



ARAŞTIRMA

F.Ü. Sađ.Bil.Tıp.Derg.
2023; 37 (3): 210 - 216
http://www.fusabil.org

Betül DEMİR^{1, a}
Yunus GÜRAL^{2, b}
Mustafa ESEN^{1, c}

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Ana Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi,
Fen Fakültesi,
İstatistik Bölümü Elazığ,
TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-6190-5124

^b ORCID: 0000-0002-0572-453X

^c ORCID: 0000-0002-4736-9142

Pemfiguslu Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Amaç: Pemfigus akantoliz, mukoza ve deride bül ve erozyonlarla karakterize otoimmün büllöz bir hastalıktır. Bu çalışmada 56 pemfiguslu hastanın demografik verilerinin ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Nisan 2013-Nisan 2023 tarihleri arasında pemfigus tanısı ile takip edilen 56 hasta alındı. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde Pemfigus Hastalığı Alan Indexi (PDAI) skorlama sistemi kullanıldı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı.

Bulgular: Bu çalışmada 50 (%89.3) pemfigus vulgaris (PV)'li ve 6 (%10.7) pemfigus foliaceus (PF)'li olmak üzere toplam 56 pemfiguslu hasta değerlendirildi. Çalışmadaki hastaların 29 (%51.8)'u kadın, 27 (%48.2)'si erkek ve yaş ortalaması 52.66±14.96 idi. PV'li hastaların 17 (%30.4)'si oral mukozal tip, 33 (%58.9)'ü mukokutanöz tipti. Göz tutulumu erkeklerde, idrar yolu enfeksiyonu ise kadınlarda istatistiksel anlamlı yüksek tespit edildi (p<0.05). 60 yaş üstü hastalarda göz tutulumu, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, pulmoner emboli ve benign prostat hipertrofisi istatistiksel anlamlı yüksek tespit edildi (p=0.019, p=0.006, p=0.001, p=0.026, p=0.026, sırasıyla). Şiddetli ve çok şiddetli hastalıkta rituksimab kullanımı sistemik kortikosteroid kullanımına göre istatistiksel anlamlı yüksek tespit edildi (p=0.000).

Sonuç: Pemfiguslu hastalarda osteoporoz, HT ve hiperlipidemi yüksek bulundu. Dolayısıyla tedavi planlanırken eşlik eden hastalıklar ve sistemik kortikosteroid tedavisinin getireceği ek riskler ortaya konmalı ve hastaların takibi dikkatli yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, demografik özellik

Retrospective Analysis of Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Pemphigus

Objective: Pemphigus is an autoimmune bullous disease characterized by acantholysis, bullae and erosions in the mucosa and the skin. In this study, it was aimed to examine the demographic and clinical characteristics of 56 patients with pemphigus retrospectively.

Materials and Methods: In the study 56 patients were included between April 2013-April 2023. Pemphigus Disease Area Index (PDAI) was used to determine disease severity. Demographic, clinical and laboratory findings of the patients were obtained from hospital database.

Results: In this study, 50 (89.3%) patients with pemphigus vulgaris (PV) and 6 (10.7%) patients with pemphigus foliaceus (PF) were evaluated. Of the patients, 29 (51.8%) were female, 27 (48.2%) were male, and the mean age was 52.66±14.96 years. Of the patients with PV, 17 (30.4%) were oral mucosal type and 33 (58.9%) were mucocutaneous type. Ocular involvement was found to be significantly higher in men, and urinary infection was found to be significantly higher in women (p<0.05). Ocular involvement, hypertension (HT), hyperlipidemia, pulmonary embolism and benign prostatic hypertrophy were found to be statistically significantly higher in patients over 60 years of age (p=0.019, p=0.006, p=0.001, p=0.026, p=0.026, respectively). The use of rituximab in severe and very severe disease was found to be significantly higher than the use of systemic corticosteroids (p=0.000).

Conclusion: Osteoporosis, HT, and hyperlipidemia were found to be high in patients with pemphigus. When planning the treatment the accompanying diseases and the additional risks of systemic corticosteroid therapy should be revealed and the patients should be followed carefully.

