T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE DİYET İLİŞKİSİ

Dr. Tuğba İlter Güneç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE DİYET İLİŞKİSİ

Dr. Tuğba İlter Güneç

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren bilgi ve tecrübelerinin yanı sıra sabırlı, şefkatli ve adaletli kişiliğiyle yoluma her daim ışık tutan, bana dermatolojiyi sevdiren, hem mesleki hem de insani öğretilerini örnek aldığım, kendisiyle çalışmaktan ve öğrencisi olmaktan büyük mutluluk ve gurur duyduğum kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu'ya;

Uzmanlık eğitimimde birlikte çalışma fırsatı bulamasam da, kliniğimizin gelişmesi ve ilerlemesinde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimleriyle bizlere rehberlik eden değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Uzmanlık eğitimimde birlikte kısa süreli çalışma fırsatı bulsam da bilgisi ve tıbbi yaklaşımının yanında daima sevecen ve pozitif kişiliğiyle hatırlayacağım değerli hocam Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e;

Yüksek enerjisi ve pozitif kişiliğiyle bana ilham veren, sanata ve doğaya olan sevgisiyle her zaman hatırlayacağım değerli hocam ve ablam Doç. Dr. Asude Kara Polat'a;

Akademik çalışma disiplinine hayran olmanın yanı sıra asistanlığımın ilk günlerinden itibaren espirileriyle beni daima güldüren değerli hocam ve ablam Doç. Dr. Vildan Manav'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca farklı dönemlerde çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Uzm. Dr. Duygu Yamen, Uzm. Dr. Ebru Sarıkaya Tellal ve Doç. Dr. Sevil Savaş Erdoğan'a;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, iş ortamını güzelleştiren ve dostluklarıyla güven veren, her zaman yanımda olduklarını bildiğim çok değerli çalışma arkadaşlarım; Dr. Ozan Erdem, Dr. Ecem Zeliha Ergün, Dr. Elif Bal Avcı, Dr. Cemre Büşra Türk, Dr. Dilara İlhan Erdil, Dr. Yusuf Mert Döş, Dr. Fatma Kaya Kıraç, Dr. Ecenur Odabaşı, Dr. Yasin Özdemir, Dr. Yavuz Selim Pilis, Dr. Ayşe Kübra Taktak, Dr. Banu Yıldıran, Dr. Didem Gereklioğlu, Dr. Didem Kaçan, Dr. Ecem Yavuz, Dr. Emre Ulusoy, Dr. Emrehan Hakkoymaz, Dr. Helin Dündar, Dr. İpek Şakir, Dr. Selma Nur Çağlar, Dr. Şeyma Karaduman, Dr. Tuğçe Kılıç, Dr. Yasemin Bolat,

Dr. Ekin Hız, Dr. Faruk Emre Enikonu, Dr. Kadir Kaya, Dr. Murat Özkan, Dr. Nazlı Apucu, Dr. Nurefşan Almacı, Dr. Selin Kaya, Dr. Sueda Şanlı, Dr. Tuğçe Nur İzbudak, Dr. Yasemin Dündar, Dr. Zeki Arıcı, Dr. Meltem Cebeci, Dr. Ayliz Aksoy, Dr. Hilal Kul, Dr. Esin Kaplan, Dr. Asya Almila Can, Dr. Hazal Baltacı ve Dr. Ahmet Emre Avcı'ya;

Çalışmaktan keyif aldığım Esma Yiğit Harman, Kamuran Koncaoğlu, Yasemin Yüksel Bilgiç, Beyza Bektaş, Kübra Bıdı, Betül Topçuoğlu, Halime Öztokay, Dilber Vural, Şehri Kozak ve Ramazan Oral başta olmak üzere kliniğimizin tüm hemşire, çalışan ve personellerine;

Bugün bulunduğum noktaya gelebilmemi onlara borçlu olduğumu bildiğim, beni koşulsuz şartsız saf sevgiyle ve büyük özverilerle büyüten, hayatta desteklerini her zaman hissettiğim ve emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim canım annem ve babama;

Son olarak bu hayattaki en büyük şansım, hayatıma girdiğimi ilk günden itibaren bana tüm sevgisini ve desteğini veren hayat arkadaşım, canım eşim Dr. Erman Güneç'e;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba İlter Güneç

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

TABLO LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**

RESİM LİSTESİ ..... **xi**

ÖZET ..... **xii**

ABSTRACT ..... **xiv**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1. PEMFİGUS 3

