the frequency of the vulva, cervix and vagina involvement of PV is not clearly defined.

We scheduled our study to find frequency of the involvement of vulva, cervix and vagina in the patients suffering pemphigus vulgaris who recently diagnosed or activated under follow up by gynecological evaluation and cervico-vaginal smear examination and to determine association with genital symptoms, clinical involvement of disease, disease severity and duration of disease.

18 recently diagnosed new patients and 16 old patients who activated while on complete remission or under treatment as a total of 34 female patients applied to Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Dermatology clinics between June 2009 to April 2012, diagnosed as pemphigus vulgaris with clinical, histopathologic and immunofluorescent findings. All patients were asked about genital symptoms and subjected to gynecological evaluation and cervicovaginal Papanicolaou (Pap) smear. Cervicovaginal Pap smears are reported by the 2001 Bethesda system and the presence of acantholytic cells of PV is considered.

Patients were also evaluated for nasal, pharynx, larynx and ear mucosal areas by endoscopic examinations.

Indirect immunofluorescent examinations of patients were also evaluated in all titrations. The present findings titrations were classified into two groups: $<1/100$, and $\geq 1/100$

In 33 of our patients (%97.1), oral mucosal lesions, in 15 patients (44.1) genital mucosal lesions, in 21 patients (%61.8) pharynx, in 9 patients (%26.5) larynx, in 2 patients (%5.9) ear mucosa and in 12 patient (%35.3) nasal lesions that was supporting PV were observed. Genital mucosa is the third most common mucosal site of PV after oral mucosa and pharynx.

Genital lesions were observed in 15 patients (%44.1). The labia majora were involved in 10 patients (% 29.4), being the most frequent genital region involved. Lesions were observed in the L.minora in 9 (%26.5), vagina in 4 (%11.8) , cervix in 6 (% 17.6), and clitoris in 3 (%8.8) patients.

No statistically significant difference was seen in between genital mucosal involvement, age and duration of the disease. Severity of disease was associated with genital involvement.

Genital symptoms were found in 19 cases (%55.88). In 15 (%78.9) of 19 had lesions somewhere in the genital tract and in 10 of them (%52.6) had acantholytic cells in the cervicovaginal Pap smear. There was a statistically significant association between genital symptoms with genital lesions and the presence of acantholytic cells.

In 7 of 15 patients with genital involvement, had acantholytic cells in Pap smears. No correlation was found between genital involvement and the presence of acantholytic cells in Pap smears.

The relationship between the disease severity and IIF titration values was statistically significant. But the genital mucosal involvement was not associated with IIF titration values.

Involvement of the female genital tract isn't as infrequent as previously thought. To determine the involvement of the genital mucosa, just gynecological examination is not sufficient, each patient should be questioned for genital symptoms and cervical Pap smear should be taken. In addition, cervico-vaginal smear examination will also be needed for the separation of other diseases that can cause erosion. More studies are needed to assess the relationship between IIF antibody titres and the genital mucosa and other mucosal involvement.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pemfigus terimi, deri ve müköz membranların yaşamı tehdit edici, kronik seyirli bir grup otoimmün büllöz hastalığı tanımlar (1). Pemfigus grubu hastalıkların en sık görülen formu olan pemfigus vulgaris (PV) bülün suprabazal alana yerleştiği derin pemfigus formudur.

Hastaların %60-80'inde ağızda ağırlı ülserler şeklinde başlar (1). Oral mukozadan deriye geçiş süresi 4-8 ay arasında değişmektedir (2). Deri lezyonları genellikle normal görünümlü olmakla birlikte bazen inflamatuvar bir zemin üzerinde gelişen, içi berrak bir sıvı ile dolu, ince duvarlı, gevşek bül veya veziküldür. Çatısı ince olduğu için, vezikül veya büller deride kolayca açılırlar, bu nedenle hastalar hemen her zaman erozyonlar ve yer yer bunların üzerini örtmüş kabuklanmalar ile başvururlar. Oral mukoza en sık etkilenen bölge olmakla birlikte çok katlı yassı epitel bulunan tüm vücut yüzeyleri orofarenks, larenks, nazal mukoza, özofagus, konjonktiva, vajinal, penil ve anal mukoza tutulabilir (3,4).

PV, genital bölge tutulumu olan hastalarda idrar yaparken ağrı ve yanma, koitusta ağrı, kötü koku, lezyonların iç çamaşırına yapışması ve çamaşırdaki lekenme gibi semptomlarla seyreder. PV'li hastalarda genellikle rutin genital muayene yapılmadığı ve genital semptomlar sorgulanmadığı için genital tutulum sıklığı bilinmemektedir. Literatürde genital tutulum ile ilgili az sayıda yayın ve olgu sunumu bildirilmiştir (5-17).

Biz de yeni tanı alan veya takip altında iken aktivasyon gösteren pemfigus vulgarisli hastalarda jinekolojik muayene ve serviko-vajinal smear yardımı ile genital mukoza (vulva, serviks ve vagina) tutulumunun sıklığını ve genital semptomlarla, klinik tutulumla, hastalık şiddeti ve hastalık süresi ile arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla çalışmamızı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Pemfigus, histolojik olarak keratinositlerde adezyon kaybı sonucunda gelişen intraepidermal büllerle, immünopatolojik olarak da keratinosit yüzeyine karşı gelişen otoantikorlarla karakterize, deri ve müköz membranları tutan, hayatı tehdit eden, kronik seyirli , otoimmün bir hastalıktır (18).

2.1. TARİHÇE

Pemfigus terimi, “sulu kabarcık” anlamına gelen Yunanca “Pemphix” kelimesinden köken almıştır. Pemfigus terimi ilk kez büllü hastalıkları tanımlamak için De Sauvages tarafından 1768 yılında kullanılmıştır. İlk PV olgusu ise 1791’de Wichmann tarafından tanımlanmıştır (3). Pemfigus foliaceus (PF) 1844’de Cazenave, pemfigus vejetans 1876’da Neumann ve pemfigus eritematozus ise 1926’da Senear tarafından tanımlanmıştır (19).

Lever 1953’te histopatolojik özelliklere, klinik bulgulara ve doğal seyrine dayanarak PV’i büllöz pemfigoidden farklı bir hastalık olarak tanımlamıştır (20). PV’li hastaların serumunda keratinosit hücre yüzeyi antijenlerine karşı dolaşan antikorların varlığı ilk kez Beutner ve Jordon tarafından 1964 yılında gösterilmiştir (21). Pemfigus otoantikorları ile doku kültüründe ve neonatal sıçanlarda bül oluşturulması ile antikorların patogenetik rolü 1970 sonları ve 1980 başlarında kanıtlanmıştır (22). Pemfigusda dokudaki hedef antijenler ise 1980 ortaları ve sonlarında immunohistokimyasal çalışmalarla belirlenmiştir (23). Pemfigus antijenin

cDNA'sı izole edilerek pemfigusun bir anti-kadherin otoimmün hastalık olduğu 1990 başlarında gösterilmiştir (24).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Pemfigus nadir görülen bir hastalık olup, dünyadaki yıllık insidansı bölgeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte milyonda 0.76- 9.3 arasında değişmektedir (25). Tüm etnik gruplarda ve ırklarda görülebilmekle birlikte özellikle Askenazi Yahudileri olmak üzere yahudilerde insidansı daha yüksektir. Ülkemizde geneli kapsayan bir veri olmamakla birlikte Akdeniz bölgesindeki yıllık insidansı milyonda 2.4 olarak saptanmıştır (2).

Kuzey Amerika, Finlandiya, İngiltere, Hindistan, Fransa ve Bulgaristanda yapılan çalışmalarda her iki cinsi eşit oranda tuttuğu görülmüştür (26). Suudi Arabistan'da erkeklerde, İsrail, Rusya, Tayland, Tunus, Mali ve İtalya'da ise kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Özellikle 40-60 yaş grubunda sık görülür (27). Yapılan çalışmalarda Pemfigus vulgaris en sık (% 87.7) görülen klinik tiptir. Bununla birlikte Finlandiya'da Pemfigus eritematozus'un, Tunus'ta Pemfigus foliaceus'un ve Brezilyada pemfigus foliaceus'un (fogo selvagem) en sık görülen tip olduğu bildirilmiştir (26).

2.3. PATOGENEZ

Hücreler arası adezyon yapılarına karşı gelişen otoantikorlar sonucu keratinositlerin birbirinden ayrılması olan akantoliz tüm pemfigus formlarında saptanan en temel olaydır. Keratinositler arasında adezyonu sağlayan iki önemli hücresel yapı tanımlanmıştır, bunlar; adherens bileşkeler ve desmozomlardır. Adherens bileşkelerin büllöz hastalıkların patogenezinde yeri yoktur ancak desmozomal proteinler tüm intraepidermal büllü hastalıklarda oluşan otoantikorların hedefidirler.

Desmozom, komşu keratinositlerin hücre membranlarının hemen altında yer alan iki paralel hücre içi plak içerir. Desmozomal plaklar hücre içi sitokeratinlerin bağlanma noktaları olup desmoplakin, plakoglobin, plakofilin gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerden oluşurlar. Plakta en fazla bulunan protein desmoplakin I' dir ve tüm epitelyal desmozomlarda bulunur. Desmoplakin II ise desmoplakin I geninin ürünü olup, dokularda sınırlı miktarda yer alır. Desmozom merkezinde ise desmozomal kadherinler olarak bilinen kalsiyuma bağımlı transmembran adezyon

molekülleri yer alır; bunlar desmogleinler (Dsg 1-4) ve desmokollinlerdir (Dsc 1-3) (28). Desmoglein I başlıca epidermisin üst seviyelerinde ve daha az miktarda mukozada, desmoglein III ise sadece epidermisin bazal tabakasında ve özellikle mukoza epitelinde yoğun bir şekilde bulunmaktadır (29). Pemfigusta bül, keratinositler arasında adezyonu sağlayan proteinlere karşı otoantikor gelişmesi sonucu ortaya çıkar (30). Desmoglein 1 ve 3'e karşı oluşan IgG otoantikorları patojendir ve pemfigusta bül oluşumunda primer rol oynar.

2.3.1. Pemfigustaki Patojen Otoantikorlar

Pemfigusta intersellüler antikorlar keratinosit hücre yüzeyindeki antijenlere karşı gelişirler ve pemfigusun tüm formlarında deride ve dolaşımda saptanabilirler. Otoantikorlar bu moleküllerin ekstrasellüler kısımlarına karşı gelişirler ve aynı moleküldeki birden fazla sayıda epitop hedef olabilmektedir (31, 32). Aktif hastalığı olan hastaların yaklaşık %80'inde dolaşımda saptanabilen intersellüler antikorların titreleri de genellikle hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Hedef organda depolanmış intersellüler antikorlar hastaların % 90'ında lezyonun kendisinde veya çoğunlukla lezyona yakın sağlam deride saptanır. Bu antikorlar genellikle IgG tipinde olmakla birlikte bazen IgM, IgA ve kompleman proteini C3 depolanması da gözlemlenebilir (3).

Poliklonal olan otoantikor üretimi aktif hastalıkta genellikle IgG4 antikorlar şeklindedir. Remisyonundaki hastalarda ise daha çok IgG1 antikorlar bulunur. PV'li hastalarda serum Dsg3 reaktif IgG4 antikorları düzeyleri, hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Yine pemfigus vulgarisli hastaların sağlıklı akrabalarında ve HLA klas II allelini taşıyan sağlıklı bireylerde serumda düşük titrede IgG1 otoantikorları saptanabilir (3,21,32). Akut başlangıçlı ve aktif PV'li hastalarda IgG4 yanında Dsg3 reaktif IgE otoantikorlarının da bulunduğu ve IgE serum düzeylerinin akut başlangıçla korele olduğu bildirilmiştir (33). Dolaşımdaki bu antikorların patojenitesini düşündüren veriler olarak antikorların insan deri kültüründe akantolize neden olmaları, hastalık aktivitesinin antikor titresiyile korelasyon göstermesi, başlıca IgG4 subtipinde olmak üzere maternal pemfigus vulgaris antikorlarının transplasental transferinin yenidoğanda geçici bül oluşumuna neden olması ve neonatal fare modelinde pemfigus vulgaris IgG'sinin pasif transferinin suprabazal akantolize yol açması sayılabilir (3,21,28,31,34).

2.3.2. Pemfigus Antijenleri

Pemfigus antijenleri desmozomal molekül kompleksleridir. İmmunelektron mikroskopisi ile PV ve PF antijenlerinin desmozomal birleşim yerlerinde olduğu saptanmıştır (35). Desmoglein 1 (Dsg 1) ve desmoglein 3 (Dsg 3) adezyon molekülleri en iyi tanımlanmış olanlardır. İmmunblot yöntemiyle pemfigus foliaceus antijeninin 160 kDa ağırlığındaki transmembran bir glikoprotein olan desmoglein 1 (Dsg 1) olduğu saptanmıştır (36). Benzer yöntemle PV antijeni başka bir gen tarafından kodlanan desmoglein 3 (desmozomların 130 kDa ağırlığındaki transmembran glikoproteini) olarak tanımlanmıştır (36). Pemfigus vulgarisli bütün hastalarda anti-Dsg 3 antikorları ve bazı hastalarda anti-Dsg 1 antikorları mevcuttur. Özellikle mukoz membranlara lokalize bir seyir izleyen PV hastalarında genellikle anti-Dsg3 antikorları, mukokutanöz tutulumu olan PV hastalarında hem anti Dsg3 hem de anti Dsg-1 antikorları gözlenir (36). Pemfigus foliaceus hastalarında ise sadece anti Dsg 1 antikorları mevcuttur.

Paraneoplastik pemfigusta ise oluşan antikorlar desmozomların hem intraselüler hem de ekstraselüler alanlarında ve bazal membran zonunun hemidesmozomlarında birikir. Hücreler arasındaki bağlantıda rol oynayan diğer bir protein desmoplakinlerdir. Desmoplakinler hücre iskeletinin desmozomlarla olan bağlantısını sağlarlar. Paraneoplastik pemfigustaki antijenler plakin protein ailesinden olan desmoplakin I (250 kDa glikoprotein), BPAG1 (230 kDa glikoprotein), envoplakin (210 kDa glikoprotein) ve periplakin'dir (190kDa glikoprotein) (37).

IgA pemfigusunun antijenleri ise desmokolllin 1 (115 kDa) ve desmokolllin 2 (105 kDa) dir (1).

Serolojik analizler desmokolllinler ve diğer desmozomal transmembranöz komponentler gibi başka antijenik yapılara karşı da antikorların geliştiğini göstermektedir (38). Keratinositlerdeki asetil kolin reseptörleri de bu antijenler arasındadır (39). Son zamanlarda tanımlanan desmoglein 4 ise kısmen Dsg 1 ve Dsg 2 ile özdeşlik göstermektedir ve patolojik rolü netlik kazanmamıştır (40).

2.3.3. Patofizyoloji

Pemfigus'ta otoantikor üretimine yol açan uyarı net olarak belirlenememiş olmakla birlikte pemfigus antikorlarının patogeneizde rol oynadığı gösterilmiş ve antikor titrasyonu ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki olduğu saptanmıştır (41).

Pemfigusta interselluler antikorların klinik hastalıkla ilişkisi antikor yanıtının tipi ile ilgilidir. Poliklonal olan otoantikor üretimi aktif hastalıkta genellikle IgG4 antikorlar şeklindedir. Dsg3 ekstrasellüler 5 farklı kısmından (EC1-5) ilk ikisine özellikle EC2 epitopuna karşı gelişmiş IgG4 antikorlarının akantolizi induklediği belirlenmiştir (42). Remisyonadaki hastalarda ise daha çok IgG1 antikorlar bulunur.

Keratinosit yüzeyine bağlanan anti-desmoglein otoantikorlarının hücreler arası adezyon kaybını oluşturma mekanizmaları henüz anlaşılamamıştır.

2.3.4. Adezyon Kaybını Oluşturan Muhtemel mekanizmalar

- Antikorların desmogleindeki ve diğer adezyon moleküllerindeki bağlanma alanlarını fiziksel olarak bloke ederek (yapısal engelleme), yapısal veya işlevsel bozukluklara yol açması (3, 31)
- Keratinosit şekil ve çapında değişikliğe yol açması (43)
- Pemfigus vulgariste hedefin desmoglein olmaması olasılığı (aynı molekül ağırlıkta başka tanımlanmayan bir molekül) ve otoantikorların asetilkolin reseptörlerine bağlanarak adezyon kaybına yol açması (44,45)
- Pemfigus vulgariste keratinositlere bağlanan IgG'nin induklediği ani kalsiyum yüksekliğinin antikor aracılı sinyal iletiminde değişikliğe yol açarak hücre adezyon kaybına yol açması (3,21)
- Proteolitik enzimlerin salınımının uyarılması (3,31)
- Pemfigus vulgariste IgG'nin Fas-ligandı ve TNF-a yardımıyla bazal hücre büzüşmesi yoluyla akantolizi indüklemesi (46).

Büllöz impetigo ve stafilokokal haşlanmış deri sendromuna sebep olan S.aureus kaynaklı eksfoliyatif toksin de Dsg-1' i parçalayarak PV'dekine benzer bül oluşumuna sebep olur (47). Bu bilgi de pemfigusta büllerin desmogleinlerin inaktivasyonu ile oluştuğuna dair bir başka kanıttır.