Key Words: Pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, demographic characteristic

Giriş

Pemfigus, patogenezinde hücreler arasında adhezyon kaybı ve akantolizisin, kliniğinde ise mukoza ve deride bül ve erozyonların yer aldığı otoimmün büllöz bir hastalıktır. Pemfigusun pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF), IgA pemfigus ve paraneoplastik pemfigus (PNP) gibi farklı klinik özellikleri ve patofizyolojileri olan alt tipleri tanımlanmıştır (1). Pemfigusun epidemiyolojik özellikleri dünyanın farklı bölgelerinde değişkenlik gösterir. Yahudilerde PV insidansı, Araplara göre 3.6 kat daha yüksek bulunmuştur. PF'de ise etnik yatkınlık tespit edilmemiştir. PV'in görülme yaşı Kuveyt'te 36.5, Bulgaristan'da 72.4, Yahudilerde 54.5, Araplarda 44.3, İran'da 42

Geliş Tarihi : 13.05.2023
Kabul Tarihi : 05.06.2023

Yazışma Adresi Correspondence

Betül DEMİR
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Ana Bilim Dalı,
Elazığ- TÜRKİYE
drbkaraca@yahoo.com

Türkiye'de ise 43 yıl olarak bildirilmektedir (2). Pemfigus herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilir ve çoğu hasta tanı anında 45-65 yaş arasındadır. Hastaların %30'a varan oranının 20 yaşından genç olduğunun bildirildiği endemik bölgelerin dışında 18 yaş altı pemfigus nadirdir (3).

Pemfigus vulgarisli hastaların yüzde 90'ından fazlasında mukozal tutulum olup oral mukoza hem en sık tutulan bölge hem de hastalığın başlangıç bölgesidir. Oral mukozada belirgin ağrılı bül ve erozyonlar görülür. Oral mukoza dışında göz, burun, özefagus, vajina ve anüs gibi diğer mukozal bölgeler de tutulabilir. Klinik olarak disfaji, ses kısıklığı ve disparoni gibi bulgular görülebilir. PV'nin mukozal ve mukokutanöz alt tipleri vardır. Mukozal tipte minimal deri tutulumu olabilir ama baskın olan oral mukoza tutulumudur. Mukokutanöz tipte ise deri ve mukoza birlikte tutulur (1).

Çoğu hastada klinik tip hedeflenen antijen desmoglein molekülü ile belirlenir. PF'de lezyonlar deriye sınırlıdır ve otoantikorlar desmoglein 1'e karşı oluşur. Ancak mukozal tip PV'de özellikle desmoglein 3'e karşı gelişen otoantikorlar baskındır. Hem mukozal hem de deri lezyonları ile kendini gösteren mukokutanöz PV'li hastalarda ise her iki desmogleine karşı otoantikör tespit edilir (4).

Pemfigus vulgaris enfeksiyonlar, otoimmün, kardiyovasküler, endokrin, hematolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Kronik inflamatuvar süreçlerin neden olduğu kardiyovasküler hastalıklar ile PV arasındaki ilişkiye ağırlı nedenli fiziksel aktivitenin kısıtlanması ve sistemik kortikosteroid kullanımı sebep olarak gösterilmiştir (5). Yapılan bir çalışmada pemfigusta yüksek bir psikolojik komorbidite insidansı belirlenmiş ve hastalık şiddetinin psikolojik bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Pemfigusta birinci basamak tedavi olan sistemik kortikosteroidler kronik kullanımda depresyon ile ilişkilendirilmiş ve pemfigustaki ruhsal komorbidite için potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (6).

Bu çalışmada Nisan 2013-Nisan 2023 tarihleri arasında takip edilen pemfiguslu hastaların demografik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği:

Bu retrospektif çalışma yerel etik kuruldan onay (319893/2023) alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya Nisan 2013-Nisan 2023 tarihleri arasında pemfigus tanısı ile takip edilen 56 hasta alındı. Pemfigus ve alt tiplerinin (PV, PF) tanısı hastaların klinik özelliklerine,

lezyonların histopatolojik, direkt immünfloresan (DİF) ve enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA) inceleme sonuçlarına dayanarak kondu. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde Pemfigus Hastalığı Alan İndeksi (PDAI) skorlama sistemi kullanıldı. Buna göre skorlar 1-5 arası çok hafif, 6-10 hafif, 11-40 orta, 41-100 şiddetli, 101-250 çok şiddetli olarak hesaplandı (7). Hastaların yaş, cinsiyet, doğum yeri, eğitim durumu, medeni durum, kan grubu, hastalık alt tipleri, hastalık süresi ve şiddeti, eşlik eden diğer sistemik hastalıklar, laboratuvar özellikleri, alınan tedaviler ve tedavi cevapları gibi verilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı.