2.1.1 Tanım ve Sınıflandırma 3

2.1.2 Epidemiyoloji 4

2.1.3 Etiyoloji 5

2.1.3.1 Genetik faktörler 5

2.1.3.2 İlaçlar 6

2.1.3.3 Diyet 7

2.1.3.4 Enfeksiyonlar 8

2.1.3.5 Malignite 9

2.1.3.6 Fiziksel ajanlar 9

2.1.3.7 Gebelik ve Hormonlar 10

2.1.3.8 Stres 10

2.1.3.9 Diğer 10
2.1.4 Patogenez 11
2.1.5 Klinik 12
2.1.6 Tanı 14
2.1.7 Ayırıcı Tanı 15
2.1.8 Tedavi 15
2.1.8.1 Kortikosteroidler 16
2.1.8.2 Rituksimab 17
2.1.8.3 Azatioprin 17
2.1.8.4 Mikofenolat mofetil 18
2.1.8.5 İntravenöz immünglobinler 18
2.1.8.6 İmmünadsorbsiyon 18
2.1.8.7 Siklofosfamid 19
2.1.8.8 Destekleyici tedaviler 19
2.2. OKSİDATİF STRES 20
2.2.1 Tiyol-Disülfit Dengesi 21
2.2.2 Toplam Antioksidan Kapasite, Toplam Oksidan Kapasite, Oksidatif Stres İndeksi 22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 23
3.1. ETİK KURUL 23
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI 23
3.3. ÇALIŞMA METODU VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI 24
3.3.1. Pemfigus Hastalık Alan İndeksi (PDAI) 24
3.3.2 Katılımcıların Besin Tüketim Durumu 25

3.3.3. Serum Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması 25
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 26
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 27
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇLAR 48
7. KAYNAKLAR 49
ÖZGEÇMİŞ 58
EKLER 61
EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU 61
EK-2: ETİK KURUL KARARI 65
EK-3: Tez çalışma formu 67
EK-4: Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu 71
EK-5: Pemfigus Hastalık Alan İndeksi 74

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD : Atopik dermatit

AHEI : Alternatif Sağlıklı Beslenme İndeksi

DİF : Direkt immünofloresan

DNA : Deoksiribonükleik asit

Dsg1 : Desmoglein-1

Dsg3 : Desmoglein-3

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

GPO : Glutatyon peroksidaz

GR : Glutatyon redüktaz

GSH : İndirgenmiş glutatyon

GSSG : Glutatyon disülfit

HLA : İnsan lökosit antijeni

İF : İmmünofloresan

İİF : İndirek immünofloresan

İL : İnterlökin

KS : Kortikosteroid

MAPK : Mitojen aktive protein kinaz

MDA : Malondialdehit

NAC : N-asetilsistein

NADP : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NF-κB : Nuklear factor kappa B

NOD2 : Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Alanı 2

ORAC : Oksijen radikal absorbans kapasitesi

OSİ : Oksidatif stres indeksi

PDAI : Pemfigus Hastalık Alan İndeksi

PF : Pemfigus foliaseus

PNP : Paraneoplastik pemfigus

PV : Pemfigus vulgaris

ROT : Reaktif oksijen türleri

SOD : Süperoksit dismutaz

TAK : Total antioksidan kapasite

Th2 : T helper 2

TOK : Total oksidan kapasite

TPMT : Tiyopürin metiltransferaz

YAP : Yes associated protein

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması 3

Tablo 2. PV ve kontrol grubunun demografik verileri..... 28

Tablo 3. PV ve kontrol grubunun metabolik özellikleri 29

Tablo 4. Pemfigus vulgaris hastalarının klinik özellikleri 29

Tablo 5. PV ve kontrol grubunun serum nativ tiyol, total tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması 30

Tablo 6. Pemfigus vulgaris hastalarında komorbidite varlığına göre serum nativ tiyol, total tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması 30

Tablo 7. Pemfigus vulgaris ve kontrol grubunun ortalama makro besin öğesi alım miktarları..... 31

Tablo 8. Pemfigus vulgaris ve kontrol grubunun ortalama mikro besin öğesi alım miktarları..... 32

Tablo 9. Pemfigus vulgaris ve kontrol grubu serum total tiyol, nativ tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin ROC eğri analizi 33

Tablo 10. PV grubunda serum total tiyol, nativ tiyol, disülfit, TAK, TOK ve OSİ değerlerinin klinik parametrelerle korelasyonu 34

Tablo 11. PV grubunda serum total tiyol, nativ tiyol ve disülfit değerlerinin makro ve mikro besin öğeleri ile korelasyonu 35

Tablo 12. PV grubunda serum TAK, TOK ve OSİ değerlerinin makro ve mikro besin öğeleri ile korelasyonu 35