2.3.5. Anormal İmmun Cevap

Populasyona göre PV hastalarının belirli Klas II MHC antijenlerine daha yüksek oranda sahip oldukları gösterilmiştir. Askenazi Yahudilerinde HLA-DR4 haplotipi, diğer etnik gruptaki PV hastalarında da DQ1 alellinin yaygın olduğu saptanmıştır. MHC Klas II molekülleri desmoglein 3 peptitlerinin T hücrelerine

sunulmasını sağladığı düşünülmektedir. Bu hipotezle uyumlu olarak Dsg 3'ün yapısında yer alan bazı antijenlerin T hücrelerini uyardığı görülmüştür. Pemfigus vulgarisin patogeneğinde Dsg3-reaktif Th2 hücreleri ve regülatuar T hücreleri arasındaki dengesizliğin rolü olduğu düşünülmektedir (48). Bazı toplumların immün cevap genlerinin farklılıklarından dolayı PV'e yatkın olduklarını göstermiştir (37).

2.4. ETYOLOJİ

Pemfigusun ortaya çıkmasında genetik yatkınlıkla birlikte bazı eksojen ve endojen faktörler suçlanmaktadır.

2.4.1. Genetik Yatkınlık

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki pemfigus hastalarında bazı HLA allelleri (HLA-A10, A-26, DR4, DR6, DQ) daha sıktır. Pemfigusun en çok HLA klas II genleri ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (41). Ailesel pemfigus olgularının birinci derece yakınlarının serumlarında yüksek pemfigus antikor titreleri saptanmıştır (41). Ayrıca pemfiguslu hastaların yakınlarında otoimmün hastalıklara karşı yatkınlık gözlenmiştir.

2.4.2. Endojen ve Eksojen Faktörler

Pemfigusun ortaya çıkmasında veya tetiklenmesinde rol aldığı düşünülen endojen ve eksojen faktörler:

1. Pestisidler; organokloridler, organofosfatlar (49).

2. Maligniteler: Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, Castleman hastalığı gibi lenfoproliferatif hastalıklar (50).

3. İlaçlar:

- Sulfidril grubu içeren ilaçlar; penisilamin, kaptopril, altın, tiamazol, tiopronin, merkaptopropionilglisin, busilamin, penisilin ve proksikam
- Fenol grubu içeren ilaçlar; sefadroksil, rifampin, levadopa, aspirin, eroin ve pentaklorofenol ve fenol ve tiyol bileşimi olan piritinol ve 5-tiopridoksin gibi ilaçlar
- Tiyol veya fenol olmayan ilaçlar; kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, NSAII ilaçlar, dipiron ve glibenklamid (51).

4. Hormonlar: Hamilelikte alevlenme, hamilelikte veya postnatal indüklenen herpes gestasyones hormonal etyolojiyi düşündürmektedir (52).

5. İnfeksiyonlar: HSV, EBV, CMV, HHV-8, S.aureus (47).

6. Yiyecekler:

- Alyum grup sebzeler: sarımsak, soğan, pırasa ve mantar
- Fenol içeren bitkiler: mango, manyok, kaju
- Katkı maddesi içeren fenolik bileşikler (53).

7. UV radyasyon (54).

2.5. KLİNİK

Klasik sınıflandırmada pemfigus, epidermisteki ayrışmanın yerine göre yüzeysel (subkorneal veya üst epidermal) ayrışmaya neden olan pemfigus foliaceus ve derin (suprabazal) ayrışmaya neden olan pemfigus vulgaris olarak iki temel tipe ayrılmıştır (16,55) Diğer görünümüler ise alt tip olarak değerlendirilmiştir.

Klinik ve histopatolojik özelliklerin tüm tipleri ayırt etmek için yeterli olmamasından dolayı immünfloresan inceleme ile saptanan otoantikor tipi, etyolojide sorumlu tutulan ilaç ve hastalıklar ve epidemiyolojik özellikleri de içeren bir sınıflama kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1). Böylece hastalık, Tablo 1’de görüldüğü gibi beş ana sınıfa ayrılmıştır (55,56)

Tablo 1: Sınıflama

Pemfigus vulgaris Pemfigus vejetans
Pemfigus foliaceus Pemfigus eritematozus Fogo selvagem
Paraneoplastik pemfigus
İlaça bağlı pemfigus
IgA pemfigusu

Otoantikor varlığı ve hedef antijenin belirlenmesinin de tüm tipleri açıklamakta yetersiz kalmasından dolayı, son yıllarda klinik ve histopatolojik özelliklerin yanısıra immünfloresan inceleme ile saptanan otoantikor tipi, immünblot

ve ELİSA gibi moleküler yöntemlerle saptanan hedef antijenleri de içeren bir sınıflandırma gündemdedir (57). Bu sınıflamada PV sadece desmoglein 3'ü hedef alan ve mukozal ağırlıklı tutulumla giden ve desmoglein 3 ile desmoglein 1'in her ikisini de hedef alarak mukoza ve deri tutulumu ile giden 2 alt tipe ayrılmıştır (58).

2.5.1. Pemfigus Vulgaris

Bülün suprabazal alana yerleştiği derin pemfigus formudur. Coğrafi farklılıklar olmakla birlikte tüm pemfigus çeşitleri içerisinde en sık görülenidir. Hastaların %60-80' i oral mukozada ağırlı erozyonlarla prezente olur ve neredeyse tüm hastalarda mukozal lezyonlar vardır. Oral kavite lezyonları kutanöz lezyonlardan aylar önce ortaya çıkabilir veya hastalığın tek belirtisi olabilirler. PV tümoral kaviteyi tutabilmekle birlikte en sık bukkal, palatin ve gingival mukozada görülür. Oral mukozanın yanı sıra farinks, larinks, özofagus, konjunktiva, üretra, serviks ve anal mukoza gibi tüm skuamöz epitelli mukoza yüzeyleri tutulabilir (4). Çoğunlukla ilk tutulan deri alanları saçlı deri, yüz ve üst gövdedir. Gövdede yanlardan daha çok iç ve merkezi kısımları tutma eğilimindedir. Bazı anatomik bölgeler daha sık olmakla beraber çok katlı yassı epitelin olduğu tüm alanlar tutulabilir (31).

PV'nin tipik lezyonu genellikle normal görünümlü olmakla birlikte bazen inflamatuvar bir zemin üzerinde gelişen, içi berrak bir sıvı ile dolu, ince duvarlı, gevşek bül veya veziküldür. Çatısı ince olduğu için, vezikül veya büller deride kolayca açılırlar, bu nedenle hastalar hemen her zaman erozyonlar ve yer yer bunların üzerini örtmüş kabuklanmalar ile başvururlar. Tedavisiz bırakılırsa bül ve erozyonlar çevreye doğru yayılarak genişlerler. Tedavi ile lezyonlar kabuklanarak ve ardından epitelize olarak iyileşirler. Sikatris bırakmazlar ancak lezyon yerinde postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişebilir. Oral kavite lezyonları da çok yüzeysel olduklarından kolayca rüptüre olarak ağırlı, birleşmeye meyilli ülserlere dönüşürler. Hastalar ağrı nedeniyle beslenemez ve oral bakımlarını yerine getiremezler (55).

Bülün kenarına veya bül veya erozyondan uzak normal görünümlü deri bölgesine burğu biçiminde bası yapılması sonrası erozyon oluşması anlamına gelen, akantolizisin klinik karşılığı olan Nikolsky bulgusu pozitifdir. Başta büllöz pemfigoid olmak üzere superepidermal büllöz hastalıklarda negatif olmasından dolayı ayırıcı tanıda önemli bir ipucudur. Nikolsky bulgusu pemfigus için karakteristiktir ancak diagnostik değildir (4).

Periungual alanların tutulumu sonucu paronişi ve tırnak bozuklukları gelişebilir.

2.5.2. Pemfigus Vejetans (Neumann tip ve Hallopeau tip)

Pemfigus vejetans, olguların %1-2'sini oluşturan, özellikle aksilla, kasık, fleksural bölgeler ve oral kaviteyi tutan, oldukça nadir görülen pemfigus varyantıdır (2.20). Karakteristik özellikleri; serebriform dil olarak bilinen dil lezyonları ve intertriginöz ve fleksural alanlardaki vejetan lezyonlardır (59). Neumann ve Hallopeau alt tipleri bilinmektedir.

Neumann tipinde, PV'nin erode lezyonları üzerinde hipertrofik granülasyon dokusu ve vejetasyon gelişir. Hastaların birçoğunda mukozal tutulum vardır. PV'ye göre biraz daha erken yaşta ortaya çıkar.

Hallopeau tipinde lezyonlar püstüller şeklinde başlar ve hızla vejetasyonlara dönüşür, bül görülmez. Vejetatif lezyonlar hastalığın başından beri vardır. Neumann tipinin aksine PV'nin erode lezyonları üzerinde gelişmezler. Oral mukoza tutulumu daha nadirdir (60).

2.5.3. Pemfigus Foliaseus (PF) ve Fogo Selvagem

Bülün subkorneal alana yerleştiği yüzeysel pemfigus formudur. İnsidansı pemfigus vulgarise göre çok daha düşük olup, daha ileri yaşlarda ortaya çıkar ve daha benign karakterlidir. Akantoliz epidermisin üst tabakalarında, stratum korneum tabakası altında veya stratum granulosum tabakası içerisinde meydana geldiği için, ayrışmanın üstünde kalan epidermis çok incedir. Bu yüzden klinik olarak sağlam bül görmek pek mümkün değildir. Seboreik bölgelere (saçlı deri, yüz orta kısım, göğüs üst kısım) sınırlandırılmış, çok sayıda, kaşıntılı, kabuklu yamalar şeklinde başlar. Bu kabuklar kolayca kaldırılabilir ve altlarında yüzeysel erozyonlar belirir (3). Hastalık yıllarca lokalize kalabildiği gibi hızla yayılarak eksfoliyatif eritrodermaya dönüşebilir. Nikolsky bulgusu genellikle pozitifdir. Oral mukoza tutulumu nadirdir, olsa bile PV'ye göre daha hafif seyreder (59).

Fogo selvagem (endemik pemfigus), PF'nin Güney Amerika'nın kırsal bölgelerinde görülen bir formudur. PF, tipik olarak çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinlerde görülen bir hastalıktır (59).

2.5.4. Pemfigus Eritematozus (Senear-Usher Sendromu)

Senear-Usher Sendromu olarak da anılan pemfigus eritematozusun, PF'nin bir alt grubu olduğu ve pemfigusun yanı sıra lupus eritematosusun da bazı klinik, immün floresan ve serolojik özellikleri bir arada taşıdığı düşünülmektedir (55). Hastalarda keratinosit hücre yüzeyine yönelik antikorların yanında dolaşan antinükleer antikorlar da bulunabilir (1).

Tipik olarak yüzde kelebek şeklinde eritemli skuamlı hiperkeratotik plaklar şeklinde seyreder. Saçlı deri ve diğer seboreik bölgeleri de tutabilir. Yıllarca lokalize kalabilir veya generalize PF'ye dönüşebilir. Oral mukoza tutulumu nadirdir (4).

2.5.5. IgA Pemfigusu

Klinik olarak anüler ve sirsine dizilim gösteren püstüllerle prezente olan, tipik IgG pemfigusundan farklı olarak dokuya bağlanan ve dolaşan IgA antikorları ile karakterize bir pemfigus çeşididir (61). İntraepidermal nötrofilik (İEN) ve subkorneal püstüler dermatoz (SPD) olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Her iki tipte; eritemli veya normal deride gevşek veziküller veya püstüllerle karakterizedir. Lezyonlar daha çok gövde ve proksimal ekstremitelerde görülmekle birlikte, saçlı deri ve fleksural bölgelerde de yerleşebilir. Kaşıntılı vezikülopüstüler lezyonlar, mukozalar ve palmopantar bölgelerde görülmez (62).

Benign ve malign monoklonal IgA gammopatiler ve gastrointestinal hastalıklar eşlik edebilir (21).

2.5.6. Pemfigus Herpetiformis

Pemfigus herpetiformis, dermatitis herpetiformisin klinik özellikleri ile PV'in immunopatolojik özelliklerini içeren yeni bir pemfigus varyantıdır (4). Klinik olarak lezyonlar inflamatuvar deri üzerinde anüler eritematöz plaklar ve vezikül kümeleri ile herpetiform karakterdedir. Mukozalar nadiren tutulur (62).

2.5.6. Paraneoplastik Pemfigus

Anhalt ve arkadaşları tarafından 1990 yılında tanımlanan ve “paraneoplastik otoimmün multiorgan sendromu” olarak da adlandırılan bir pemfigus çeşitidir (50). Mukozal tutulum temel bulgu olup PV’ ten daha şiddetlidir. Stevens - Johnson sendromunda olduğu gibi erozyon ve kabuklanma gösteren ağrılı, inatçı oral

lezyonlar gözlenir. Deride ise büllerden likenoid lezyonlara kadar uzanan polimorfik bir döküntü olabilir (62).

Paraneoplastik pemfigustaki antikor yanıtı, desmogleinlere ilaveten desmosomal proteinlerin plakin ailesi üyelerine (özellikle periplakin, envoplakine) karşı gelişmiş antikorlarla karakterizedir (1).

Olguların %80'inde non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, Castleman hastalığı, timoma, sarkoma, Waldenström makroglobulinemisi ve akciğer kanseri gibi eşlik eden neoplazi vardır (62).

2.5.7. İlaça Bağlı Pemfigus

İlaça bağlı pemfigusun klinik, histopatolojik ve immünofloresan bulgular açısından idiyopatik pemfigustan herhangi bir farkı yoktur (3). Deri lezyonları PV'den çok PF'un tipik lezyonlarına benzer. En erken bulgu spesifik olmayan morbiliform veya ürtikaryal bir erüpsiyondur. Çoğu olguda belirtiler neden olan ilacın alınmaya başlamasından birkaç hafta sonra gözlenmeye başlar ve ilaç kesilmediği sürece hastalığıdaki ilerleme devam eder (59).

Pemfigusa yol açan ilaçların çoğu tiyol ve tiyollere dönüşebilen sülfür grupları içerirler. D- penisilamin, kaptopril, propanolol, indometazin, fenilbütazon, piritinol, piroksikam ve tüberkülostatik ilaçlar en sık suçlananlardır (3). Penisilamin kullananlardaki pemfigus ortaya çıkma oranı %7'dir (55).

Çeşitli ilaçlar tetikleyici olarak rol rol oynarken bazıları yapıları gereği tetiklemesinin yanı sıra prognoza da etki gösterebilir (31).

Hastaların çoğu ilaç kesildiğinde remisyona girer (55).

2.5.8. Neonatal Pemfigus

PV'li anneden doğan bebekler klinik, histolojik ve immunopatolojik olarak pemfigusun belirtilerini ortaya koyarlar. Bulgular çok az düzeyden çok yaygın hastalık görüntüsüne kadar değişebilir. Anneden gelen maternal antikorlar katabolize edilene kadar hastalığın bulguları devam eder. PF'lu annelerin antikorları da çocuğa geçer fakat yukarda ifade edildiği gibi neonatal PF nadiren ortaya çıkar. Neonatal pemfigus, erişkinlerdeki otoimmün hastalıkların benzeri olan ve çocuklukta görülen PV ve PF'den ayırt edilmelidir (35).

2.6. PEMFİGUSLA BİRLİKTE GÖRÜLEN HASTALIKLAR

Myastenia gravis ve/veya timoma, PV ve PF ile ilişkilidir (55). Timoma PV ve PF'la ilişkili olmakla beraber paraneoplastik pemfigusla da birliktelik gösterebilir. Myastenia gravis pemfigus vulgarisle birlikte görüldüğünde iki hastalığın seyri birbirinden bağımsız seyreder. Timustaki anormallik pemfigustan önce veya sonrasında ortaya çıkabilir. Timusta görülen anormal durumlar benign veya malign timomayı ve timus hiperplazisini içermektedir. Timektomi veya timusa radyoterapi uygulanması myastenia gravis için etkili bir tedavi iken pemfigus aktivitesini azaltmaz.

Pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceus nadir olarak büllöz pemfigoide eşlik edebilir (55). Diğer nadir bir durum da pemfigus vulgaris ile pemfigus foliaceus arasında karşılıklı olarak geçişin görülebilmesidir (55).

2.7. HİSTOPATOLOJİ

Histopatolojik olarak pemfigusun en temel bulgusu interselüler köprülerin kaybı sonucu epidermal hücrelerin birbirinden ayrılması ile oluşan akantolizis ve suprabazal bül oluşumudur. Bül kavitesi içinde akantolitik hücreler görülebilir.

2.7.1. Pemfigus Vulgaris

En erken bulgu eozinofilik spongiozis olup genellikle bu bulgu epidermisin alt tabakalarında görülür. Akantolizis önce kleft (yarık) daha sonra bül oluşmasına neden olur. Bu bülün lokalizasyonu suprabazal bölgedir. Bülün tavanını skuamöz keratinositler, bül tabanını ise bazal keratinositler oluşturur. Bazal keratinositler bazal membran ile olan bağlantılarını korurlarsa da komşu bazal hücrelerle bağlantılarını kaybettiklerinden, "mezar taşı" görünümü diye tanımlanan bir dizilim gösterirler. Bül kavitesinde serbest dolanan akantolitik hücreler görülür. Akantolitik hücreler interselüler köprü içermez, koyu boyanan büyük nukleusları hafif boyalı bir halo ile çevrilidir (1,55).