Bulgular

Bu çalışmada 56 pemfiguslu hastanın 50 (%89.3)'si PV'li ve 6 (%10.7)'si PF'li idi. Hastaların 29 (%51.8)'u kadın, 27 (%48.2)'si erkek ve yaş ortalaması 52.66 ± 14.96 idi. PV'li hastaların tamamında (%100) oral mukoza tutulumu mevcuttu. PV'li hastaların 17 (%30.4)'si mukozal tip, 33 (%58.9)'ü ise mukokutanöz tipti. Mukozal tip PV'li hastaların 12 (%41.4)'si kadın, 5 (%18.5)'i erkek, mukokutanöz tip PV'li hastaların ise 16 (%55.2)'si kadın, 17 (%63.0)'si erkekti. Göz mukozası tutulan toplam 17 (%30.4) hastanın 5 (%17.2)'i kadın, 12 (%44.4)'si erkekti. PF'li hastaların ise 1 (%3.4)'i kadın, 5 (%18.5)'i erkekti. Hastaların 34'ünün kan grubu bilgilerine ulaşılabildi. 4 (%7.1) hastanın vefat ettiği, 52 (%92.9) hastanın ise takiplerinin devam ettiği tespit edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de, pemfigusa eşlik eden diğer sistemik hastalıklar ise Tablo 2'de sunuldu.

Bu çalışmada 28 (%50) hastada desmoglein 1, 44 (%78.6) hastada desmoglein 3, 23 (%41.1) hastada hem desmoglein 1 hem desmoglein 3 pozitif, 6 (%10.7) hastada ise sadece desmoglein 1 pozitif tespit edildi. Sadece desmoglein 1 pozitif olan hastaların tamamı PF'li hastalardı. Desmoglein 1 ve desmoglein 3 pozitiflikleri ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık şiddeti, alınan tedavi ve minimal tedavili veya tedavisiz tam remisyon oranları arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$). Hastalık tiplerine göre değerlendirildiğinde sadece desmoglein 1 pozitifliği açısından PF'li ve PV'li hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi ($p = 0.000$).

Cinsiyet ile hastalık alt tipleri, hastalık şiddeti ve minimal tedavili veya tedavisiz tam remisyon oranları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$). Eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ise göz mukozası tutulumu erkeklerde, idrar yolu enfeksiyonunun ise kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). Diğer eşlik eden sistemik hastalıklar açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Tablo1. Pemfiguslu Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

| Parametre | | n (%) |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Grup | PV | 50 (89.3) |
| | Mukozal tip Mukokutanöz tip | 17 (30.4) 33 (58.9) |
| Cinsiyet | PF | 6 (10.7) |
| | Kadın | 29 (51.8) |
| Yaş Kategorisi (yıl) | Erkek | 27 (48.2) |
| | 40 yaş altı | 12 (21.4) |
| | 40-60 yaş | 27 (48.2) |
| Doğum yeri | 60 yaş üstü | 17 (30.4) |
| | Elazığ | 24 (42.9) |
| | Tunceli | 12 (21.4) |
| | Bingöl | 10 (17.9) |
| | Muş | 3 (5.4) |
| | Diyarbakır | 1 (1.8) |
| | Batman | 1 (1.8) |
| | Erzincan | 1 (1.8) |
| | Malatya | 1 (1.8) |
| | Rize | 1 (1.8) |
| Medeni Durum | Sakarya | 1 (1.8) |
| | İstanbul | 1 (1.8) |
| Eğitim Durumu | Evli | 48 (85.7) |
| | Bekar | 8 (14.3) |
| | Okuryazar değil | 6 (10.7) |
| | İlkokul | 19 (33.9) |
| | Ortaokul | 12 (21.4) |
| Kan Grubu | Lise | 15 (26.8) |
| | Üniversite | 4 (7.1) |
| | A Rh+ | 13 (23.2) |
| | A Rh- | 2 (3.6) |
| | B Rh+ | 4 (7.1) |
| | 0 Rh+ | 5 (8.9) |
| | 0 Rh- | 7 (12.5) |
| Hastalık Süresi (yıl) | AB Rh+ | 2 (3.6) |
| | AB Rh- | 1 (1.8) |
| | 0-3 | 26 (46.4) |
| | 4-6 | 10 (17.9) |
| Hastalık Şiddeti | 7-9 | 11 (19.6) |
| | 10 ve üzeri | 9 (16.1) |
| | Hafif | 18 (32.1) |
| | Orta | 21 (37.5) |
| Laboratuvar | Şiddetli | 12 (21.4) |
| | Çok şiddetli | 5 (8.9) |
| Tedavi | Desmoglein 1 pozitifliği | 28 (50.0) |
| | Desmoglein 3 pozitifliği | 44 (78.6) |
| Kortikosteroid Koruyucu İlaç | Kortikosteroid | 43 (76.8) |
| | Ritüksimab | 13 (23.2) |
| | AZA | 16 (28.6) |
| Tam Remisyon | MM | 8 (14.3) |
| | IVIG | 3 (5.4) |
| | Tedavisiz | 15 (26.8) |
| | Minimal Tedavili | 17 (30.4) |