Tablo 13. Hastalık şiddetine göre klinik özelliklerin karşılaştırılması 36

Tablo 14. Hastalık şiddetine göre serum nativ tiyol, total tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması 36

Tablo 15. Lezyonel tutulum yerine göre klinik özelliklerin karşılaştırılması 37

Tablo 16. Lezyonel tutulum yerine göre serum nativ tiyol, total tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması 37

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Pemfigus etiyopatogezinde rolü olan faktörler* 5

Şekil 2. PV hastalarında total tiyol, nativ tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin sensitivite ve spesifite analizleri 33

RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

Resim 1. PV hastasında normal deri üzerinde gelişmiş gevşek büller ve bül artıklarının izlendiği erode alanlar (a). Oral mukozada erode alanlar (b). 14

ÖZET

PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE DİYET İLİŞKİSİ

Amaç: Pemfigus vulgaris (PV), deri ve muköz membranlarda bül ve erozyon oluşumu ile karakterize kronik, otoimmün büllöz dermatozdur. PV'nin etiyopatogenezinde otoantikor oluşumu ile ilgili mevcut araştırmalar bulunmasına rağmen, oksidatif stres ile ilişkisi hakkında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, PV hastalarında diyet ve oksidatif stresin rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya PV tanısı konmuş 27 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, benzer komorbiditelere sahip 27 kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastalık şiddeti Pemfigus Alan Şiddet İndeksi (Pemphigus Disease Area Index) ile hesaplanmıştır. Venöz kandan total tiyol, nativ tiyol, total oksidan kapasite (TOK) ve total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri ölçülmüştür. Total ve nativ tiyol değerlerinden disülfit düzeyi hesaplanmış, TOK ve TAK düzeylerinin oranlanmasıyla oksidatif stres indeksi (OSİ) belirlenmiştir. Katılımcıların diyet kayıtlarından elde edilen verilerle günlük makro ve mikro besin alım değerleri ile diyetin total antioksidan kapasite değeri (oksijen radikal absorbans kapasitesi - ORAC) hesaplanmıştır.

Bulgular: PV grubunun serum nativ tiyol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p<0.001$), serum disülfit düzeyleri ise yüksek ($p=0.024$) bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarında serum TOK, TAK ve OSİ değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). PDAI skoru 15 ve üzerinde olan hastalarda serum total tiyol ($p=0.013$), nativ tiyol ($p=0.016$) ve disülfit ($p=0.039$) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Mukozal tutulumu olan hastalarda total tiyol ($p<0.001$), nativ tiyol ($p=0.018$) ve disülfit ($p<0.001$) düzeyleri mukokutanöz tutulumu olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Makro ve mikro besin alımı karşılaştırıldığında, hasta grubunda ortalama niasin ($p=0.038$) ve ORAC ($p=0.046$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. PDAI

skoru ve anti-dsg 1 değerleri ile serum total tiyol (p=0.014; p=0.012), nativ tiyol (p=0.016; p=0.048) ve disülfit (p=0.046; p=0.026) düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Serum TAK düzeyleri ile anti-dsg 1 (p=0.032) ve ORAC (p=0.042) değerleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç: PV'de oksidan/antioksidan dengesinin oksidan lehine değiştiği, hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar oksidatif strese bağlı protein oksidasyonunun ve düşük antioksidan beslenmenin PV patogenezinde rol oynayabileceği ve ve antioksidanlardan zengin diyetin hastalığın tedavisine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: pemfigus vulgaris, tiyol, disülfit, oksidatif stres, ORAC

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND DIETARY INTAKE IN PEMPHIGUS VULGARIS

Aim: Pemphigus vulgaris (PV) is a chronic autoimmune bullous dermatosis, defined by the formation of bullae and erosions on the skin and mucous membranes. While there is existing research on autoantibody formation in the etiopathogenesis of PV, there is a paucity of studies examining its relationship with oxidative stress. The objective of this study was to investigate the role of diet and oxidative stress in PV patients.

Materials and Methods: The study included 27 patients diagnosed with PV and 27 age- and gender-matched controls with similar comorbidities. The severity of the disease was quantified using the Pemphigus Disease Area Index (PDAI). The levels of total thiol, native thiol, total oxidant capacity (TOC), and total antioxidant capacity (TAC) were quantified in venous blood samples. The disulfide level was calculated from the total and native thiol levels, and the oxidative stress index (OSI) was determined by the ratio of the total oxidant capacity (TOC) and total antioxidant capacity (TAC) levels. The daily macro and micronutrient intake values and the total antioxidant capacity (oxygen radical absorbance capacity, ORAC) of the diet were calculated from the data obtained from the diet records of the participants.