2.7.2. Pemfigus Vegetans

Pemfigus vejetansta akantoliz ve suprabazal bül oluşumuna ek olarak eozinofillerden zengin intraepidermal abseler, hiperkeratoz, akantoz ve papillomatoz görülür (55). Neumann tipinin erken dönem lezyonlarındaki tablo PV ile hemen hemen aynıdır. Lezyon eskidikçe villus yapıları ve verrüköz epidermal hiperplazi

meydana gelir. Epidermis ve dermis içinde eozinofiller mevcuttur. Eozinofilik spongioz ve eozinofilik püstüller oluşur. Eskiye lezyonlarda akantolizis belirgin olmayabilir. Hallopeau tipinin erken dönem lezyonlarında püstüller, akantolizis ve küçük kleft yapıları görülür. Kleftler çok sayıda eozinofillerle ve degenere akantolitik hücreler ile doludur (56).

2.7.3. Pemfigus Foliaseus

Pemfigus foliaseusda görülen en erken bulgu üst epidermiste granüler tabakada veya bitişiğinde gözlenen akantolizistir. Daha sonra subkorneal bül meydana gelir. Akantolitik hücre sayısı oldukça azdır. PF başlıca 3 pattern halinde görülür: 1- Eozinofilik spongioz, 2- Birkaç akantolitik keratinositle birlikte subkorneal büller, 3- Diskeratotik granüler keratinositlerle birlikte subkorneal bül. İltihabi reaksiyon değişen dereceldedir (56).

2.7.4. Pemfigus Eritematozus

Pemfigus foliaseusta da görülen superfisyel akantolize ek olarak bazal tabakada vakuoler dejenerasyon ve kalın bazal membran zonunda lenfositik perivasküler infiltrat bulunur (29,55).

2.7.5. Pemfigus Herpetiformis

Biyopsi bulguları lezyonun yaşına göre oldukça değişkendir. Bazı lezyonlarda eozinofil veya nötrofil içeren akantolitik büller görülürken, bazılarında sadece eozinofilik spongioz görülebilir (29).

2.7.6. IgA Pemfigusu

İntraepidermal vezikül veya püstül görünümü karakteristik histolojik bulgudur. Püstül içeriğinde baskın hücreler nötrofillerdir. Akantoliz görülebilir. IgA pemfigusu intraepidermal püstülün seviyesine göre iki subtipte ayrılır. Subkorneal püstüler dermatoz tipinde püstüller subkorneal yerleşimli iken, intraepidermal nötrofilik tipte suprabazal veya epiderminin tümünde yerleşebilirler (18).

2.7.7. Paraneoplastik Pemfigus

Paraneoplastik pemfigus suprabazal bül gelişimine eşlik eden akantolitik ve diskeratotik keratinositler ve bazal keratinositlerde vakuoler değişikliklerle kendini gösterir. Akantolizisle birlikte likenoid değişikliklerin veya tek hücre nekrozlarının olduğu biopsi örneklerinde ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Histopatolojik özellikleri PV, eritema multiforme ve liken planusun kombinasyonu şeklindedir (18,56).

2.7.8. İlaça Bağlı Pemfigus

Erken dönem lezyonlarda bulgular nonspesifiktir. Eski lezyonlar ise PV veya PF'a benzerdir. Eozinofilik spongios görülebilir (56).

2.8. TANI

Pemfigus tanısı üç majör kritere dayandırılır: Klinik ve histopatolojik özellikler, immünolojik bulgular (direkt ve indirekt immünofloresan testler, ELİSA ve immünopresipitasyon gibi serolojik testler). Klinik olarak normal görünümlü deriden yükselen gevşek büller, genellikle birden fazla sayıda olan kronik- inatçı oral ülserler ve pozitif Nikolsky belirtisi pemfigusu düşündürecek klasik bulgulardır (1,31). Erozyon veya bül tabanından alınan seröz kazıntı materyali ile hazırlanan Tzanck yaymasında akantolitik keratinositlerin saptanması ise klinik tanıyı destekleyici bir başka bulgudur (60).

Perifere yayılma eğilimi gösteren gevşek büller ve oral erozyonlar PV'i, özellikle intertriginöz bölgelerde püstül veya bülün ardından verrüköz vejetasyonların oluşumu pemfigus vejetansı, yüz, boyun ve üst gövdede görülen kolay rüptüre olan büller pemfigus foliaceusu, yüzde kelebek kanadı dağılım pemfigus eritematozusu, ilaç alımı sonrası görülen büllöz lezyonlar ilaca bağlı pemfigusu, ağırlı mukozal erozyonlarla birlikte polimorf deri erupsiyonu PNP'yi düşündürmelidir. Tanı tipik histopatolojik bulgular, direkt immunfloresan ve indirekt immunfloresan bulgularla konulur. Bu yöntemlerin yanı sıra immunoenzimatik yöntemler ve immunoblotting yöntemleri de kesin tanıya ulaştıran etkili ancak pahalı yöntemlerdir (30).

2.8.1. İmmünfloresan testler

Bu tanı metodu bazı hastalıklarda deri ve mukozaya lokalize olan immunreaktanların veya dolanan kandaki antikorların özel boyama yöntemleri ve yine özel bir mikroskopla gösterilmesi esasına dayanır. Rutinde kullanılan en önemli tanı-ayırıcı tanı araçlarıdır. Spesifik interselüler aralık depolanması tek başına tanı koydurabilir. Temel olarak direkt ve indirekt metod olmak üzere ikiye ayrılır.

Direkt immunfloresan

Direkt immunfloresan (DİF), doğrudan dokuda biriken antikorların saptanması esasına dayanır. Başlıca üç grup dermatozda kullanılabilir. Bunlar vezikülobüllöz hastlıklar, lupus eritematosus ve lökositoklastik vaskülitir (56). Genel kural olarak lezyonlu bölgeden alınan biyopsilerde immünoreaktanlar tüketilmiş veya oluşan bül nedeni ile dokunun yapısı değişmiş olabileceğinden sonuç genellikle tatmin edici değildir. Bu nedenle deri örneği bülün kenarındaki enflame olmayan, sağlam görümlü alandan alınır (56,63).

İyi sonuç için biyopsi materyalinin serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez içerisinde laboratuara taşınmalı ve 2 saat içerisinde DİF çalışması yapılmalıdır.

DİF bulguları; depolanmanın nerede olduğuna, depolanan immunoglobulin sınıfı veya immünoreaktanın tipine, immünoreaktanların sayısına, ana bölge dışında Depolanmanın olduğu alanlardaki boyanma paternine göre değerlendirilir (56,63).

İndirekt immünfloresan

İndirekt immünfloresan (İİF), serumda dolanan antikorların saptanması için kullanılır. Antikoagülan kullanılmadan 10 cc kan bir tüpe alınır ve santrifüj edilerek serumu ayrılır. Bu serumdan PBS ile 1/10'dan başlayarak seri dilüsyonlar hazırlanır.

Yüksek serum titrasyonları hastalık için kesin göstergedir. Hedef antijenlerin zayıf olması durumunda, teknik hata sonucunda ve hastalığın çok aktif olduğu dönemde antijenlerin dolaşımdaki tüm antikorları bağlaması nedeni (prozon) ile dolanan antikorlar saptanamayabilirler. Normal insanlarda düşük serum titrasyonlarının bulunabilmesi ve akrobalarında otoimmun hastalığı olanlarda pozitif sonuçların alınabilmesi gibi durumlar yanıltıcı olabilir. Bu nedenle sonuçların yorumlanması kişinin öyküsü, yaşı ve birlikte taşıdığı hastalıklar göz önüne alınarak yapılmalıdır. Ayrıca her çalışmada negatif ve pozitif kontroller de olmalıdır (64).

Değerlendirme; dolanan antikorların sınıfına, bağlanma yerine, boyanma paternine göre yapılır (56,63).

2.8.2. Pemfigusta immünfloresan testler

DİF yöntemi pemfigus düşünülen tüm hastalara uygulanmalıdır. Pemfigus tanısında altın standart olan DİF pemfigus için güvenilir ve sensitif bir yöntemdir. Özellikle oral pemfigus tanısında en sensitif yöntem olup yalancı pozitiflik görülmez, İİF'den daha önce pozitifleşir ve tanısal değeri İİF'e göre daha yüksektir.

Biopsi alınamayan hastalarda lezyona yakın alanlardan kıl çekilerek yapılan DİF ile dış kök kılıfında intersellüler aralık depolanmasının saptanması pemfigus tanısı koyduran noninvazif bir yöntemdir (65).

Tüm epidermis boyunca intersellüler aralıkta kesintisiz 'balık ağı' veya 'tavuk kümesi' görünümündeki elma yeşili floresan veren depolanma, pemfigus açısından patognomonik bulgudur (1,21).

Floresan paterni tüm pemfigus formlarında idantik olmakla birlikte bir kısım PV olgusunda suprabazal, bir kısım PF olgusunda ise üst epidermal depolanma daha yoğun olabilir. Depolanma bu iki bölgenin birisine sınırlı değilse tanı herhangi bir form belirtmeksizin pemfigustur.

İntersellüler alanda IgG depolanması tüm olgularda saptanır. Genellikle buna C3 depolanması da eşlik eder (IgA ve IgM daha az). İntersellüler alanda IgG'nin görülmediği durumlarda tek başına C3 depolanmasının görülmesi pemfigus tanısı için yeterli değildir (62). İntersellüler aralık depolanmasına ek olarak bazal membran zonunda linear IgG ve/veya C3 depolanması şeklinde bir DİF bulgusu iki pemfigus çeşidinin ortak özelliğidir (21,31). Subkorneal veya üst epidermiste ayrışma ile birlikteyse pemfigus eritematosus, suprabazal ayrışma ile birlikteyse paraneoplastik pemfigus akla gelmelidir. IgA Pemfigusunda DİF'de %50 olguda intersellüler IgA depolanması gözlenir.

İİF'de dolanan IgG antikorları %80-%90 olguda saptanabilir. Sensitivitesi doğrudan kullanılan substrata bağlı olup yalancı pozitiflik (yanıklar, toksik epidermal nekrozis, penisilin alerjisi, vs.) görülebilir. Antikor titrasyonları genellikle klinik aktivite ile korelasyon gösterebilirlerse de hastalığın şiddetini yansıtmaması bakımından güvenilir değildir (1).

Sıçan mesanesinin substrat olarak kullanıldığı İİF, PNP için duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksek bir tarama testidir (50).

Bazı çalışmalarda DIF yönteminin pemfigustaki diagnostik öneminin yanı sıra pemfigusun immunolojik aktivitesinin ve pemfigusta tedavi takibinin bir indikatörü olduğu belirtilmektedir (63).

2.9. AYIRICI TANI

Büller pek çok otoimmün, genetik ve metabolik hastalığın belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Hastanın öyküsü, lezyonların görünüm ve dağılım özellikleri ile ayrışmanın anatomik lokalizasyonu ayırıcı tanıda kolaylık sağlar. Ayrışmanın subepidermal alanda olduğu bullöz pemfigoid, sikatrisyel pemfigoid, pemfigoid gestasyones, lineer IgA bullöz dermatozu, epidermolizis bullöza, porfiry kutanea tarda ve eritema multiforme gibi hastalıklar biopsi ile kolayca dışlanabilir .

Ağız içi lezyonları akut herpetik stomatit, rekürren aftöz stomatit, Stevens-Johnson sendromu, ülser liken planus, sistemik lupus eritematozus, sikatrisyel pemfigoid, nekrotizan jinjivostomatit ile karıştırılabilir. Bu dönemde Tzanck testi yardımcı olursa da kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekir.

Pemfigus foliaceusun deri lezyonları bullöz impetigo, subkorneal püstüler dermatoz, diskoid lupus eritematozus, seboreik dermatit ve lineer IgA dermatozundan ayırt edilmelidir. Paraneoplastik pemfigusun başlıca ayırıcı tanısı eritema multiforme ile yapılmalıdır. Akut eritema multiforme kısa süren bir hastalıktır ve yaklaşık 3 haftada iyileşir. Klinik ve histopatolojik olarak kolayca ayırt edilebilir. PE’da seboreik dermatit ve lupus eritematozus ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Pemfigoid genellikle yaşlılarda görülür. Mukozaları tutmaz ve buller subepidermal yerleşimlidir (3).

2.10. TEDAVİ

Pemfigus tedavisindeki temel amaç doku hasarı yaratan antikorların sentezinin azaltılmasıdır (3).

1- Kortikosteroid Tedavisi: Pemfigus tedavisinde temel ilaçlardır.

Topikal kortikosteroid kullanımı: Hafif pemfigus olgularında güçlü topikal kortikosteroidler yararlı olabilir. Pemfigus foliaceus ve pemfigus eritematozusta sistemik kortikosteroidlerin yan etkilerinden korunmak amacıyla %0.005 klobetazol propiyanat gibi potent kortikosteroidler kullanılabilir (66). Sistemik otoimmün bir hastalık olan pemfigusta dolaşan antikorlar deriye bağlandığı sürece lezyon oluşumu

devam edeceğinden topikal kortikosteroidlerin tek başlarına kullanımı hastalık kontrolü açısından yetersiz kalır.

Intralezyonel kortikosteroid: Az sayıda lezyonu olan hastalarda ya da inatçı lezyonlarda sistemik steroid tedavisinin dozunu düşük tutmak amacıyla uygulanabilir (66).

Sistemik steroid tedavisi: Sistemik kortikosteroid tedavisi için birçok tedavi protokolü bulunmaktadır. Bazı otörler ilk basamakta prednisolonu tek başına kullanmakta, yanıt alınamazsa bir immünoşüpresif eklemektedir (31). Dolayısıyla özellikle progresif görüntü çizen hastalarda, zaman kazanma açısından steroidle birlikte immünoşüpresif adjuvan başlamak uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bu yüzden 1 mg /kg /gün dozunda prednizolon ve immünoşüpresif (genellikle azatiyoprin veya mikofenolat tercih edilir) kombine edilir (67). Steroid dozu remisyon elde edilene kadar tedrici olarak artırılır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde öncelikli rehber klinik düzelmenin durumudur. Yeni lezyon çıkışının durması, mevcut lezyonların epitelize olması (iyileşme) ve Nikolsky belirtisinin negatifleşmesi tedaviye iyi yanıtın ve klinik remisyonun göstergeleridir. Remisyon elde edildikten sonra ilaç dozu 2-3 haftada bir azaltılır. Remisyonunda iken haftada 1-3 adet yeni lezyon çıkışı şeklinde nüks gözlenirse doz yeni lezyon çıkışı durana kadar sabit tutulur ve yeni lezyonlara IL steroid uygulanır. Çok sayıda (haftada 3 adetten fazla) bül çıkışı söz konusu ise steroid dozu %50 oranında arttırılıp kontrol fazında olduğu gibi devam edilir (31).

Pulse intravenöz kortikosteroidler: Bir ilacın yüksek dozda aralıksız olarak verilmesi anlamı gelen pulse tedavinin amacı daha hızlı ve etkili hastalık kontrolüdür. Genellikle metilprednizolon 1gr/gün 5 gün üst üste verilir. Ciddi ve dirençli pemfiguslu hastalarda remisyon sağlanmasında kullanılabilir (66).

2-Adjuvan Tedavi: Adjuvan tedavideki amaç kortikosteroid dozunu azaltarak olası kortikosteroidlerin yan etkilerinden korunmak, mortalite oranını düşürmek ve remisyon oranını arttırmaktır (68).

A-İmmünoşüpresif ajanlar:

Azatiyopurin: Bir purin antagonisti olan azatiyopurin genellikle 2,5-3 mg /kg dozunda kullanılır. Tedavi öncesi ideal olan hastanın tiyopurin metiltransferaz (TPMT) aktivitesinin belirlenmesidir. TPMT seviyesi düşük olan olgularda 0.5mg/kg

gibi düşük dozda kullanılmalıdır. Etkisi 3-5 haftada başlar. En sık görülen yan etkileri lökopeni, pansitopeni, hepatotoksisite, bulantı ve ilaç ateşidir (3). 2.5 mg/kg dozunda immunsupresyon yapmamakta, sadece antikor aracılı doku hasarını önlemektedir (68).

Siklofosfamid: İlaç 2,5-3 mg/kg /gün dozunda oral olarak sabahları 2-3 litre sıvıyla verilmelidir (3). Erken dönemde hemorajik sistit ve miyelosüpresyon, geç dönemde ise lenfoma, lösemi ve mesane kanseri riskini arttırmaktadır. Ayrıca sterilite geliştirme riski yüksektir (69). Toksik etkilerini azaltmak için aylık pulse tedaviler de önerilmektedir. Genellikle ayda bir deksametazon (100mg) veya metilprednizolon(500-1000 mg -3 gün) ve siklofosfamid (500mg) uygulanmakla beraber dozlar ve süre değişiklik gösterebilmektedir (66).

Siklosporin: Özellikle hematolojik hastalığı olan azathiopurine veya diğer adjuvan tedavileri alamayan hastalarda 5 mg/kg/gün dozunda siklosporin steroidlerle kombine edilerek uygulanabilir (66).

Metotreksat: Metotreksat steroid alanlarda sepsis riskini ciddi olarak arttırmaktadır (31). Yapılan çalışmalarda metotreksat kullanımının mortalitesi ve morbiditesi yüksek oranlarda bildirilmiştir. Bu yüzden pemfigus tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (66).

Mikofenolat mofetil: Purin sentezini inhibe ederek T ve B lenfosit fonksiyonlarını baskılar. Prednizolon ile birlikte günlük 25-35mg/kg/gün dozunda ikiye bölünmüş dozlarda kullanılabilir. Hafif nötropeni, gastrointestinal semptomlar, kemik ağrısı ve halsizlik gibi yan etkiler gözlenebilmektedir (3). Remisyon için en az 8 hafta gereklidir.