PV: Pemfigus Vulgaris, PF: Pemfigus Foliaseus, AZA: Azatiyopirin, MM: Mikofenolat Mofetil, IVIG: İntravenöz İmmünglobulin

Tablo 2. Pemfigusa Eşlik Eden Hastalıklar

| Parametre | | n (%) |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| Metabolik Hastalıklar | Diabetes mellitus | 15 (26.8) |
| | Hipotroidi | 3 (5.4) |
| | Hipertroidi | 2 (3.6) |
| | Cushing sendromu | 1 (1.8) |
| | Hiperlipidemi | 26 (46.4) |
| Kardiovasküler Hastalıklar | Hipertansiyon | 17 (30.4) |
| | Ateroskleroz | 7 (12.5) |
| | İskemik kalp hastalığı | 4 (7.1) |
| | Anjina pectoris | 6 (10.7) |
| | Akut miyokard enfarktüsü | 3 (5.4) |
| Pulmoner Hastalıklar | Bronşial astım | 6 (10.7) |
| | Kronik obstrüktif akciğer hastalığı | 2 (3.6) |
| | Pulmoner emboli | 3 (5.4) |
| Gastrointestinal Sistem Hastalıkları | Gastrit | 4 (7.1) |
| | Peptik ülser | 9 (16.1) |
| | Kolelitiazis | 2 (3.6) |
| | İnflamatuvar barsak hastalığı | 1 (1.8) |
| Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları | Osteoporoz | 33 (58.9) |
| | Artrit | 1 (1.8) |
| Santral Sinir Sistemi Hastalıkları | Serebrovasküler hastalık | 1 (1.8) |
| Göz Hastalıkları | Katarakt | 7 (12.5) |
| | Glokom | 5 (8.9) |
| Enfeksiyon Hastalıkları | Farenjit | 16 (28.6) |
| | Larenjit | 4 (7.1) |
| | Sinuzit | 4 (7.1) |
| | Tonsillit | 3 (5.4) |
| | Otit | 5 (8.9) |
| | Bronşit | 3 (5.4) |
| | Pnomoni | 11 (19.6) |
| | Kandidiazis | 30 (53.6) |
| | İdrar yolu enfeksiyonu | 6 (10.7) |
| | Sistit | 10 (17.9) |
| | Herpes labialis | 4 (7.1) |
| | Zona | 4 (7.1) |
| Kronik Hepatit B enfeksiyonu | 3 (5.4) | |
| Ürogenital Sistem Hastalıkları | Benign prostat hipertrofisi | 3 (5.4) |
| Psikiyatrik Hastalıklar | Şizofreni | 1 (1.8) |
| Deri Hastalıkları | Ürtiker | 1 (1.8) |
| Kanserler | Troid papiller kanseri | 1 (1.8) |
| | Endometrium kanseri | 1 (1.8) |
| | Kolon kanseri | 1 (1.8) |

Yaş kategorisi ile hastalık alt tipleri, hastalık şiddeti ve tedavisiz veya minimal tedavili remisyona oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Yaş kategorileri açısından bakıldığında 60 yaş üstü PV'li hastalarda göz mukozası tutulumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0.019$). Pemfigusa eşlik eden diğer hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 60 yaş üstü hastalarda hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, pulmoner emboli ve benign prostat hipertrofisi istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0.006$, $p=0.001$, $p=0.026$, $p=0.026$, sırasıyla). Yaş kategorileri ile diabetes mellitus (DM) ve osteoporoz arasında ise istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$). Eşlik eden diğer hastalıklar ile hastalık süresi açısından değerlendirildiğinde ise 10 yıl ve üzeri hastalığa sahip olanlarda kandida enfeksiyonu sıklığı artmış gibi görünmekle birlikte istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$).