Results: The PV group exhibited significantly lower serum native thiol levels ($p < 0.001$) and significantly higher serum disulfide levels ($p = 0.024$) compared to the control group. No statistically significant difference was observed between the serum TOC, TAC, and OSI values in the patient and control groups ($p > 0.05$). Serum total thiol, native thiol, and disulfide levels were significantly lower in patients with a PDAI score of 15 and above ($p=0.013$, $p=0.016$, and $p=0.039$, respectively). The total thiol ($p < 0.001$), native thiol ($p = 0.018$), and disulfide ($p < 0.001$) levels were observed to be higher in patients with mucosal involvement than in patients with mucocutaneous involvement. A comparison of macro and micronutrient intake revealed that the mean niacin ($p=0.038$) and ORAC ($p=0.046$) values were significantly lower in the patient

group than in the control group. A negative correlation was observed between the PDAI score and anti-dsg 1 values and serum total thiol (p=0.014; p=0.012), native thiol (p=0.016; p=0.048), and disulfide (p=0.046; p=0.026) levels. A positive correlation was identified between serum TAC levels and anti-dsg 1 (p=0.032) and ORAC (p=0.042) values.

Conclusion: It has been demonstrated that the oxidant/antioxidant equilibrium in PV is shifted in favor of oxidants, which is associated with the severity of the disease. These findings indicate that oxidative stress-induced protein oxidation and inadequate antioxidant intake may contribute to the pathogenesis of PV. Furthermore, a diet rich in antioxidants may prove beneficial in the treatment of the disease.

Key words: pemphigus vulgaris, thiol, disulfide, oxidative stress, ORAC

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pemfigus vulgaris (PV), deri ve mukozal yüzeylerde bül ve erozyon oluşumu ile ortaya çıkan, tekrarlayan alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden, otoimmün büllöz bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte genetik predispozisyon zemininde otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar, maligniteler, ilaçlar, nutrisyonel faktörler, ultraviyole, iyonizan radyasyon, hormonlar ve emosyonel stres gibi birçok çevresel faktörün rol aldığı ileri sürülmüştür. Patogenezinde keratinosit hücre yüzey antijenleri olan desmoglein 1 ve desmoglein 3'e antikorların bağlanması hücreler arası adezyon kaybına yol açarak akantoliz ve intraepidermal ayrışmaya neden olduğu bilinmektedir (1, 2). PV'de akantoliz oluşumuna ilişkin yapılan çalışmalarda, desmoglein antijenleri ile immünolojik etkileşimin yanı sıra desmoglein dışındaki proteinlere karşı antikorların gelişimi, hücresel sinyal yolaklarının ve apoptotik süreçlerin aktivasyonu ve T helper 2 (Th2) ağırlıklı inflamasyon paterninin izlendiği gösterilmiştir. Patolojik mekanizmaların ortaya çıkışının oksidatif stres ve antioksidan sistem bozuklukları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Pemfigus hastalarının doku ve serum örneklerinde oksidatif stres parametrelerinin arttığı ve antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir (3-5).

Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunma sistemleri ile serbest radikal türleri arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Reaktif oksijen türleri (ROT), metabolik süreçler sırasında fizyolojik olarak düşük seviyelerde sentezlenen ve redoks reaksiyonlarına katılan moleküllerdir (6, 7). ROT'un yüksek düzeyde üretilmesi, hücresel protein, lipit ve DNA üzerinde oksidatif modifikasyonlara yol açarak bu moleküllerin doğal yapı ve fonksiyonlarını kaybetmesine neden olmaktadır. Hücresel proteinlerdeki oksidatif değişiklikler yeni epitopların oluşumuna yol açarak otoimmün reaksiyonlara ve inflamasyona yol açmaktadır (8-10).

Biyolojik bir sistemdeki oksidatif stres seviyesini belirlemek için birçok belirteç kullanılmış olsa da son zamanlarda araştırmalar yeni bir belirteç olan tiyol-disülfit dengesine odaklanmıştır (11, 12). Tiyoller, yapısında bulunan sülfidril grupları ile elektron donörü olarak hareket ederek antioksidan görevi görürler. Oksidatif stres koşullarında, tiyollerin reaktif oksijen türleri ile reaksiyonu sülfidril gruplarının oksidasyonuna ve disülfit bağlarının oluşumuna neden olmaktadır. Disülfit bağlarının

redüktaz enzimleri ile tekrar tiyol gruplarına indirgenmesiyle sistemik dolaşımda tiyol-disülfit dengesi korunur (13, 14). Son yıllarda psöriazis, atopik dermatit, liken planus, seboreik dermatit, akne vulgaris, vitiligo ve rozase gibi çeşitli dermatolojik hastalıkların patogenezinde bu dengenin bozulduğu öne sürülmektedir (15).