B-Antiinflamatuvar ajanlarla adjuvan tedavi:

Altın: Steroidlerle kombine olarak 50 mg/hafta dozunda oral veya intra müsküler olarak kullanılabilir. Oral formlarında alerjik reaksiyonlar, parenteral formlarında renal, karaciğer ve kemik iliği toksisitesi görülebilir (66). Monoterapi ile başarı sağlanan birkaç vaka bildirilmesine rağmen kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır (66).

Dapson: Steroidlerle beraber veya idame tedavisinde kullanılabilir. IgA pemfigusunda öne çıkan tedavi seçeneğidir. Dapson kullanımına ilişkin az sayıda çalışma mevcuttur. Etkili doz 200-300 mg/gündür (68).

Antimalaryal ilaçlar: Pemfigusun yüzeysel formlarında adjuvan tedavide etkili olduğu bildirilmiştir.

Tetrasiklin ve nikotinamid: Tetrasiklinin immunmodulator etkisinden yararlanılmaktadır. 1.5 gr/gün nikotinamid ve 2 gr/gün tetrasiklin kombinasyonu hafif vakalarda kullanılabilir (68).

C-İmmünmodulator Yöntemler:

Plazmaferez: Plazmaferez otoantikör içeren plazmanın izotonik albumin solüsyonuna karşı değiştirilmesidir. Antikör titresindeki rebound artışı önlemek için steroid veya siklofosfamid ile immunsupresyon gereklidir. En ciddi komplikasyon sepsistir. Şiddetli olgularda kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılabilir (68).

Intravenöz İmmunglobulin: Otoantikör üretimini baskılamak için kullanılan intravenöz gamma globulindir. Toplam 1.2-2 gr/kg, 3-5 güne bölünmüş dozlarda her 2-4 haftada bir infüzyon, 1-34 siklus şeklinde kullanılabilir. Klinik iyileşme hızlı olmakla beraber tedaviye devam edilmezse etki geçicidir. Konvansiyonel tedavilere cevapsız olgularda adjuvan tedavi olarak faydalı olabilir (68).

Ekstrakorporeal fotoferez: Fotoferez, lökositlerin vücut dışında psoralen varlığında UVA ışınları ile irradyasyonu işlemidir. Uygulamadan 2 saat önce ışığa duyarlandırıcı bir ajan olan 8 metoksipsoralen 0.6 mg/gün oral olarak verilir. 2-4 haftada bir, 2 gün olmak üzere minimum 2 siklus uygulanır. Konvansiyonel tedavilerin başarısız olduğu olgularda kullanılabilir (68).

Biyolojik ajanlar: Anti-CD20 antikoru (rituksimab) dolaşan B hücrelerinin miktarını azaltır ve B hücrelerinin antikör üreten plazma hücrelerine gelişimini önler. Haftalık 375 mg/m² dozunda 4 hafta süreyle kullanılmıştır (70). Bulantı kusma, faysal ödem, öksürük, fatal Pneumocystis carinii pnömonisi, bakteriyel enfeksiyonlar görülebilen yan etkileridir (71).

2.11. PROGNOZ

Pemfigus halen belirli bir morbidite ve mortaliteye sahip olan bir hastalık olmakla beraber, glukokortikoidlerin bu hastalarda sistemik olarak kullanılmaya başlanması prognozu oldukça düzeltmiştir. Kortikosteroidlerin keşfinden önce pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus %60 oranında ölümlerle seyrederdi. Mortalitenin azalmasına karşın özellikle tedavi kullanılan steroidlere bağlı çok sayıda morbidite ortaya çıkmaktadır. Özellikle hastalığın aktif fazlarında verilen

immunsupresif tedavi sonucu gelişen infeksiyonlar en önemli ölüm sebebidir (66). PV, nadir görülen bir hastalık olduğu için randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği nedeniyle tedavisi konusunda bir uzlaşmaya varılamamıştır.

Kortikosteroid ve immunsüpresif ilaçların kullanılmasıyla birlikte 4 ile 10 yıl arasında takip edilen pemfigus vulgaris hastalarının mortalitesi %10'unun altına, pemfigus foliaceusta ise daha düşük rakamlara inmiştir. Pemfigus vulgariste hastalık çok lokalize kalsa da daha sonra jeneralize olabileceğinden tedavinin hemen verilmesi, tedavisiz kaldığında kötü prognozla seyreden bu hastalıkta önemlidir. Tedavinin gecikmesiyle hastalığın kontrolü zorlaşmakta, jeneralize olma riski ve mortalite oranı artmaktadır (55).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Büllü Hastalıklar Polikliniği'ne 01.06.2009 – 01.04.2012 tarihleri arasında başvuran klinik, histopatolojik ve immünfloresan bulgular ile pemfigus vulgaris tanısı konulan toplam 36 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Pemfigus vulgaris tanısı alan iki hastadan biri virjin olduğu, diğeri ise jinekolojik muayeneyi reddettiği için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 34 hastanın 18'i tedavi almamış yeni tanılı hasta iken 16'sı tam remisyonda veya tedavi altında iken aktivasyon gösteren pemfiguslu hastalardı. Çalışmaya alınan hastalar demografik özellikler, aile ve ilaç anamnezi ve hastalık süresi açısından sorgulandı.

Hastalar klinik tutulumuna göre sadece mukoza tutulumu olanlar mukozal pemfigus vulgaris (MPV) ve mukoza ile birlikte deri tutulumu olanlar mukokutane pemfigus vulgaris (MKPV) olarak iki gruba ayrıldı. Oral lezyonları ön planda olan ve deride her biri 5cm'den küçük, 5 veya 6 tane dağınık ya da izole erozyon veya bülle sınırlı tutulum gösteren hastalar MPV olarak kabul edildi. Oral tutulumun yanı sıra deride yaygın şekilde 5cm'den büyük, 6'dan fazla erozyon ya da bül formasyonu gösteren olgular MKPV olarak değerlendirildi (18).

Hastalığın şiddeti değerlendirilirken vücut saçlı deri, yüz/boyun, gövde üst yarısı, gövde alt yarısı, kollar, bacaklar, oral mukoza ve mons pubis şeklinde 8 yüzey alanına bölündü ve hastalık tutulan bölge sayısına göre hafif, orta ve şiddetli olarak skorlandı.

≤ 3 = HAFİF

4-6 = ORTA

≥ 7 = ŞİDDETLİ

Tüm hastalar kliniğimize ilk başvuruları sırasında yanma, cinsel ilişki sırasında ağrı, kötü koku, akıntı ve çamaşırdaki lekelenme gibi genital semptomlar açısından sorgulandı. Semptomlarının olup olmamasına bakılmaksızın genital mukoza tutulumunu açısından değerlendirmek üzere aynı Kadın Hastalıkları ve Doğum hekimi tarafından tüm hastalara jinekolojik muayene yapıldı. Mons pubis, labia major, labia minor ve klitoris, jinekolojik muayene masasında, litotomi pozisyonunda vezikül, bül, erozyon ve krutlanma gibi pemfigus vulgariste ortaya çıkabilecek bulgular açısından değerlendirildi. Muayene edilen hastaların, vajina ve serviksi spekulum yardımıyla değerlendirildikten sonra özel bir fırça yardımıyla serviko-vajinal smear örneği alındı. Alınan materyal bir lama yayıldıktan sonra saç spreyi sıkılarak sabitlendi ve Papanicolaou ile boyandıktan sonra aynı patolog tarafından 2001 Bethesda sınıflamasına göre akantololitik hücre varlığı açısından değerlendirildi.

Hastalar ayrıca oral ve genital mukoza dışında nazal, farenks, larenks, kulak mukoza tulumu açısından değerlendirilmek üzere aynı KBB uzmanı tarafından muayene edildi. Her hastaya Karl Storz marka endoskop ve 0, 30 ve 70 derece teleskoplar ile endoskopik muayene uygulandı.

İlk başvuru sırasında hastalardan tüm titrasyonlarda çalışılmak üzere kan alınarak indirekt immunfloresan inceleme yapıldı. Mevcut bulgular $< 1/100$ ve $\geq 1/100$ titrasyonlarda pozitiflik olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı. Hastalık şiddeti, genital mukoza ve tutulan toplam mukoza sayısı ile ilişkisi araştırıldı.

Bir yıldır sistemik tedavi almayan lezyonsuz hastalar tam remisyonda kabul edildi (72). Tedavi altındaki 8 hastanın 2'si tek başına günde 10 mg ve 40 mg prednizolon, 2'si 50 mg azotipurin ile birlikte 5 mg ve 20 mg prednizolon, 2'si 100 mg azotipurin ile birlikte günde 20 mg prednizolon ve ayda 75 mg prednizolon, 1'i 150 mg azotipurin ile birlikte günde 40 mg prednizon ve 1'i günde 20 mg prednizolon ile birlikte haftada 5 mg metotreksat kullanmaktaydı. Tam remisyonda iken aktivasyon gösteren toplam 8 hasta vardı. Bu hastalarda oral mukoza ve deride yeni büllerin ve erode lezyonların görülmesi aktivasyon olarak kabul edildi.

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0" (SPSS17inc) programı

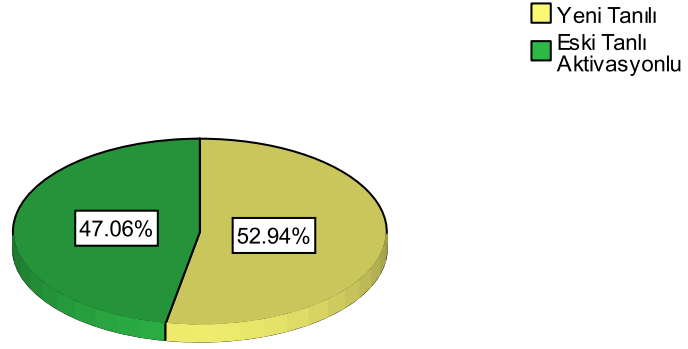
kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (Ortalama, Standart sapma, Frekans, %) yararlanıldı. Niceliksel verilerin ortalama karşılaştırılmasında normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnow testi ile karar verildi. Verilerimiz normal dağılım göstermediği için 2 grup karşılaştırılması Nanparametrik Mann Whitney U Test ile yapıldı. Nitel veriler için gruplar arası farklılık için ki-kare testi ve Fisher's test kullanıldı. Nicel Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

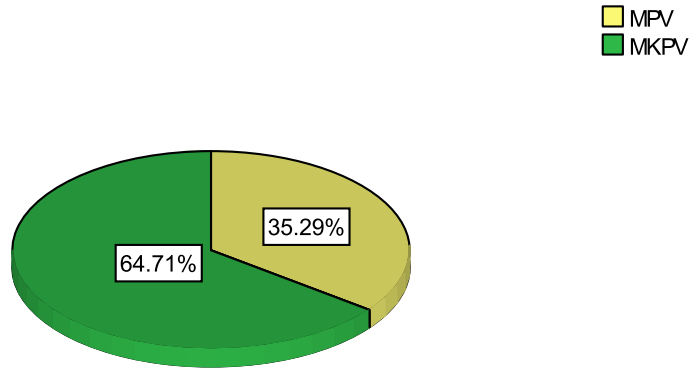
Çalışmaya yaşları 33 ile 82 arasında değişen (ortalama yaş 53.61 ± 14.12) , PV'li 34 kadın hasta alındı. Hastalık süresi 1 ay ile 288 ay arasında değişmekte olup, ortalama 45.45 ± 71.40 ay olarak bulundu. Hastaların 18'i (%52.9) yeni tanılı PV iken, 16'si (%47.1) eski tanılı aktivasyonlu hastaydı. Klinik tutulumuna göre 12'si (%35.3) MPV, 22'sinin (%64.7) MKPV olarak değerlendirildi. Hastalık şiddetinin dağılımına bakıldığında, hastalığın 14 (%41,2) hastada hafif, 12 (%35.3) hastada orta ve 8(%23.5) hastada şiddetli olduğu görüldü (Tablo 2, Şekil 1- 3).

Tablo 2: Pemfigus vulgaris hastalarının dağılımı

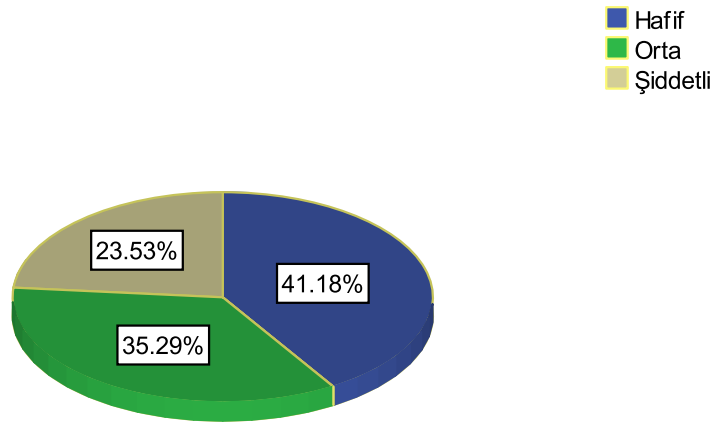
		n	%
PV Tanısı	Yeni tanı	18	52.9
	Eski tanı aktivasyonu	16	47.1
PV Klinik Tutulum	MPV	12	35.3
	MKPV	22	64.7
PV Şiddeti	Hafif	14	41.2
	Orta	12	35.3
	Şiddetli	8	23.5



Şekil 1: Yeni tanı ve eski tanı aktivasyonlu PV hastalarının dağılımı



Şekil 2: Klinik tutulumuna göre PV'li hasta dağılımı



Şekil 3: PV hastalık şiddet dağılımı

34 hastadan sadece birinde (%2.9) aile hikayesinde PV saptandı. 6 (% 17.6) hastada, hastalık öncesi ilaç kullanım öyküsü mevcuttu (Tablo 3).

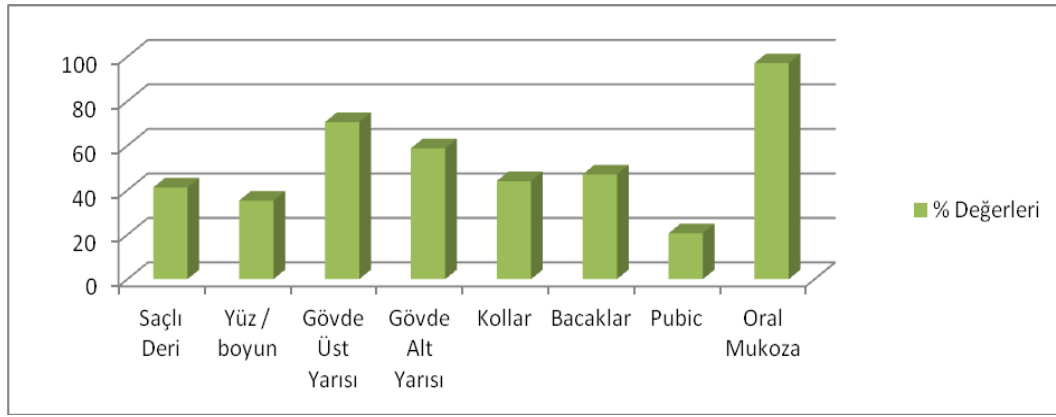
Tablo 3: PV’li hastalarda aile ve ilaç hikayesi

		n	%
Aile Hikayesi	Yok	33	97.1
	Var	1	2.9
İlaç Hikayesi	Yok	28	82.4
	Var	6	17.6

Hastaların 14’ünün (%41.2) saçlı derisinde, 12’sinin (%35.3) yüz/boyun bölgesinde, 24’ünün (%70.6) gövde üst yarısında, 20’sinin (%58.8) gövde alt yarısında, 15’inin (%44.1) kollarında ve 16’sinin (%47.1) bacaklarında ve 7’sinin (%20.6) mons pubisinde deri lezyonu görüldü. Hastaların 33’sinde (%97.1) oral mukoza lezyonu saptandı (Tablo 4, Şekil 4).