Hastalık şiddeti ile cinsiyet, yaş kategorisi, kan grubu, hastalık alt tipleri, hastalık süresi, desmoglein 1

ve 3 pozitiflikleri, alınan tedavi, minimal tedavili veya tedavisiz tam remisyona oranları arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$) (Tablo 3). Çalışmada hastane kayıtlarından 34 hastanın kan grubu verilerine ulaşılabildi. İstatistiksel değerlendirme bu sayı üzerinden yapıldı. Hastalık şiddeti ve alınan tedavi açısından bakıldığında şiddetli ve çok şiddetli grupta rituksimab kullanımı sistemik kortikosteroid kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0.000$).

Sistemik kortikosteroid tedavisi alan 43 hastanın 23 (%53.5)'ünde, rituksimab tedavisi alan 13 hastanın 9 (69.2)'unda minimal tedavili veya tedavisiz tam remisyona tespit edildi. Minimal tedavi ile 17 (%30.4) ve tedavisiz 15 (%26.8) olmak üzere tam remisyona elde edilen toplam hasta sayısı 32 (%57.1) idi. Tam remisyona elde edilen 32 hastanın 23 (%72)'ü sistemik kortikosteroid, 9 (%28)'u rituksimab tedavisi alıyordu. Alınan tedavi ile minimal tedavili veya tedavisiz tam remisyona oranları arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$).

Tablo 3. Hastalık Şiddetinin Cinsiyet, Yaş Kategorisi, Hastalık Grubu, Hastalık Süresi ve Tedavi ile İlişkisi

| Parametre | | Hastalık şiddeti (n,%) | | | | p | |
|-----------------------|----------------|------------------------|-----------|-----------|--------------|----------|-------|
| | | Hafif | Orta | Şiddetli | Çok şiddetli | | |
| Cinsiyet | Kadın | 13 (44.8) | 11 (44.8) | 4 (44.8) | 1 (44.8) | 0.083 | |
| | Erkek | 5 (18.5) | 10 (37.0) | 8 (29.6) | 4 (29.6) | | |
| Yaş kategorisi (yıl) | 40 yaş altı | 2 (16.7) | 4 (33.3) | 5 (41.7) | 1 (8.3) | 0.116 | |
| | 40-60 yaş | 10 (37.0) | 9 (33.3) | 7 (25.9) | 1 (3.7) | | |
| | 60 yaş üstü | 6 (35.3) | 8 (47.1) | 0 (0.0) | 3 (17.6) | | |
| Grup | PV | Mukozal tip | 8 (47.1) | 6 (35.3) | 3 (17.6) | 0 (0.0) | 0.436 |
| | | Mukokutanöz tip | 8 (24.2) | 12 (36.4) | 8 (24.2) | 5 (15.2) | |
| | PF | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | | |
| Hastalık süresi (yıl) | 0-3 | 9 (34.6) | 7 (26.9) | 7 (26.9) | 3 (11.5) | 0.390 | |
| | 4-6 | 4 (40.0) | 2 (20.0) | 2 (20.0) | 2 (20.0) | | |
| | 7-9 | 2 (18.2) | 7 (63.6) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | | |
| | 10 ve üzeri | 3 (33.3) | 5 (55.6) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | | |
| Tedavi | Kortikosteroid | 18 (41.9) | 18 (41.9) | 5 (11.6) | 2 (4.7) | 0.000 | |
| | Ritüksimab | 0 (0) | 3 (23.1) | 7 (53.8) | 3 (23.1) | | |

PV: Pemfigus Vulgaris, PF: Pemfigus Folioseus

Tartışma

Bu çalışmada 56 pemfiguslu hastanın demografik ve klinik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş ortalaması 52.66 ± 14.96 , 40-60 yaş arasındaki hastalık oranı %48.2 ve kadın/erkek oranı 29/27 olarak tespit edildi. Hastalık başlangıcı genellikle 40 ila 60 yaşları arasında bildirilmektedir (5). PV diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde kadınlar arasında daha yaygındır. Erkek/kadın oranının İsrail ve İran'da 1:1,5 olduğu, Tunus'ta 1:4'e kadar çıktığı bildirilmiştir (2, 5). Ancak Türkiye'den yapılan bir çalışmada 49 PV'li hastanın 22'si (%44.9) kadın, 27'si (%55.1) erkek ve yaş ortalaması 53.28 ± 14.70 olarak bildirilmiştir (8). Bu çalışmada elde edilen demografik veriler literatüre benzer niteliktedir.