İmmünmodülatör etkileri olan belirli besin maddelerinin eksikliğinin veya fazlalığının büllöz hastalıklar da dahil olmak üzere pek çok deri hastalığının patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (16). Literatürde tiyol, fenol, izotiyosiyanat ve tanen içeren gıdaların, pemfigusu tetiklediği bilinen tiyol ve fenol grubu ilaçlarla benzer kimyasal yapıya sahip olmaları nedeniyle hastalığın etiyolojisinde yer alabileceği vurgulanmaktadır. Bununla birlikte çalışmaların çoğu vaka serisi olup, kanıt düzeyi sınırlıdır. Günümüzde hastaların diyetlerini kısıtlamaları gerektiği konusunda geçerli bir konsensüs bulunmamaktadır (17-21). PV hastalarında oral alımın bozulması ve epidermal doku kaybı nedeniyle, antioksidan enzimlerin kofaktörü olarak görev alan eser element düzeyinde azalmaya neden olmaktadır. PV hastalarında serum çinko, selenyum ve bakır gibi elementlerin eksiklikleri oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir (22-24). Ekzojen antioksidanların gıda türevleri veya diyet takviyeleri yoluyla kullanımının otoimmün hastalıklarda redoks dengesinin korunmasında ve hastalık şiddetinin azaltılmasında etkili olduğu bilinmektedir (25).

PV hastalarında sistemik dolaşımdaki oksidatif stresin arttığı gösterilmesine rağmen, literatürde tiyol-disülfit dengesi ile oksidatif stresin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca, hastaların diyet özellikleri ile bu parametrelerin birlikte incelendiği bir araştırma da mevcut değildir. Endojen enzimatik sistemler hücresel antioksidan kapasiteye katkıda bulunurken, plazmadaki antioksidan kapasitenin diyetle alınan antioksidanlardan etkilendiği bilinmektedir (26). Bu çalışmada, tiyol-disülfit dengesi, oksidatif stres ve diyet özelliklerinin incelenmesi ve bu parametrelerin birbirleriyle ve hastalık özellikleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. PV hastalarında gelişen oksidatif stres koşullarının nativ tiyol düzeylerini azaltacağı ve disülfit düzeylerini artıracağı; diyetle düşük düzeyde alınan antioksidan mikro besinlerin hastalığı tetikleyebileceği hipotezi oluşturulmuştur. Bu çalışmanın PV'nin etiyopatogenezine ve hastalığın remisyon dönemine katkıda bulunabilecek yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PEMFİGUS

2.1.1 Tanım ve Sınıflandırma

Pemfigus, intersellüler keratinosit adezyon molekülleri olan desmozomal proteinlere karşı gelişen otoantikorlar nedeniyle intraepidermal ayrışma görülen, deri ve müköz membralarda bül ve erozyonlar ile karakterize, kronik otoimmün büllöz bir hastalıktır (27). Pemfigus terimi Yunanca kabarcık veya baloncuk anlamına gelen 'pemphix' kelimesinden köken alır (28). İlk olarak 1791 yılında Wichman tarafından tanımlanmıştır (1). Pemfigus grubu epidermal ayrışma düzeyi, hedef antijen, sorumlu antikor tipi, etiyoloji ve bazı klinik özelliklerine göre alt gruplara ayrılır (Tablo 1). Pemfigus vulgaris (PV) ve pemfigus foliaseus (PF) hastalığın iki temel alt sınıfını oluşturur. Pemfigus herpetiformis, IgA pemfigus ve paraneoplastik pemfigus nadir görülen diğer alt tiplerdir. Pemfigus vejetans PV'nin; fogo selvagem ve pemfigus eritematozus PF'nin klinik varyantı olarak tanımlanmıştır (29).