Tablo 4: PV’li hastalarda tutulum saptanan bölgelerinin dağılımı

Deri Lezyonu	n	%
Saçlı Deri	14	41.2
Yüz / boyun	12	35.3
Gövde Üst Yarısı	24	70.6
Gövde Alt Yarısı	20	58.8
Kollar	15	44.1
Bacaklar	16	47.1
Pubic	7	20.6
Oral Mukoza	33	97.1



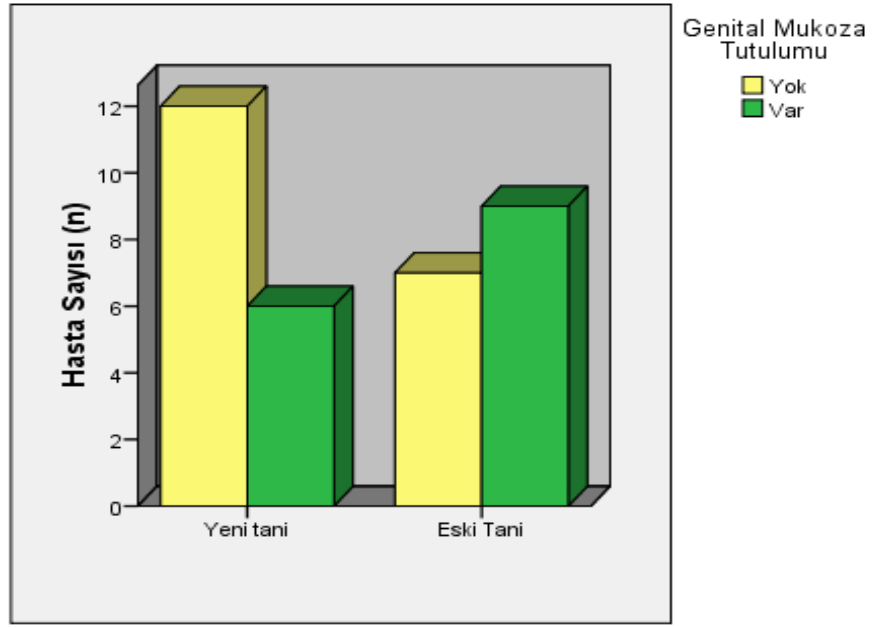
Şekil 4: PV'li hastalarda tutulum saptanan bölgelerinin dağılımı

- Genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 6'sı (%40) eski tanıli aktivasyonlu hasta iken 9'u (%60) yeni tanıli PV hastasıydı. Hastalık şiddetinin dağılımına bakıldığında genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 3'ünün (% 20) hafif, 6'sının (%40) orta, 6'sının (%40) şiddetli klinik tutulumu olduğu görüldü. Hastaların 13'ünü (% 86.7) MKPV iken, 2'si (%13.3) MPV idi (Tablo 5, Şekil 5,6,7). Bulgularımız genital mukoza tutulumun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu gösterdi ($p<0.05$). PV tanısı yeni konan hastalar ile eski tanıli aktivasyon gösteren hastalar arasında genital mukoza tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

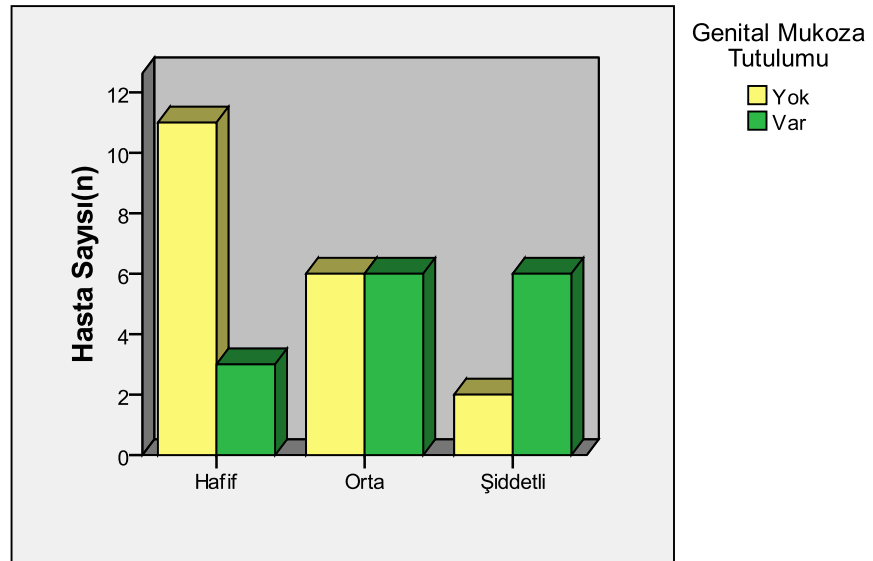
Tablo 5: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının dağılımı

		Genital Mukoza Tutulumu		
		Var	Yok	P değeri
PV	Eski tanı	6 (%40)	12 (%63.2)	0.159*
	Yeni tanı	9 (%60)	7 (%36.8)	
Şiddet	Hafif	3 (%20)	11 (%57.9)	0.045*
	Orta	6 (%20)	6 (31.6)	
	Şiddetli	6 (%40)	2 (%10.5)	
Klinik Tutulum	MPV	2 (%13.3)	10 (%52.6)	0.020*
	MKPV	13 (%86.7)	9 (47.4)	

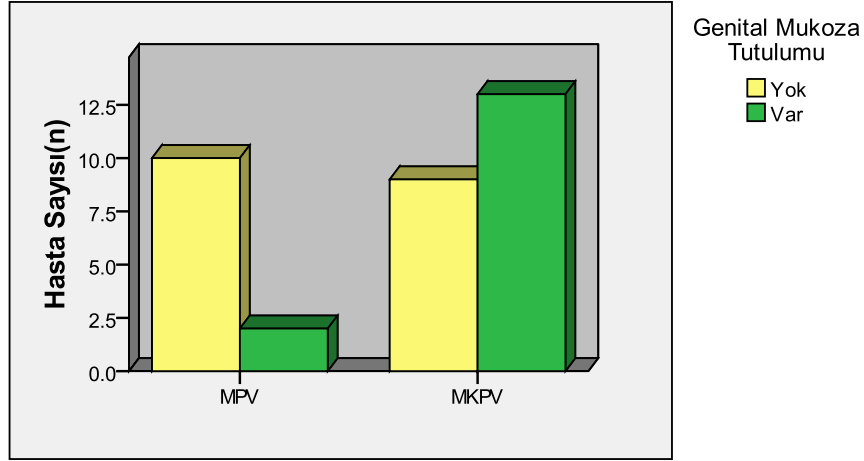
* Ki-Kare Test



Şekil 5: Genital mukoza tutulumu olan yeni tanı ve eski tanı aktivasyonlu PV hastalarının dağılımı



Şekil 6: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının hastalık şiddet dağılımı



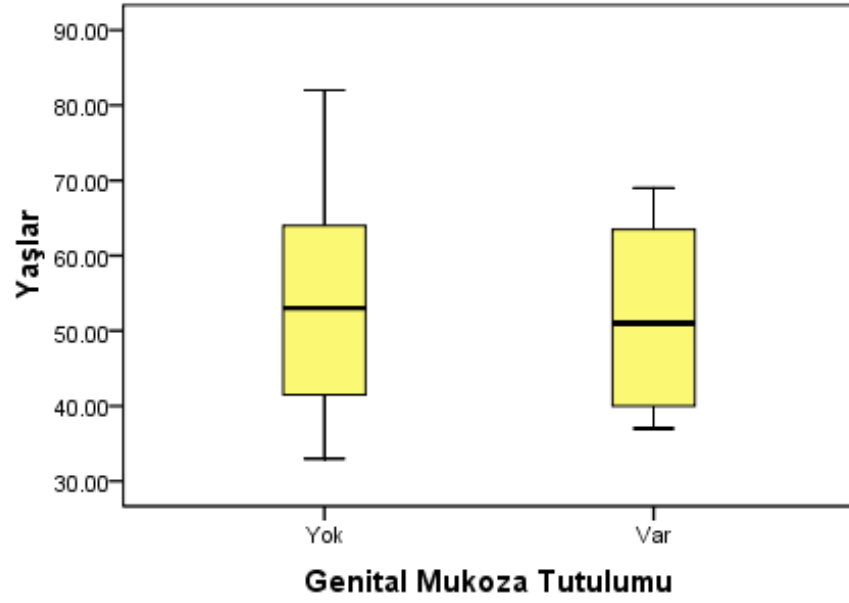
Şekil 7: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının klinik tutuluma göre dağılımı

Genital mukoza tutulumu olan hastaların yaşları 37 ile 69 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 52.06 ± 11.99 idi. Hastalık süreleri 2 ay ile 228 ay arasında olup; ortalama hastalık süresi 47.86 ± 72.50 ay olarak bulundu (Tablo 6, Şekil 8,9). Genital mukoza tutulumu ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

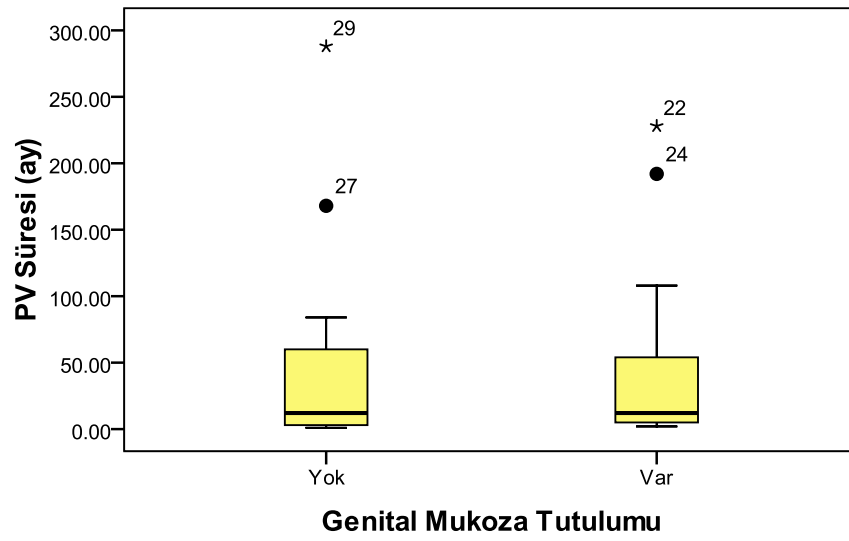
Tablo 6: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının yaş ve hastalık süresine göre dağılımı

	Genital Mukoza Tutulumu		
	Var	Yok	p
PV Süresi(ay)	47.86 ± 72.50	43.55 ± 72.46	0.864**
Yaş	52.06 ± 11.99	54.84 ± 15.81	0.577**

**Mann Whitney U Test



Şekil 8: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının yaş dağılımı



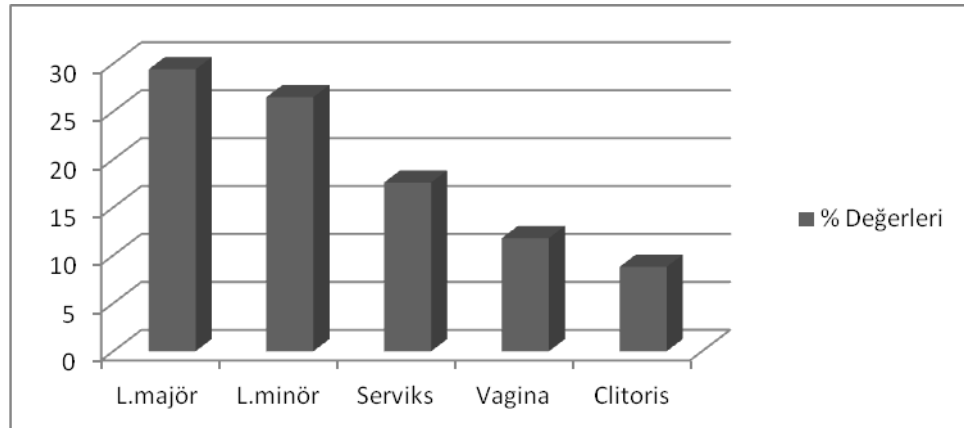
Şekil 9: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının hastalık süresine göre dağılımı

PV'li 34 hastanın 3'ünde (%8.8) klitoris, 10'unda (% 29.4) L.majör, 9'unda (%26.5) L.minör, 4'ünde (%11.8) vajina ve 6'sında (% 17.6) serviks tutulumu saptandı (Tablo 7, Şekil 10).

Tablo 7: PV hastalarının genital mukoza tutulumunun anatomik yerleşime göre dağılımı

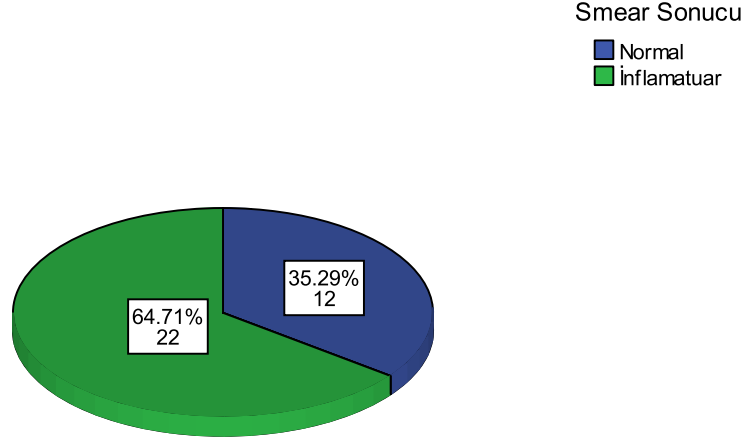
		n	%
Klitoris	Yok	31	91.2
	Var	3	8.8
L.majör	Yok	24	70.6
	Var	10	29.4
L.minör	Yok	25	73.5
	Var	9	26.5
Vajina	Yok	30	88.2
	Var	4	11.8
Serviks	Yok	28	82.4
	Var	6	17.6

L.majör (%29.4) en sık tutulan genital mukozal bölge olarak değerlendirildi. L. Majör tutulumunu sıklık sırasına göre L.minör (%26.5), serviks (% 17.6), vajina (%11.8) ve klitoris (%8.8) takip etmekteydi (Şekil 10).

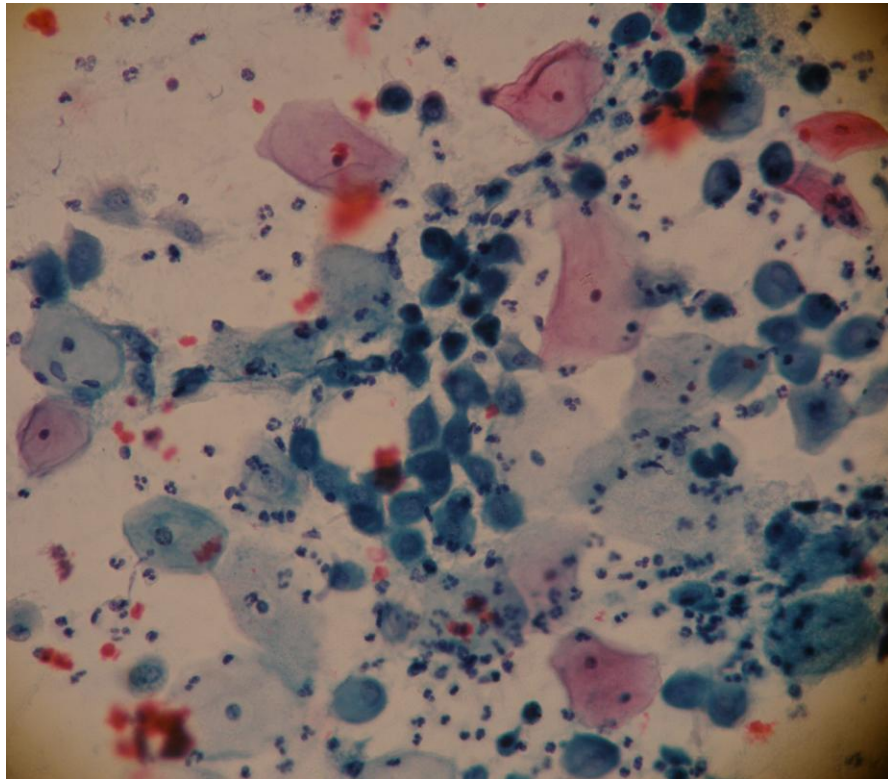


Şekil 10: PV hastalarının genital mukoza tutulumunun anatomik yerleşimine göre dağılımı

2001 Bethesda sınıflamasına göre smear materyalleri normal, inflamatuvar veya displastik olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. 22'si (% 64.71) inflamatuvar karakterde iken, 12'si (%35.29) normal olarak rapor edildi. Displastik özellikler gösteren smear materyali saptanmadı (Şekil 11).



Şekil 11: 2001 Bethesda sınıflamasına göre smear sonuçları



**Şekil 12: Papanicolau ile boyanan servikal yaymada
akantolitik hürelerin görünümü**

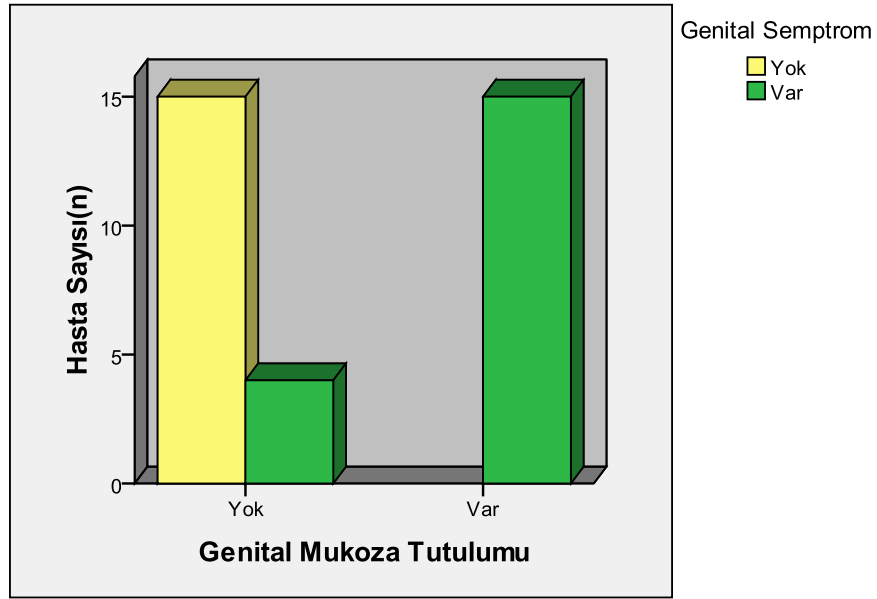
Papanicolau ile boyanan servikal yaymada, polimorf nüveli lökositlerden oluşan zeminde intermediyer ve süperfisiyal karakterde skuamöz hücrelerin yanı sıra nükleositoplazmik oranı artmış, hiperkrom nüveli, dar sitoplazmalı oval-yuvarlak akantolitik hücreler görüldü (Şekil 12).