Pemfigusta oral mukoza tutulumu deri veya diğer mukozaların tutulumuna ilerlemeden önce aylarca devam edebilir ve bazen hastalığın tek bulgusu olabilir (5). PV'li hastalarda yapılan bir metaanalizde oral mukoza tutulumunun %90 olduğu ve oral mukozanın hastalığın en yaygın başlangıç yeri olduğu tespit edilmiştir (9). Altun ve ark.'nın çalışmasında lezyonların başlangıç yerleri orofarenks (%63.3), deri ve orofarenks kombinasyonu (%16.3), deri (%18.4) ve anüs (%29) olarak bildirilmiş ve hastaların 10'unda mukozal, 1'inde kutanöz, 38'inde ise mukokutanöz hastalık tespit edilmiştir (8). Cura ve ark. tarafından Arjantin'de PV'li hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada 32 hastanın 20'sinde (%63) mukozal lezyonlar tespit edilmiş, özellikle oral mukoza ve vulva tutulumuna dikkat çekilmiş ve mukozal tutulumun kadınlarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir (10). Alshami ve ark.'nın Irak'ta oral mukozal pemfiguslu hastalardaki çalışmada da benzer şekilde oral mukoza tutulumunun ve ağrı şikayetinin kadınlarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (11). Bu çalışmada mukozal tip PV %30.4 oranında idi. Hem mukozal hem de mukokutanöz tipler birlikte değerlendirildiğinde PV'de oral mukoza tutulumu %100 oranında tespit edildi ve oral mukoza tutulumu açısından cinsiyet farkı olmadığı görüldü. Sadece mukozal tip PV'de anlamlı olmamakla birlikte kadınlarda (%41.4) erkeklere (%18.5) göre oral mukoza tutulumu yüksekti. Pemfigusta göz mukozası tutulumunun en yaygın klinik şeklinin konjonktivit olduğu bildirilmiştir (12). Bu çalışmada da %30.4 oranında konjonktivit tespit edildi ve erkeklerde anlamlı yüksek olması dikkat çekici idi.

Cura ve ark.'nın çalışmasının diğer sonuçlarına göre 40 yaşından önce hastalık başlangıcının, generalize deri lezyonları, kortikosteroid koruyucu tedavi ihtiyacı ve refrakter hastalıkla ilişkili olduğu ve sonuç olarak 40 yaşından önce hastalık başlangıcının pemfiguslu hastalarda kötü prognozun bir işareti olabileceği bildirilmiştir (10). Bu çalışmada ise Cura ve ark.'nın sonuçlarından farklı olarak yaş ile hastalık şiddeti arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi.

Pemfigus tedavisinde sistemik kortikosteroidler en yaygın kullanılan ilaçlardır ve çoğu kılavuzda hafif, orta ve şiddetli hastalığı olanlarda birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak kılavuzlar arasında başlangıç dozu, azaltma şeması ve nüks yönetimi açısından birçok farklılık vardır. Diğer bir tedavi ajanı

olan rituksimab en sık kullanılan anti-CD20 monoklonal antikordur. CD20-pozitif B lenfositlerini periferik kandan tüketir ve antikör aracılı otoimmün hastalıklarda kullanılır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), rituksimabı 2018'de orta ve şiddetli pemfigusta birinci basamak tedavi olarak onaylamıştır (13). Pemfigusun kronik seyri göz önüne alındığında, sistemik kortikosteroid dozunu azaltmaya yardımcı immünsüpresif kortikosteroid koruyucu ek bir tedaviye ihtiyaç vardır (14). Azatiyopirin (AZA) ve mikofenolat mofetil (MM) gibi immünsüpresif ilaçlar kortikosteroid koruyucu olarak yaygın kullanılmaktadır ancak doz rejimleri standardize edilmemiştir (13). Rituksimab ile birlikte kısa süreli sistemik kortikosteroidlerin, standart doz sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında 3 kat daha yüksek tam remisyon oranı ve 2 kat daha az nüks oranı sağladığı bildirilmiştir (15). Yakın zamanlı bir çalışmada rituksimabın PV'li hastalarda 52 haftalık sürede tam remisyon sağlamada MM'den üstün olduğu desteklenmiş ancak yan etkilerin rituksimab grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir (16). Cura ve ark.'nın çalışmasında AZA'nın en yaygın reçete edilen kortikosteroid koruyucu ilaç olduğu ve tedavisiz 15 hastada (%47) tam remisyon sağlandığı bilgileri de yer almaktadır (10). Bu çalışmada da en sık reçete edilen kortikosteroid koruyucu ilaç AZA, diğer kortikosteroid koruyucu ilaçlar ise MM ve intravenöz immünglobulin (IVIG) olarak yer aldı. Bu çalışmada minimal tedavili veya tedavisiz tam remisyon oranı %57.1 idi. Rituksimab tedavisi alan hastalardaki minimal tedavili veya tedavisiz tam remisyon oranları standart sistemik kortikosteroid tedavisi olanlara göre anlamlı olmasa da daha yüksek tespit edildi. Bu da literatür ile uyumlu bir sonuç olarak değerlendirildi.