Tablo 1. Pemfigus grubu hastalıkların sınıflandırılması

Pemfigus vulgaris ▪ Pemfigus vejetans (Neumann tipi; Hallopeau tipi)
Pemfigus foliaseus ▪ Fogo selvagem (Endemik pemfigus foliaseus) ▪ Pemfigus eritematozus (Senear-Usher Sendromu)
IgA pemfigusu ▪ İntraepidermal nötrofilik tipi ▪ Subkorneal püstüler dermatoz tipi
Pemfigus herpetiformis
Paraneoplastik pemfigus

2.1.2 Epidemiyoloji

Pemfigusun epidemiyolojik özellikleri etnik kökene ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Pemfigus vulgaris en sık görülen alt tip olup dünya çapında yıllık insidansın milyonda 1 ile 5 arasında değiştiği görülmektedir (30). PV tüm dünyada görülmekle birlikte özellikle Aşkenaz Yahudilerinde ve Akdeniz kökenli topluluklarda daha sık bildirilmiştir. Kridin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, PV insidansının Yahudi kökenli bireylerde Arap kökenli bireylere göre 3,6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (31). Yaylı ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, bir yıl içinde 192 vaka tespit edilmiş ve insidansın milyonda 4,7 olduğu rapor edilmiştir (32).

Epidemiyolojik çalışmalarda bildirilen kadın/erkek oranı genellikle 1-7:1 aralığında değişmektedir ve çoğu kohort kadınların daha fazla etkilendiğini göstermektedir (27). Ancak Suudi Arabistan, Kuveyt, Bangladeş ve Çin gibi bazı ülkelerde erkeklerin daha fazla etkilendiğine dair raporlar bulunmaktadır (33-36). Uzun ve arkadaşları tarafından Akdeniz bölgesinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise yıllık insidansın milyonda 2,4 ve kadın/erkek oranının 1:1,4 olduğu bildirilmiştir (37).

Pemfigus foliaseus endemik ve sporadik olmak üzere iki forma ayrılmıştır. Klinik ve histopatolojik olarak ayrımı yapılamayan bu formlar görüldükleri coğrafi bölgelere göre isimlendirilmektedir. Sporadik PF'nin yıllık insidansı Güney Kore'de milyonda 1,1 (38) ve etnik kökenden bağımsız olarak Kuzey İsrail'de milyonda 0,8 (31) olarak rapor edilmiştir. Endemik form, Kuzey Afrika ve Güney Amerika'nın belirli kırsal alanlarında baskın pemfigus varyantı olmakla birlikte 1980'ler ve 1990'larda özellikle Brezilya'nın güneydoğusunda nüfusun %3'üne ulaşmıştır. Bu durum kötü hijyen ve barınma koşulları ile ilişkilendirilmiştir (39).

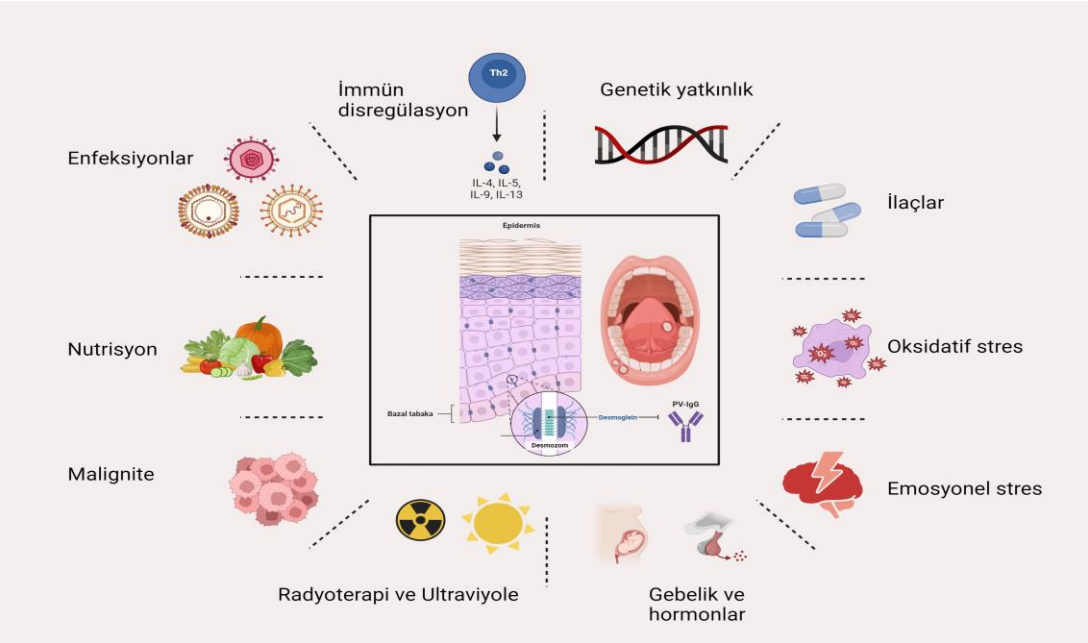
Pemfigus herpetiformis ve IgA pemfigus diğer varyantlara kıyasla daha nadir görüldüğü için epidemiyolojik bilgileri sınırlıdır.