- Hastaların 19’unda (%55.88) genital mukoza tutulumu ile ilişkili semptom bildirildi. Genital semptomu olan 19 hastanın 15’inde (%78.9) genital mukoza tutulumu saptandı. Genital semptomu olan 19 hastanın 10’ununda (%52.6) smearda akantolitik hücreye rastlandı. Genital semptomu olmayan 15 hastanın 13’ünde (%86.7) smearda akantolitik hücreye rastlanmadı. Genital semptomu olmayan hastalardan sadece 2’sinde (%13.3) akantolitik hücre saptandı (Tablo 8, Şekil 13,14). Genital semptomların varlığı ile genital mukoza tutulumu ve smearda akantolitik hücre pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$).

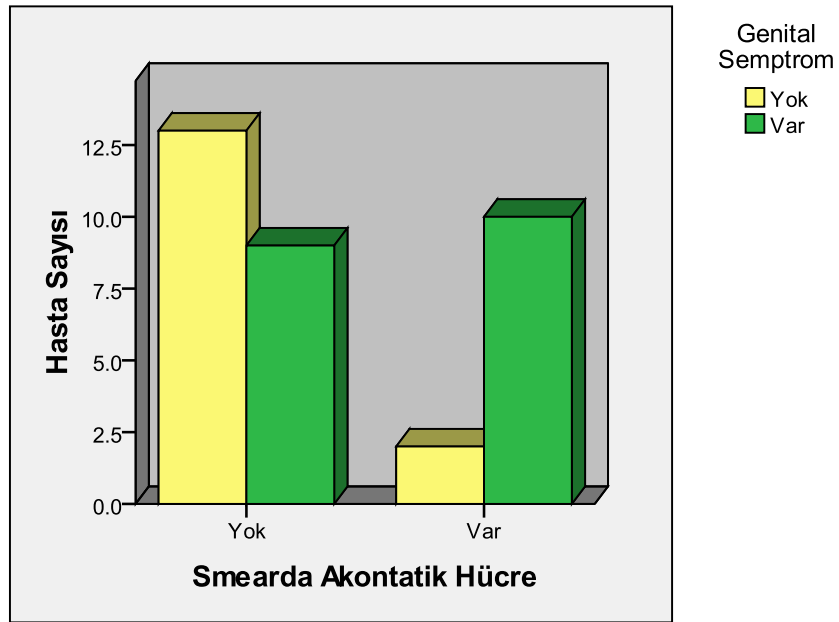
Tablo 8: Genital semptomu olan PV hastalarının genital mukoza tutulumu ve smearda akantolitik hücre varlığı açısından değerlendirilmesi

		Genital Semptom		
		Var	Yok	P değeri
Genital Mukoza	Yok	4 (%21.1)	15 (%100)	0.001*
	Var	15 (%78.9)	0 (%0)	
Smearda Akontatik Hücre	Yok	9 (%47.4)	13 (%86.7)	0.020*
	Var	10 (%52.6)	2 (%13.3)	

* Fisher’s Test



Şekil 13: Genital semptomu olan PV hastaların genital mukoza tutulumunun değerlendirilmesi



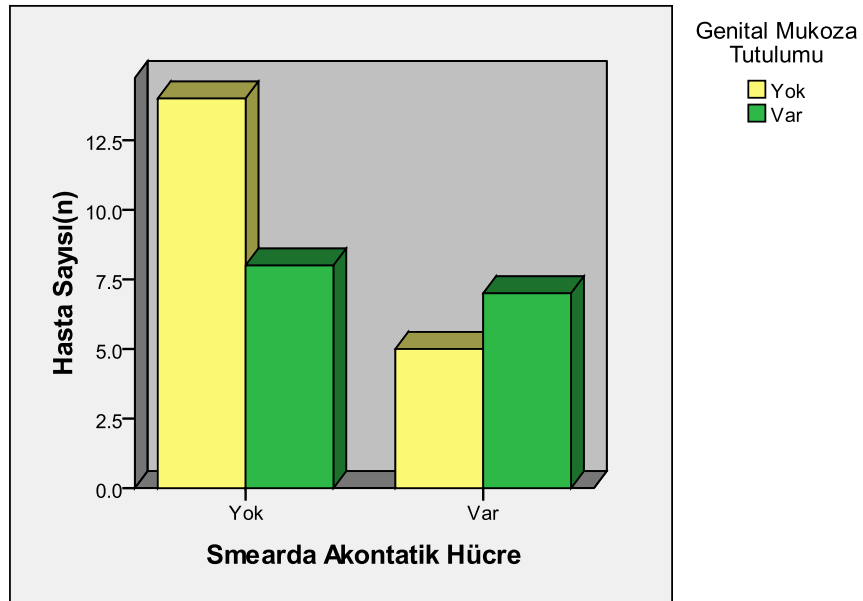
Şekil 14: Genital semptomu olan PV hastaların smearda akantolitik hücre varlığının değerlendirilmesi

Genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 7'sinde (%46.7) akantolitik hücre saptandı. Genital mukoza tutulumu olmayan 19 hastanın 14'ünde (%73.7) akantolitik hücreye rastlanmazken, 5 hastada (%26.3) akantolitik hücre görüldü (Tablo 9, Şekil 15). Genital mukoza tutulumu ile smear incelemede akantolitik hücre varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 9: Genital mukoza tutulumu saptanan PV hastalarının smearda akantolitik hücre varlığının değerlendirilmesi

		Genital mukoza Tutulumu		
		Var	Yok	P değeri
Smearda Akantolitik Hücre	Yok	8 (%53.3)	14 (%73.7)	0.192*
	Var	7 (%46.7)	5 (%26.3)	

*Fisher's Test



Şekil 15: Genital mukoza tutulumu saptanan PV hastalarının smearda akantolitik hücre varlığının değerlendirilmesi

Vajina ve/veya serviks tutulumu olan 9 hastanın 5'inde (%55.6) smearda akantolitik hücre pozitif iken, 4'ünde (%44.4) negatifti. Smear incelemede pozitiflik saptanan 12 hastanın 5'inde (%41.7) vajina ve/veya serviks tutulumu saptandı.

Smearda akantolitik hücre saptanmayan 22 hastanın 4'ünde (%18.2) vajina ve/veya serviks tutulumu görüldü. Vajina ve/veya serviks tutulumu ile smearda akantolitik hücre görülmesi, arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Vajina ve/veya serviks tutulumu olanlarda smearda akantolitik hücre varlığının değerlendirilmesi

		Smearda Akontatik Hücre		
		Var	Yok	P değeri
Vagina+serviks	Yok	7 (%28)	18 (%72)	0.141*
	Var	5 (%55.6)	4 (%44.4)	

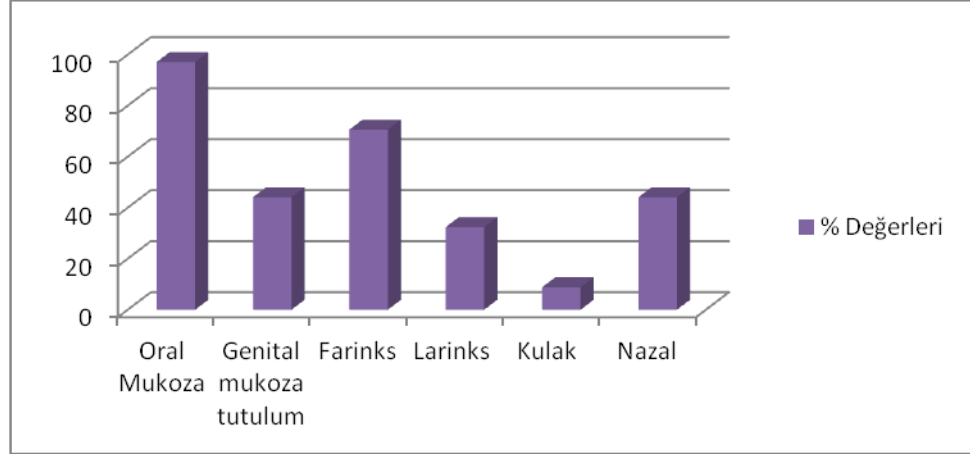
*Ki-Kare Test

PV tanısı konmuş 34 hastanın 33'ünde (%97.1) oral mukoza tutulumu, 15'inde (%44.1) genital mukoza tutulumu saptandı. KBB hekimi tarafından değerlendirilen ve endoskopik muayeneleri yapılan hastaların 21'inde (%61.8) farinkste, 9'unda (%26.5) larinkste, 2'sinde (%5.9) kulakta ve 12'sinde (%35.3) nazal mukozada tutulum görüldü (Tablo 11, Şekil 16) .

Oral mukoza tutulumunu sıklık sırasına göre farinks (%61.8), genital mukoza (% 44.1), nasal mukoza (%35.3), larinks (%26.5) ve kulak tutulumu (%5.9) takip etmekteydi.

Tablo 11: PV hastalarında mukoza tutulumunun dağılımı

	n	%
Oral Mukoza	33	97.1
Genital mukoza tutulum	15	44.1
Farinks	21	61.8
Larinks	9	26.5
Kulak	2	5.9
Nazal	12	35.3



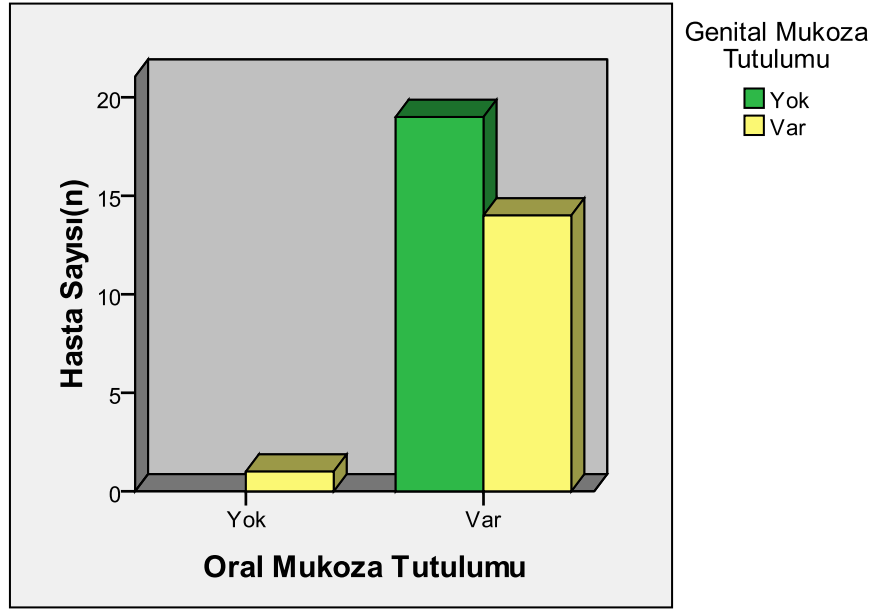
Şekil 16: PV hastalarında mukoza tutulumunun dağılımı

Genital mukoza tutulumu ile oral mukoza, farinks, larinks ve kulak tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 10'unda (%66.7) nazal mukozada da tutulum görüldü. Genital mukoza tutulumu ile nazal mukoza tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$) (Tablo 12, Şekil 17-21).

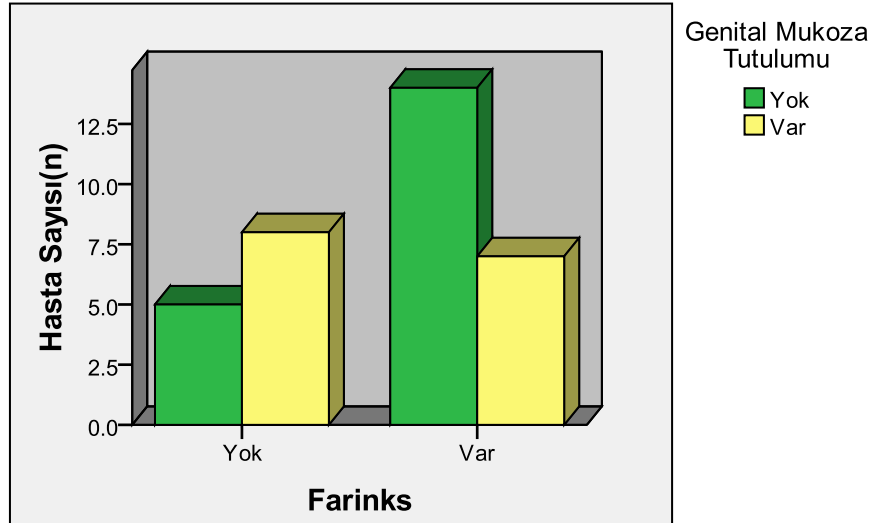
Tablo 12: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının diğer mukozal bölge tutulumları açısından değerlendirilmesi

		Genital Mukoza Tutulumu		
		Var	Yok	P değeri
Oral Mukoza	Yok	1 (%6.7)	0 (%0)	0.441*
	Var	14 (%93.3)	19 (%100)	
Farinks	Yok	8 (%53.3)	5 (%26.3)	0.160*
	Var	7 (%46.7)	14 (%73.7)	
Larinks	Yok	10 (%66.7)	15 (%78.9)	0.338*
	Var	5 (%33.3)	4 (%21.1)	
Kulak	Yok	13 (%86.7)	19 (%100)	0.187*
	Var	2 (%13.3)	0 (%0)	
Nazal	Yok	5 (%33.3)	17 (%89.5)	0.022*
	Var	10 (%66.7)	2 (%10.5)	

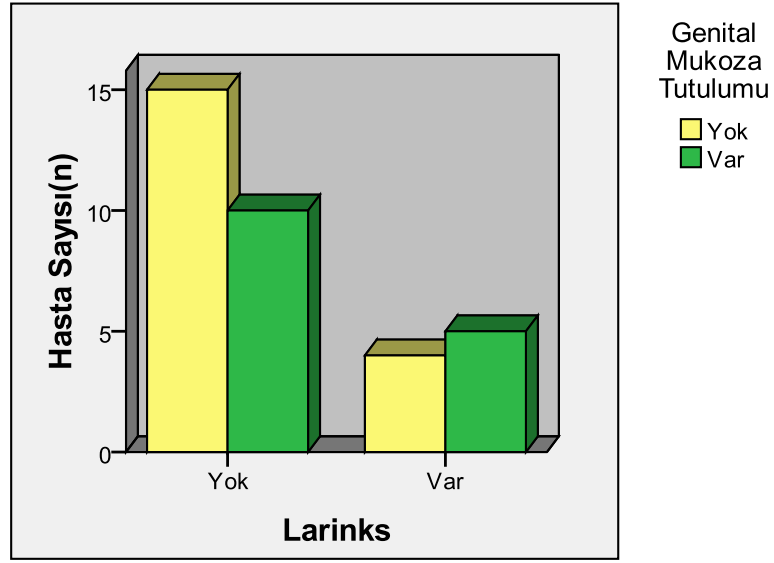
*Fisher's Test



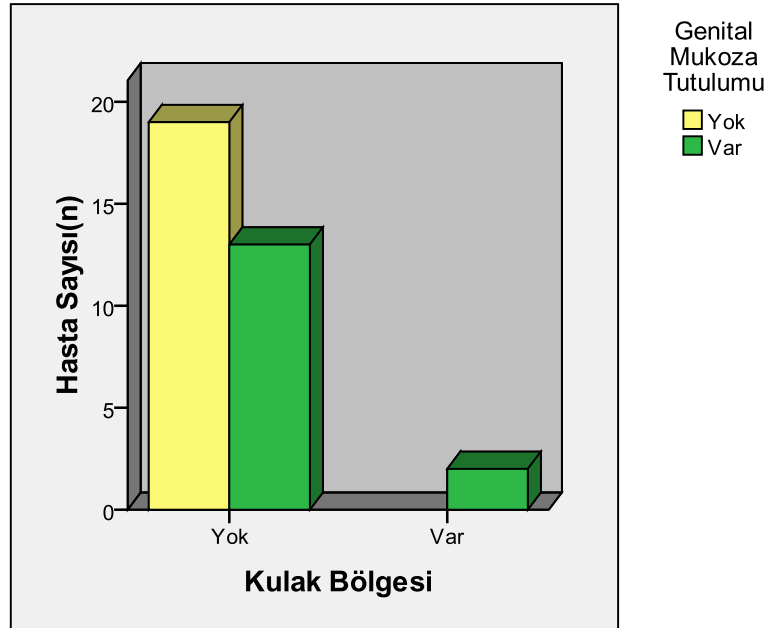
Şekil 17: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarının oral mukoza tutulumlarının değerlendirilmesi



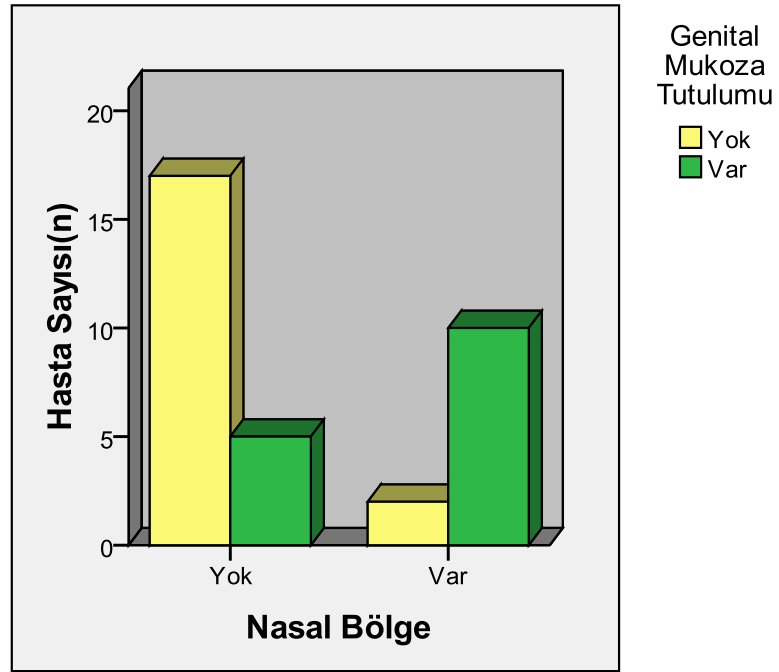
Şekil 18: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarında farinks tutulumunun değerlendirilmesi