Mortalite riski PV'li hastalarda genel popülasyona göre 3 kat artmış iken PF'li hastalarda önemli bir artış tespit edilmemiştir (2). Cura ve ark.'nın çalışmasında tedavisiz 15 hastada (%47) tam remisyon sağlandığı, ortalama 14 ay hastaliksız kaldığı ve 2 (%6) hastanın vefat ettiği bildirilmiştir (10). Bu çalışmada minimal tedavili remisyon oranı %30.4, tedavisiz tam remisyon oranı %26.8 olarak tespit edilirken tamamı PV tanılı 4 (%7.1) hastanın vefat ettiği tespit edildi.

Bir otoimmün hastalık olan pemfiguslu hastalar ve akrabalarında diğer otoimmün hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (2). Pemfigus ile yakın ilişkili spesifik otoimmün bir hastalık tanımlanmamış olmakla birlikte otoimmün tiroid hastalıkları, romatoid artrit ve tip1 DM'nin yaygın olduğu bildirilmiştir (17). Chiu ve ark.'nın çalışmasında pemfigus ile Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus ve alopesi areata gibi bazı otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki özellikle de kadın hastalarda belirgin şekilde doğrulanmış ve ilaveten pemfigusta psoriasis riskinin de arttığına dikkat çekilmiştir (18). Başka bir çalışmada ise ülseratif kolit prevalansı artmış olarak bulunmuştur (19). Bu çalışmada pemfigusa eşlik eden hastalıklar sıklık sırasına göre osteoporoz (%58.9), kandida enfeksiyonu (%53.6), hiperlipidemi (%46.4), HT (%30.4), DM (%26.8), farenjit (%28.6) ve sistit (%17.9) olarak tespit edildi. Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kemik kırılma oranında artış ile karakterize, 50-60 yaş arası kadınlarda %15 ve 70 yaş

üstü kadınlarda %45 prevalansı ile en yaygın metabolik kemik hastalığı olarak kabul edilir. 50-60 yaşları arasında erkeklerde %2.4'lik daha az bir oran bulunmakla birlikte ve 70 yaş üzerinde %17'ye çıktığı bildirilmiştir. Osteoporoz prevalansı yaşla birlikte artar. Postmenopozal kadınların %40'ında ve erkeklerin %60'ında kemikleri etkileyen bir alt hastalık mevcuttur. PV'li hastalarda kronik inflamasyon ve sistemik kortikosteroid kullanımı osteoporoz riskini artırmaktadır (20). Chovatiya ve ark.'nın çalışmasında pemfiguslu ve uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi alan hastalarda osteopeni, osteoporoz ve patolojik kırık riskinin çok arttığı bildirilmiştir (21). Pemfiguslu hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %40.4'ünde osteoporoz tespit edildiği, yaş, cinsiyet, sistemik kortikosteroid ve proton pompa inhibitörü tedavisinin süresi dahil pek çok faktör dışlandığında da pemfigus ile osteoporoz ilişkisinin devam ettiği bildirilmiştir (22). Bu çalışmada pemfigusa eşlik eden en sık hastalık osteoporozdu. Bu sonucu hastalığın kendisinin osteoporoz ile ilişkili yapısı, hastaların yaşı, tedavisinde