Pemfigus vakalarının çoğunluğu 40 ile 60 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır (40). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı Kuveyt'te 36,5 (34), Birleşik Krallık'ta ise 71 (41) ve ülkemizde 50,4 (42) olarak bildirilmiştir. Hastaların %30 kadarının 20

yaşından küçük olduğunun bildirildiği endemik bölgeler dışında, çocuklarda pemfigus nadir görülmektedir (43).

2.1.3 Etiyoloji

Pemfigusun etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup hastalığın gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Pemfigus genetik yatkınlık temelinde ortaya çıkan ve çeşitli endojen ve ekzojen faktörler tarafından tetiklenen otoimmün bir hastalıktır.



Şekil 1. Pemfigus etiyopatogezinde rolü olan faktörler*

**Biorender ile oluşturulmuştur.*

2.1.3.1 Genetik faktörler

Genetik faktörlerin varlığını destekleyen birçok çalışma ile pemfigusun insan lökosit antijeni (HLA) sınıf II alelleri ile ilişkisi gösterilerek poligenik bir hastalık olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, pemfigus hastalarının sağlıklı birinci derece akrabalarının serum örneklerinde düşük seviyelerde pemfigus otoantikorları tespit edilmiştir (44). Bazı HLA alelleri risk faktörü olarak tanımlanmış olsa da spesifik bir HLA genetik profili ile hastanın klinik durumu arasında doğrudan bir ilişki

kurulmamıştır (45). Bir meta-analizde, Aşkenazi Yahudilerinde HLA-DRB1*0402 alelinin ve Musevi olmayan Asyalı ve Avrupalı bireylerde HLA-DRB1*1401, HLA-DQB1*0503, HLA-DRB1*1404 alellerinin pemfigus ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. DRB1*04, DRB1*08 ve DRB1*14 alelleri PV için duyarlılık faktörü olarak işlev görürken, DRB1*03, DRB1*07 ve DRB1*15 alellerinin PV ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır (46).

PV insidansının yüksek olduğu etnik gruplarda yapılan bir genom ilişkilendirme çalışmasında, Yahudi ve Mısır kökenli bireylerde apoptoz ve inflamasyonu düzenleyen ST18 genindeki tek nükleotid polimorfizminin varlığı Alman hastalarda doğrulanmamıştır; bu da ST18 geninin bazı popülasyonlara özgü bir yatkınlık sağlayabileceğini düşündürmektedir (47).

HLA sınıf II lokuslarından HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*14, endemik olmayan pemfigus foliaseus ile ilişkilendirilmiştir ve endemik formda ise HLA-DRB1*1402 ve HLA-DR*0404 alelleri ile güçlü bir ilişki saptanmıştır (48).

2.1.3.2 İlaçlar

Pemfigusu tetiklediği bilinen faktörler arasında ilaçların en belirgin ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlar içerdikleri kimyasal gruplara göre tiyol, fenol ve non-tiyol, non-fenol olarak gruplara ayrılmaktadır (49). Tiyol içeren ilaçların PF ile daha sık ilişkili olduğu, tiyol olmayan ilaçların ise PV ile daha sık ilişkili olduğu bildirilmiştir (50).

Tiyol ilaçlar kimyasal yapılarında bir sülfidril grubu bulundurur ve en çok suçlanan gruptur. İlaçlardaki sülfidril grubu, keratinosit agregasyon enzimlerinin inhibisyonu, akantolitik enzimlerin aktivasyonu, hücre membranlarında sistein-sistein bağları yerine tiyol-sistein bağları oluşturarak hücre adezyonunun bozulması ve desmozomal proteinlerin modifikasyonuna neden olarak otoantikor oluşumunu tetiklemesi gibi çeşitli mekanizmalarla hastalığı tetikler. Penisilamin, busilamin, kaptopril, tiyopronin, penisilin ve türevleri, piroksikam, tiyamazol ve altın sodyum tiyomalat örnek olarak gösterilebilir. Fenol grubu ilaçlar yapılarında hidroksil grubu içerirler ve keratinositleri farklı mekanizmalarla uyararak akantolizde rol oynayan IL-

1 ve TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını arttırırlar. Aspirin, rifampin, levodopa, eroin, fenobarbital, pentaklorofenol bu gruptadır (51, 52).

Non-tiyol, non-fenol ilaçlar ise otoantikor üretiminin uyarılması, keratinositler üzerinde hedef otoantijenlerin değiştirilmesi ve aşırı ekspresyonu, keratinositler tarafından plazminojen aktivatörlerinin salınımı gibi farklı sinyal yolakları aracılığıyla pemfigusu indükler. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, kalsiyum kanal bloklerleri, kaptopril dışındaki ACE inhibitörleri, glibenklamid, dipiron bu grupta bulunur (53).