Şekil 19: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarda larinks tutulumunun değerlendirilmesi



Şekil 20: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarında kulak tutulumunun değerlendirilmesi



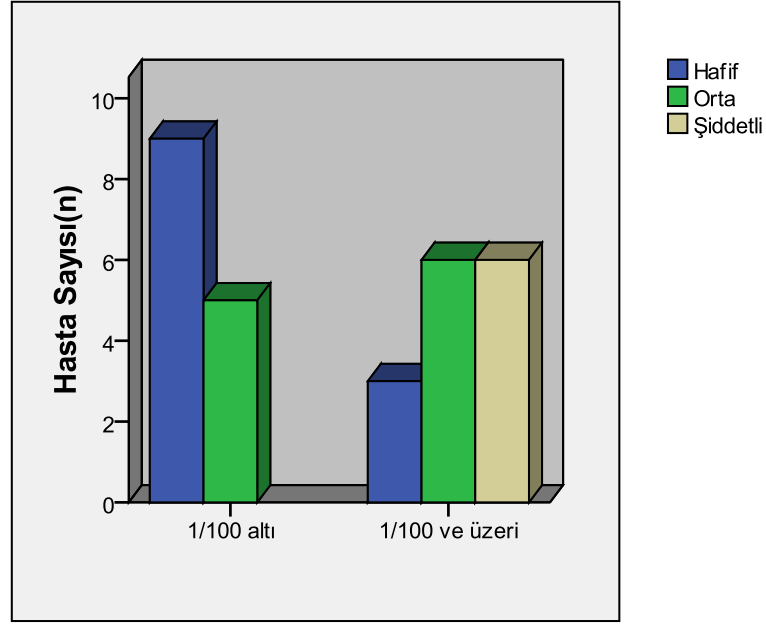
Şekil 21: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarında nazal tutulumun değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 34 PV’li hastanın 29’unda tanı anında tüm titrasyonlarda İİF tetkiki çalışıldı. Hastalık şiddeti hafif olan 12 hastanın 9’unda (%75) İİF değeri 1/100’ün altında 3’ünde (%25) 1/100 ve üzerinde bulundu. Hastalık şiddeti orta olan 11 hastanın 5’inde (%45.5) İİF değeri 1/100’ün altında iken 6’sında (%54.5) 1/100 ve üzerinde idi. Şiddetli grupta olan 6 hastanın tamamında (%100) İİF değeri 1/100 ve üzerinde bulundu. Hastalık şiddeti ile İİF değerleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptandı ($p < 0.05$) (Tablo13, Şekil 22).

Tablo 13: Hastalık şiddetine göre İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi

		Şiddet			
		Hafif	Orta	Şiddetli	P değeri
İİF	1/100 altı	9(%75)	5(%45.5)	0(%0)	0.011*
	1/100 ve üzeri	3(%25)	6(%54.5)	6(%100)	

*Ki-Kare Test



Şekil 22: Hastalık şiddetine göre İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi

Genital tutulumu olan 14 hastanın 5'inde (%35.7) İİF tetkiki 1/100'ün altında, 9'unda (%64.3) 1/100 ve üzerinde saptandı. Genital mukoza tutulumu ile İİF yüksekliği arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Genital mukoza tutulumu olan PV hastalarında İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi

		Genital Tutulum		
		Var	Yok	P değeri
İİF	1/100 altı	5(%35.7)	9(%60)	0.175*
	1/100 ve üzeri	9(%64.3)	6(%40)	

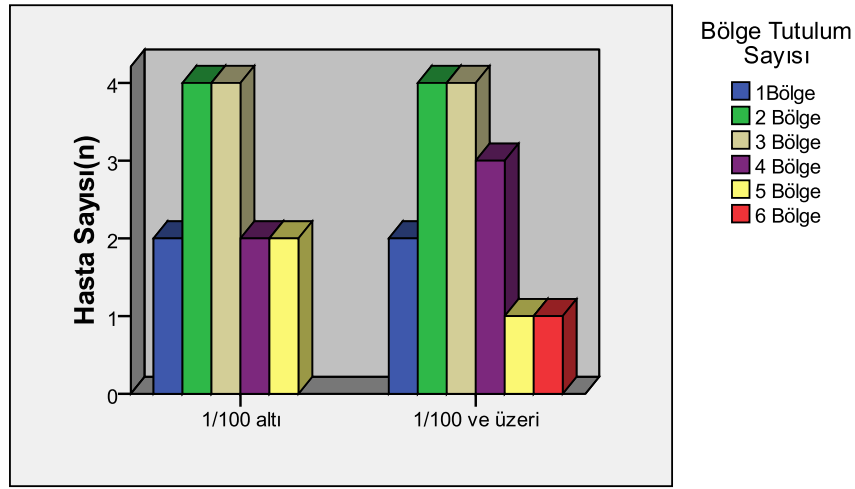
*Ki-Kare Test

PV tanısı konan ve İİF tetkiki çalışılan 29 hasta, oral mukoza, genital mukoza, farinks, larinks, kulak ve burun olmak üzere 6 mukozal bölge tutulumu açısından değerlendirildi. Tutulan mukozal bölge sayısı ile İİF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo15, Şekil 23).

Tablo 15: Tutulan mukozal bölge sayısına göre İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi

		Tutulan Mukozal Bölge Sayısı						P değeri
		1 Bölge	2 Bölge	3 Bölge	4 Bölge	5 Bölge	6 Bölge	
İİF	1/100 altı	2 (%50)	4(%50)	4(%50)	2(%40)	2(%66.7)	0(%0)	0.913*
	1/100 ve üzeri	2 (%50)	4(%50)	4(%50)	3(%60)	1(%33.3)	1(%100)	

*Ki-Kare Test



Şekil 23: Tutulan mukozal bölge sayısına göre İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi

Bir mukozal bölge tutulumu olan 4 hastanın 2'sinde (%50) İİF 1/100 'ün altında 2'sinde (%50) 1/100 ve üzerinde saptandı. İki mukozal bölge ve üzerinde tutulumu olan 25 hastanın 12'sinde (%48) İİF tetkikinin 1/100'ün altında, 13'ünde (%52) 1/100 ve üzerinde olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo 16: İki mukozal bölge ve üzerinde tutulumu olan hastaların İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi

		Tutulum Bölge Sayıları		
		2 Bölgeden az	2 Bölge ve üzeri	P değeri
İİF	1/100 altı	2 (%50)	12 (%48)	0.674*
	1/100 ve üzeri	2 (%50)	13 (%52)	

*Ki-Kare Test

İki mukozal bölge tutulumu olan 12 hastanın 6'sında (%50) İİF 1/100 'ün altında 6'sında (%50) 1/100 ve üzerinde saptandı. Üç mukozal bölge ve üzerinde tutulumu olan 17 hastanın 8'sinde (%47.1) İİF tetkikinin 1/100'ün altında, 9'unda (%52.9) 1/100 ve üzerinde olduğu görüldü. Tutulan mukoza sayısındaki artış ile İİF tetkiki arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17: Üç mukozal bölge ve üzerinde tutulumu olan hastaların İİF titrasyonlarının değerlendirilmesi

		Tutulum Bölge Sayıları		
		3 Bölgeden az	3 Bölge ve üzeri	P değeri
İİF	1/100 altı	6 (%50)	8 (%47.1)	0.587*
	1/100 ve üzeri	6 (%50)	9 (%52.9)	

*Ki-Kare Test

5. TARTIŞMA

PV bütün muköz membranları tutabilen otoimmün büllöz bir deri hastalığıdır. Ülkemizde otoimmün büllöz hastalıklar içinde en sık görülen pemfigustur. Tüm pemfiguslu olguların yaklaşık % 80'nini oluşturan PV, PF'tan yaklaşık 10 kat daha fazla görülmektedir (2). PV' de genellikle semptomlarla seyreden oral mukoza tutulumu sık görülür. Farinks, larinks, özofagus, kulak, burun, konjonktiva ile vajina, penil ve anal mukoza diğer tutulan alanlardır (3,4,73). Literatürde genital mukoza tutulumu ile ilgili çoğu olgu sunumu şeklinde olmak üzere, az sayıda yayın mevcut olduğundan genital mukoza tutulum sıklığı bilinmemektedir (5-17). Belki de genital bölge genellikle dermatologlar tarafından rutin muayene edilmediğinden bu bölgenin tutulumu düşünüldüğünden fazla olabilir (10,17).

PV'de serviks uteri tutulumu ilk kez 1966 yılında Sagher ve arkadaşları tarafından bildirilmiş ve aktif ve inaktif dönemdeki hastalarda servikste Nikolsky belirtisinin pozitif olduğu gösterilmiştir (13). Genital bölgeki lezyonlarda fiziksel ve biyokimyasal travmaların etken olduğu ileri sürülmüştür (16).

M. Akhyani ve arkadaşları 77 PV'li hastadan oluşan çalışmalarında hastaların 39'unda (%51) genital mukozada PV lezyonları saptamışlar ve genital mukoza tutulumunun düşünüldüğü gibi nadir görülmediğini bildirilmişlerdir. Çalışmalarında lezyonların 36 hastada (%92) labia minörde, 11 hastada (% 28) labia majörde, 14 hastada (%36) vajinada ve 6 hastada (%15) servikste yerleştiğini gözlemişlerdir (5). Bizim çalışmamızda da 34 hastanın 15'inde (%44.1) genital mukoza tutulumu görüldü ve bu bulgumuz literatür ile uyumlu bulundu (5).

Malik ve Ahmet'in genital mukoza tutulumu olan 34 PV'li hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların 10'unda (%29) vulva ve vajinada 21'inde (%62) vulvada ve 3'ünde (%9) vajinada tutulum gözlenirken hastaların hiçbirinde servikal lezyon saptamamışlar ve PV'de genital tutulumun nadir görüldüğünü bildirmişlerdir (6). Yazarlar en çok tutulumun daha önce bildirildiği gibi labia minörde olduğunu gözlemişlerdir (5,6).

Bizim çalışmamızda ise hastaların 6'sında (%17.6) servikste PV lezyonları saptandı ve bu bulgumuz serviks tutulumunun görüldüğünü bildiren literatür ile uyumlu bulundu (5). Ancak daha önce bildirilenlerden farklı olarak labia majör tutulumu 10 hastada (%29.4) gözlenerek labia minör tutulumundan daha fazla olduğu görüldü (5,6).

Barbosa ve arkadaşlarının 41 PV ve 15 PF'dan oluşan toplam 56 pemfiguslu hasta yaptıkları bir çalışmada vulva, vajina ve serviks tutulumunu değerlendirmiş, PV'li 9 hastada (%22) genital mukozal tutulumunun görüldüğü ve hastaların 6'sında (%67) lezyonların vulva bölgesinde olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda genital mukoza tutulumu vulva ve iç genital mukoza tutulumu (vajina ve/veya serviks) olarak değerlendirildiğinde hastaların 6'sında (%17.6) sadece vulva, 3'ünde (%8.8) sadece iç genital mukoza, 6'sında (%17.6) vulva ve iç genital mukoza tutulumu saptandı. Hastaların toplam 12'sinde (% 35.2) vulvada tutulum olduğu görüldü ve bu bulgumuz Barbosa ve arkadaşlarının genital tutulumda daha çok vulvanın etkilendiğini bildiren çalışması ile uyumlu bulundu (9).

PV'de vajina ve serviks tutulduğunda Papanicolau ile yapılan yaymalarda deri lezyonlarında görülen sitolojik bulgulara benzeyen değişiklikler izlenir (7).

Servikal tutulum çok nadirdir ve genellikle deri-mukoza ve genital tutulumu olan hastalarda görülür. Bununla birlikte genital mukozada PV lezyonları olmayan hastalar ile deri lezyonları aktif değilken servikste bül, erozyon, ülser ve plak şeklinde lezyonların görüldüğü olgular bildirilmiştir (5, 7, 8, 11, 16).

M. Akhyani ve arkadaşları 77 PV'li hastanın 20'sinde (%26) Papanicolau ile yapılan serviko-vajinal incelemede PV ile uyumlu akantolitik hücrelerin görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu hastaların 14'ünde (%36) vajinada, 6'sında (% 15) servikste PV lezyonları gözlenirken, PV ile uyumlu sitolojik bulgular görülen 3 hastada (% 15) jinekolojik muayenede servikal veya vajinal klinik bulgulara rastlamamışlardır (5).

Valente ve arkadaşları pelvik muayenesi normal olan ancak klinik olarak aktif pemfigusu olmayan bir hastada servikal ve vajinal smearlarda pemfigusla uyumlu tipik hücrelerin görüldüğünü bildirmişler ve jinekolojik muayenenin önemini vurgulamışlardır (7).

Liebke de belirgin genital lezyonları olmayan ve servikal yaymalarda pemfigusun sitolojik bulgularını gösteren, subklinik bir pemfigus olgusu bildirmiştir (8).

Bizim çalışmamızda da 34 hastanın 12'sinde (% 35) serviko-vajinal yaymalarda PV'yi destekleyen sitolojik bulgular saptandı. Ayrıca genital mukozada lezyonu olmayan 5 hastanın (%26) Papanicolaou ile yapılan incelemelerinde akantolitik hücreler pozitif olarak bulundu. Bu bulgularımız literatür ile uyumlu bulundu (5, 8).

Vajinal akıntı, kanama, genital bölgede hassaslık ve ağrılı idrar yapma PV'de genital tutulumu düşündürmelidir (14).

Hastalarımızın 19'unda (% 55.8) hastamızda yanma, cinsel ilişki sırasında ağrı, kötü koku, akıntı ve iç çamaşırdaki lekelenme gibi mukozal tutulum ile ilişkili olabilecek genital semptomlar saptandı. Bu hastaların 15'inde (%78.9) jinekolojik muayenede mukozada PV lezyonları saptanırken 10'unda (% 52.6) yaymalarda PV'le uyumlu bulgular gözlemlendi ve

genital semptom varlığı ile genital mukoza tutulumu arasında saptanan ilişki literatür ile uyumlu bulundu (5).

Genital mukoza tutulumu ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki görülmezken hastalık şiddeti ile genital mukoza tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Batta ve arkadaşları genital mukoza tutulumunun genellikle diğer bölgelerde yaygın tutulumu olan PV'li hastalarda ortaya çıktığını bildirmişlerdir (15). Çalışmamızda da genital mukoza tutulumu saptanan 15 hastanın 13'ü (% 86.7) MKPV iken, sadece 2'si (%13.3) MPV'di. 15 hastanın 3'ünde (% 20) hafif, 6'sında (%40) orta, 6'sında (%40) şiddetli klinik tutulum saptandı ve bu bulgular literatür ile uyumlu olarak genital mukoza tutulumunun yaygın tutulum ile ilişkili olduğunu gösterdi (5, 15).

Literatürde genital mukoza tutulumunun oral mukozadan sonra en sık tutulan 2. mukozal bölge olduğu bildirilmesine karşın bizim çalışmamızda genital tutulumun oral mukoza ve farenksten sonra 3. sırada yer aldığı görüldü (5, 9). Genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 10'unda (%66.7) nasil mukozada da

tutulum görüldü. Nazal mukoza tutulumu olan 12 hastanın sadece 2'sinde (%16.6) genital mukoza tutulumu saptanmadı. Literatürde genital mukoza tutulumu saptanan hastalarda en sık oral mukoza olmak üzere diğer mukozal bölgelerde de tutulum olabileceği bildirilmiştir (5,6). Fakat oral mukoza dahil hiçbir mukoza tutulumu ile genital mukoza tutulumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir birliktelik saptanmamıştır (5,6,9). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak nazal mukoza tutulumu ile genital mukoza tutulumu arasında anlamlı bir birliktelik görüldü.

34 PV'li hastanın 29'unda serumda dolanan pemfigus antikorları kantitatif olarak değerlendirildi. İİF ile saptanan antikor titrasyonları genellikle hastalığın aktivitesi ile bağlantılıdır. Ancak doğrudan hastalığın şiddetini göstermesi bakımından güvenilir değildir (3). Bizim çalışmamızda İİF antikor titrasyonları hastalık şiddeti ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Genital tutulumu olan ve İİF tetkiki yapılan 14 hastanın 5'inde (%35.7) İİF tetkiki 1/100'ün altında, 9'unda (%64.3) 1/100 ve üzerinde saptandı. Çalışmamızda İİF antikor titrasyonları ile hastalık şiddeti ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ancak genital mukoza tutulumu ile İİF antikor titrasyonları arasında bir ilişki görülmedi. Ayrıca tutulan mukozal bölge sayısı ile de İİF antikor titrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgumuz İİF titrasyonunun mukozal tutulumun ön planda olduğu PV'li olgularda çok da anlamlı olmadığını düşündürdü.

PV hikayesi olmayan hastalarda servikal yaymalarda akantolitik hücrelerin görülmesinin servikal displazi gibi yanlış tanılara yol açabileceği ve bu yanlış, sitolojik, anamnez, klinik ve jinekolojik muayene bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile önlenebileceği bildirilmiştir (10, 12).