sistemik kortikosteroid ve yanısıra proton pompa inhibitörlerinin kullanılmasının ortaya çıkardığı görülmektedir. Çalışmada osteoporozun kadınlarda (%55.2) ve erkeklerde (%65.4) benzer oranlarda olduğu tespit edildi. Pemfigusla ilişkili diğer hastalıklar cinsiyet ve yaş açısından değerlendirildiğinde hastalarda yaş arttıkça HT, hiperlipidemi, pulmoner emboli ve benign prostat hipertrofisi oranında anlamlı artış tespit edildi. HT ve hiperlipidemi gibi hastalıkların oranının artmış olmasında ise yaşın yanında sistemik kortikosteroid tedavisinin katkısı olduğu düşünüldü. Diğer taraftan idrar yolu enfeksiyonunun kadınlarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ve bu sonuç kadınlar için beklenen bir durum olarak kabul edildi. Sonuç olarak bu çalışmada pemfiguslu hastalarda osteoporoz, HT, hiperlipidemi dikkat çekici oranda yüksek bulundu. Dolayısıyla pemfiguslu hastalarda tedavi planlanırken eşlik eden hastalıklar ve sistemik kortikosteroid tedavisinin getireceği ek riskler ortaya konmalı hastaların takibi dikkatli yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Malik AM, Tupchong S, Huang S, et al. An Updated Review of Pemphigus Diseases. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57: 1080.
2. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* 2018; 66: 255-270.
3. Kridin K, Schmidt E. Epidemiology of Pemphigus. *JID Innov* 2021; 1: 100004.
4. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet* 2019; 394: 882-894.
5. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol* 2019; 94: 264-278.
6. Matthews R, Ali Z. Comorbid mental health issues in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Clin Exp Dermatol* 2022; 47: 24-29.
7. Uzun S, Durdu M, Kaya Tİ, Aktan Ş. Otoimmün Büllöz Hastalıklar. 1.Baskı, İstanbul: Galenos Yayınevi, 2017: 83.
8. Altun E, Yaylı S, Selçuk LB, Arica DA, Bahadır S. Clinical and Demographic Characteristics of Pemphigus Vulgaris Patients. *Acta Dermatovenerol Croat* 2018; 26: 119-125.
9. Batistella EA, Sabino da Silva R, Rivero ERC, Silva CAB. Prevalence of oral mucosal lesions in patients with pemphigus vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2021; 50: 750-757.
10. Cura MJ, Torre AC, Cueto Sarmiento KY, et al. Pemphigus Vulgaris: A Retrospective Cohort Study of Clinical Features, Treatments, and Outcomes. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2020; 111: 398-407.
11. Alshami ML, Aswad F, Abdullah B. A clinical and demographic analysis of oral pemphigus vulgaris: A retrospective cross-sectional study from 2001 to 2021. *Health Sci Rep* 2022; 5: e832.
12. Memar O, Jabbehari S, Caughlin B, Djalilian AR. Ocular surface involvement in pemphigus vulgaris: An interdisciplinary review. *Ocul Surf* 2020; 18: 40-46.
13. Zhao W, Wang J, Zhu H, Pan M. Comparison of Guidelines for Management of Pemphigus: a Review of Systemic Corticosteroids, Rituximab, and Other Immunosuppressive Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61: 351-362.
14. Montagnon CM, Tolkachjov SN, Murrell DF, Camilleri MJ, Lehman JS. Intraepithelial autoimmune blistering dermatoses: Clinical features and diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 1507-1519.
15. Frampton JE. Rituximab: A Review in Pemphigus Vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 149-156.
16. Werth VP, Joly P, Mimouni D, et al. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med* 2021; 384: 2295.
17. Parameswaran A, Attwood K, Sato R, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol* 2015; 172: 729-738.
18. Chiu YW, Chen YD, Hua TC, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with pemphigus: a nationwide case-control study in Taiwan. *Eur J Dermatol* 2017; 27: 375-381.
19. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Ulcerative colitis associated with pemphigus: a population-based large-scale study. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1360-1364.
20. Sirufo MM, De Pietro F, Bassino EM, Ginaldi L, De Martinis M. Osteoporosis in Skin Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 4749.
21. Chovatiya R, Silverberg JL. Association of pemphigus and pemphigoid with osteoporosis and pathological fractures. *Arch Dermatol Res* 2019; 312: 263-271.
22. Wohl Y, Dreier J, Cohen AD. Pemphigus and osteoporosis: a case-control study. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1126-1131.