Yapılan çalışmalarda klinik olarak aktif hastalığı olan ancak jinekolojik muayenesinde PV lezyonları saptanmayan PV'li hastalar ile pelvik muayenesi normal bulunan ve klinik olarak remisyonda olan hastaların servikal ve vajinal yaymalarında hastalıkla uyumlu bulguların görüldüğünün bildirilmesi pemfigusda gizli genital tutulumun olabileceğini düşündürür (5, 8). Valente ve arkadaşları da deri lezyonları remisyonda olsa bile aktif servikal lezyonların sebat edebileceğini bildirmişlerdir (7). Ayrıca genital tutulum, yaşlı ve seksüel olarak inaktif olan kadın hastalarda asemptomatik olabilir (14).

Bizim çalışmamızda da genital semptomları olmayan 2 hastanın (% 13.3) yaymalarında akantolitik hücreler pozitif olarak bulundu.

Sonuç olarak çalışmamız PV' te kadın hastalarda genital mukoza tutulumunun düşünüldüğünden daha sık görüldüğünü ayrıca genital tutulumu ve semptomları olmayan hastalarda da PV'e özgü akantolitik hücrelerin bulunabileceğini göstermektedir. Bu nedenle PV'li hastalarda genital mukoza tutulumunun olabileceği düşünülmeli ve genital bulgular ve semptomlar olmasa bile hastalığın gerçek boyutunu belirleyebilmek ve kontrol altına alabilmek için jinekolojik muayene ile birlikte sitolojik incelemenin yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya yaşları 33 ile 82 arasında değişen 34 kadın hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları 53.61 ± 14.12 idi. Hastalık süresi 1 ay ile 288 ay arasında değişmekte olup, ortalama 45.45 ± 71.40 ay olarak bulundu. Hastaların 18'i (%52.9) yeni tanılı PV hastası, 16'sı (%47.1) eski tanılı aktivasyonlu hastaydı. Klinik tutulumuna göre 12'si (% 35.3) MPV, 22'sinin (%64.7) MKPV olarak değerlendirildi. Hastalık şiddetinin dağılımına bakıldığında, hastalığın 14 (%41,2) hastada hafif, 12 (%35.3) hastada orta ve 8 (%23.5) hastada şiddetli olduğu görüldü.
- 34 hastadan sadece birinin (%2.9) soygeçmişinde PV saptandı. 6 (% 17.6) hastada, hastalık öncesi ilaç kullanım öyküsü mevcuttu.
- Hastaların tümüne semptomdan bağımsız olarak aynı Kadın Hastalıkları ve Doğum hekimi tarafından jinekolojik muayene yapıldı, serviko-vajinal smear örneği alındı. Smear için alınan materyal papanicolaou ile boyandıktan sonra aynı patolog tarafından 2001 Bethesda sınıflamasına göre akantololitik hücre varlığı açısından değerlendirildi.
- Hastaların tümüne semptomdan bağımsız olarak aynı KBB hekimi tarafından endoskopik KBB mukozal incelemesi yapıldı.
- PV tanısı konmuş 34 hastanın 33'ünde (%97.1) oral mukoza, 15'inde (%44.1) genital mukoza, 21'inde (%61.8) farenks, 9'unda (%26.5) larenks, 2'sinde (%5.9) kulak ve 12'sinde (%35.3) nazal tutulum görüldü. Oral mukoza

dışında en sık farenks tutulumu saptandı. Genital mukoza tutulumu 3. sırada yer alırken, kulak en az tutulan mukozal bölge oldu.

- Jinekolojik muayenede 15 hastada (%44.1) PV ile ilişkilendirilen genital mukoza bulgusu saptandı. 34 hastanın 3'ünde (%8.8) klitoris, 10'unda (%29.4) L.majör, 9'unda (%26.5) L.minör, 4'ünde (%11.8) vajina ve 6'sında (%17.6) serviks tutulumu saptandı. L. Major (%29.4) en sık tutulan mukozal bölge oldu. Klitoris (%8.8) en az tutulan mukozal bölge olarak saptandı.
- Genital mukozalarda saptanan tüm lezyonlar erozyon şeklindeydi, deride yada oral mukozada yerleşim gösteren erode lezyonlardan klinik olarak farkları yoktu.
- Genital mukoza tutulumu ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.
- Genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 3'ünün (%20) hafif, 6'sının (%40) orta, 6'sının (%40) şiddetli klinik tutulumu olduğu görüldü. Hastaların 13'ü (%86.7) MKPV iken, 2'si (%13.3) MPV idi. Genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 13'ünde mukozal tutulumu ek olarak kutane tutulum vardı. Bulgularımız genital mukoza tutulumun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu gösterdi ($p<0.05$).
- 2001 Bethesda sınıflamasına göre smear materyalleri normal, inflamatuvar veya displastik olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. 22'si (%64.71) inflamatuvar karakterde iken, 12'si (%35.29) normal olarak rapor edildi. Displastik özellikler gösteren smear materyali saptanmadı.
- Hastaların 19'unda (%55.88) genital mukoza tutulumu ile ilişkili semptom bildirildi. Genital semptomu olan 19 hastanın 15'inde (%78.9) genital mukoza tutulumu, 10'ununda (%52.6) smearda akantolitik hücre saptandı. Genital semptomların varlığı ile genital mukoza tutulumu ve smearda akantolitik hücre pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$).
- Genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 7'sinde (%46.7) smear incelemede akantolitik hücre saptandı. Genital mukoza tutulumu olmayan 19 hastanın 14'ünde (%73.7) akantolitik hücre görülmezken, 5 hastada (%26.3) saptandı. Bulgularımız genital mukoza tutulumu ile smear incelemede akantolitik hücre varlığı arasında bir ilişki göstermedi ($p>0.05$).
- Vajina ve/veya serviks tutulumu olan 9 hastanın 5'inde (%55.6) smear

incelemede akantolitik hücre pozitif iken, 4'ünde (%44.4) negatifti. Smear incelemede pozitiflik saptanan 12 hastanın 5'inde (%41.7) vajina ve/veya serviks tutulumu saptandı. Smearda akantolitik hücre saptanmayan 22 hastanın 4'ünde (%18.2) vajina ve/veya serviks tutulumu görüldü. Vajina ve/veya serviks ile smearda akantolitik hücre arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

- Genital mukoza tutulumu ile oral mukoza, farinks, larinks ve kulak tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Genital mukoza tutulumu olan 15 hastanın 10'unda (%66.7) nasal mukozada da tutulum görüldü. Genital mukoza tutulumu ile nazal mukoza tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$).
- 29 hastada tanı sırasında tüm titrasyonlarda İİF inceleme yapıldı. Mevcut bulgular $< 1/100$ ve $\geq 1/100$ titrasyonlarda pozitiflik olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı.
- Hastalık şiddeti hafif olan 12 hastanın 9'unda (%75) İİF değeri $1/100$ 'ün altında, orta olan 11 hastanın 5'inde (%45.5) $1/100$ 'ün altında, 6'sında (%54.5) $1/100$ ve üzerinde bulundu. Şiddetli grupta olan 6 hastanın tamamında (%100) İİF değeri $1/100$ ve üzerindeydi. Hastalık şiddet ile İİF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$).
- Genital tutulumu olan 14 hastanın 5'inde (%35.7) İİF tetkiki $1/100$ 'ün altında, 9'unda (%64.3) $1/100$ ve üzerinde saptandı. Genital mukoza tutulumu ile İİF tetkiki arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
- Tutulan mukozal bölge sayısı ile İİF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. James WD, Berger GT, Elston DM. Andrews Diseases of the skin Clinical Dermatology. Canada, Sounders Elsevier, 2006; 459-478.
2. Uzun S, Durdu M, Akman A ve ark. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: A study of 148 cases. Int J Dermatol 2006; 45: 523-528.
3. Uzun S. Büllü Hastalıklar. Dermatoloji. Tüzün Y, Gürer M. Ali, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur Varol L., 3.baskı, İstanbul, 2008; 805-910.
4. Korman NJ. Pemphigus. Dermatol Clin 1990; 8: 689-700.
5. Akhyani M, Chams-Davatchi C, Naraghi Z, Daneshpazhooh M, Toosi S, Asgari M, Malekhami F. Cervicovaginal involvement in pemphigus vulgaris: a clinical study of 77 cases. Br J Dermatol. 2008 Mar;158(3):478-82.
6. Malik M, Ahmed AR. Involvement of the female genital tract in pemphigus vulgaris. Obstet Gynecol. 2005 Nov; 106 (5 Pt 1): 1005-12.
7. Valente PT, Ernst CS, Atkinson BF. Pemphigus vulgaris with subclinical involvement of the uterine cervix. Report of a case with persistence of abnormal Papanicolaou smears posthysterectomy Acta Cytol. 1984 Nov-Dec; 28 (6): 681-3.
8. Libcke JH. The cytology of cervical pemphigus. Acta Cytol. 1970 Jan;14(1):42-4.
9. Fairbanks Barbosa ND, de Aguiar LM, Maruta CW et al. Vulvo-cervico-vaginal manifestations and evaluation of Papanicolaou smears in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Am Acad Dermatol. 2011 Dec.
10. Chan E, Thakur A, Farid L, Lessin S, Uberti-Benz M, James W. Pemphigus vulgaris of the cervix and upper vaginal vault: a cause of atypical papanicolaou smears. Arch Dermatol. 1998 Nov; 134 (11): 1485-6.

11. Kaufman RH, Watts JM, Gardner HL. Pemphigus vulgaris: Genital involvement: Report of Two Cases. *Obstet Gynecol* 1969; 33: 264-266.
12. Gupta S, Sodhani P, Jain S. Acantholytic cells exfoliated from pemphigus vulgaris of the uterine cervix. A case report. *Acta Cytol.* 2003 Sep-Oct; 47 (5): 795-8.
13. Sagher F. Acantholysis in pemphigus of the cervix uteri and due to tumor growth. *Harefuah.* 1966; 70:348.
14. Zosmer A, Kogan S, Frumkin A, Dgani R, Lifschitz-Mercer B. Unsuspected involvement of the female genitalia in pemphigus vulgaris. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992 Dec 28; 47 (3): 260-3.
15. Batta, K., Munday, P. E. and Tatnall, F. M. Pemphigus vulgaris localized to the vagina presenting as chronic vaginal discharge. *Br J of Dermatology* 1999, 140: 945–947.
16. Friedman D, Haim S, Paldi E. Refractory involvement of the cervix uteri in a case of pemphigus vulgaris. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110:1023- 1024.
17. Lobo AZ, Sousa JX Jr, Aoki V, Sotto MN, Aida Gay de Pereyra E, Maruta CW, Santi CG. Pemphigus vulgaris of the uterine cervix: misinterpretation of papanicolaou smears. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86 (4): 355-6.
18. Amagai M. Vesiculobullous diseases, Pemphigus: In *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP 2nd Ed, London: Mosby; 2003; Section 31; 449-62.
19. Birol A, Anadolu R, Tutkak H, Gürgey E: HLA-class 1 and class 2 antigens in Turkish patients with pemphigus. *International Journal of Dermatology* 2002; 41: 79-83.
20. Lever WF: Pemphigus. *Medicine* 1953; 32: 1-123
21. Herl M (Ed). Pemphigus. *Autoimmune Diseases of the Skin*. Wien, Springer, 2005; 45-69.
22. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF ve ark. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med.* 1982; 306: 1189-96.).
23. Stanley JR, Yaar M, Hawley-Nelson P, Katz SI. Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. *J Clin Invest.* 1982; 70: 281-8.

24. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR: Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991; 29: 869-77.
25. Heitanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 491-496.
26. Hashimoto K, Lever WF. An electron microscopic study on pemphigus vulgaris of the mouth and the skin with special reference to the intercellular cement. *J Invest Dermatol* 1967; 48: 540.
27. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Rahman-Shenas MR. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991-2000). *Int J Dermatol*. 2006 Feb; 45(2): 103-5.
28. Wojnarowska F, Venning VA, Burge SM. Immunobullous Diseases. Rook's Textbook Of Dermatology 8.th edition, USA, 2010.
29. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology 2.nd ed. Münih, Springer, 2000, . 650-95.
30. Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin* 1993; 11:429-52.
31. Bystryń JC, Rudolph JL: Pemphigus. *Lancet* 2005; 366: 61-73. \$6
32. Karıncaoğlu Y: Pemfigus: epidemiyoloji ve patogenezi. *Turkderm* 2008;42 Özel Sayı 1:1-4.
33. Nagel A, Lang A, Engel D, et al.: Clinical activity of pemphigus vulgaris relates to IgE antibodies against desmoglein 3. *Clin Immunol* 2010;134:320-30.
34. Chan L: Blistering skin diseases. London, Manson Publishing,2009;26-81.
35. Merlob P, Metzker A, Hazaz B, Rogovin H, Reisner SH. Neonatal pemphigus vulgaris. *Pediatrics* 1986; 78: 1102-5.
36. Chowdhury MMU, Natarajan S. Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy. *Br J Dermatol* 1998;139:500.

37. Hertl M, Karr RW, Amagai M, Katz SI. Heterogeneous MHC II restriction pattern of autoreactive desmoglein 3 specific T cell responses in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 110:388-92.
38. Sison- Fonacier L, Bystryn JC. Heterogeneity of pemphigus vulgaris antigens. *Arc Dermatol* 1987; 123: 1507-10.
39. Nguyen VT, Ndoeye A, Shultz LD. Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. *J Clin Invest* 2000; 106: 1467-79.
40. Wittcock NV, Bower C. Genetic evidence for a novel human desmosomal cadherin, desmoglein 4. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 523-30
41. Starzycki Z, Chorzelsky TP, Jablonska S. Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter. *Int J Dermatol* 1998;37:211-4.
42. Ohata Y, Amagai M, Ishii K, Hashimoto T: Immunoreactivity against intracellular domains of desmogleins in pemphigus. *J Dermatol Sci* 2001;25:64-71.
43. Bystryn JC, Grando SA: A novel explanation for acantholysis in pemphigus vulgaris: the basal cell shrinkage hypothesis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:513-6.
44. Nguyen VT, Ndoeye A, Schultz LD, Grando SA. Binding of pemphigus antibodies to the epidermis of mice lacking desmoglein 3. *J Invest Dermatol* 1998;110:506-20.
45. Nguyen VT, Ndoeye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem* 2000; 275:2946-76.
46. Orlov MD, Chernyavsky AI, Arredondo J, Grando SA: Synergistic actions of pemphigus vulgaris IgG, Fas-ligand and tumor necrosis factor during induction of basal cell shrinkage and acantholysis. *Autoimmunity* 2006; 39: 557-62.
47. Ahmed AR, Rosen GB. Viruses in pemphigus. *Int J Dermatol* 1989; 28: 209-17.
48. Hertl M, Eming R, Veldman C: T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest* 2006; 116: 1159-66.

49. Brenner S, Tur E, Shapiro J, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 2001; 40: 562-9.
50. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaenous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-35.
51. Brenner S, Bially-Golan A, Ruocco V. Drug induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998;16: 393-7.
52. Ruach M, Ohel G, Rahov D et al Pemphigus vulgaris and pregnancy. *Obst Gynecol Surv* 1995; 50: 755-60.
53. Brenner S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatology* 1994; 189: 337-9.
54. Brenner S, Dorfman B, Himelfrab M et al Familial pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1985;171: 38-40.
55. Stanley JR: Pemphigus. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et all. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th edition, Newyork, Mc Graw-Hill, 2003;558-567.
56. Wu H, Schapiro B, Harrist TJ: Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustuler diseases. Ed. Elder D. Elenitsas R. Jaworsky C.Johnson Jr. B. Lever's Histopathology of the Skin. 9th edition. Philedelphia, Lippincott-Raven Publishers, 2005; 243- 291.
57. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003;295: 2-11.
58. Akman A. Pemfigusta sınıflama. *Türkderm* 2008;42 Özel sayı 1:5-7.
59. Scott JE, Ahmed AR. The Blistering Diseases. *Med Clin North Am* 1998 Nov; 82(6):1239-83.
60. Tüzün Y, Mat MC. Dermatoloji. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 353- 77
61. Huilgol SC, Black MM. Management of the immunobullous disorers. II. Pemphius. *Clin Exp Dermatol* 1995;20: 283-93.

62. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 649-71.
63. Uzun S, Memişoğlu HR. Büllü hastalıklarda immunofloresan bulgular. *Türkderm* 1999; 33: 108-18
64. Hertl M. Humoral and cellular autoimmunity in autoimmune bullous skin disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:91-100.
65. Schaerer L, Trueb RM. Direct immunofluorescence of plucked hair in pemphigus. *Arch Dermatol* 2003;139: 228-229.
66. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149:926-37.
67. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M ve ark. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 622-628.
68. Toth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19: 761-7.
69. Sigal SH, Tomaszewski JE, Brooks JJ, Wein A, LiVolsi VA: Carcinosarcoma of bladder following long-term cyclophosphamide therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:1049–1051.
70. Morrison LH: Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 817–819.
71. Dick SE, Werth VP: Pemphigus: a treatment update. *Autoimmunity* 2006; 39 :591–599.
72. Ikeda S, Komiyama E, Ogawa H. The prognosis of pemphigus patients will be significantly improved in the future. *Arch dermatol Res* 2003; 259:69-70.
73. Kavala M, Altıntaş S, Kocatürk E, Zindancı İ, Can B, Ruhi Ç and Turkoglu Z. Ear, nose and throat involvement in patients with pemphigus vulgaris: correlation with severity, phenotype and disease activity. *JEADV* 2011; 25: 1324-7.