2.1.3.3 Diyet

Günümüzde beslenme ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin otoimmün hastalıklara zemin hazırladığı bilinmektedir (54). Bazı besin maddelerinin eksik veya aşırı alımı otoimmün büllöz hastalıklar gibi deri hastalıklarını tetiklemektedir (16). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar, diyet özelliklerinin genetik yatkınlığı olan bireylerde pemfigusu tetikleyebilecek çevresel faktörlerden biri olabileceğini göstermektedir. Pemfigusu tetiklediği bilinen gıdaların tiyol, fenol, tanen, izotiyosiyanat ve fikosiyanin içerdiği bilinmektedir (55).

Kimyasal yapılarının tiyol grubu ilaçlara benzerliği nedeniyle gıdalardaki tiyol gruplarının de benzer mekanizmalarla hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Soğan, sarımsak, pırasa gibi Allium cinsine ait bitkiler moleküler yapılarında tiyol grupları içerir ve ilaçlarla benzer etkilere neden olabilir. Vaka raporlarında sarımsak ve pırasa tüketimi ile tetiklenen hastaların, bu besinler diyetten çıkarıldığında remisyona girdiği ve antikor titrelerinin azaldığı gösterilmiştir (56, 57). İn vitro bir çalışmada sarımsak bileşiklerinin 6 mM'den yüksek konsantrasyonda yedi deri örneğinin dördünde akantolizi indüklediğini gösterilmiştir (19).

Literatürde fenol gruplarının pemfigus ile ilişkisi, fenol içeren topikal ajanların uygulanmasından sonra gelişen pemfigus olgu raporlarına dayanmaktadır(58, 59). Bununla birlikte, Hintli hastalarda pemfigus insidansının yüksek olması ve hastalığın erken yaşta başlaması mango, kaju fıstığı ve karabiber gibi yüksek miktarda fenol içeren gıdaların tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (60).

Tanenler apoptoz indüksiyonu, enzim indüksiyonu, metal iyon şelasyonu ve protein çapraz bağlanması gibi etkileri olan polifenolik bileşiklerdir. Endemik PF'nin

sık görüldüğü Amazon Brezilya'sında, yerlilerin kullandığı su sistemlerindeki çözünmüş tanen miktarındaki artışın hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (61). Mango, ahududu, kızılcık, böğürtlen, şeftali, avokado, zencefil, çay ve kırmızı şarap tanen içeriği yüksek gıdalardır (62). Beslenme alışkanlıklarına göre sınıflandırılan bir hasta grubunda, tanenden zengin beslenen hastaların bül sıvısında tanen metabolitlerinin arttığı gösterilmiştir (20).

İzotiyosiyanatlar karnabahar, brokoli, lahana, yaban turpu, hardal, şalgam gibi bitkilerde bulunan sülfidril grubu içeren bileşiklerdir (63). Hardal yağında bulunan alil izotiyosiyanatın mukozada büllöz reaksiyona neden olduğu gösterilmiştir (64). Ancak literatürde bu gıdaların tüketimi ile indüklenen bir pemfigus olgusu bildirilmemiştir.

Fikosiyanin, Spirulina platensis gibi mavi-yeşil alglerde bulunan ve besin takviyesi olarak kullanılan bir proteindir. Literatürde bu besin takviyesinin alımıyla pemfigusun alevlendiğine dair iki vaka raporu bulunmaktadır, ancak alevlenmenin takviye alımıyla mı yoksa ilaç dozunun azaltılmasıyla mı ilgili olduğu net değildir (55).

Makro besinlerin pemfigusu tetikleme potansiyeli göz önüne alındığında mikro besinlerin de hastalığın patogenezinde kritik rolleri olabileceği düşünülmektedir. D vitamini immünmodülatör etkileri nedeniyle önemli bir ajandır ve eksikliği sistemik lupus eritematozus, vaskülit ve romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (65). Pemfigus hastalarında D vitamini eksikliği gösterilmiş ve hastalık şiddeti ile D vitamini düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (66, 67). Ayrıca bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementlerin serum düzeylerinde de azalma saptanmıştır (22).

2.1.3.4 Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonların immün yanıtı tetikleyerek otoimmün hastalıkları indüklediği veya şiddetlendirdiği bilinmektedir. Pemfigus etiyolojisi ile en sık ilişkili viral ajanlar herpes virüs grubuna aittir (68). PV'li 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada dolaşımdaki mononükleer hücrelerde ve doku örneklerinde herpes simpleks virüs (HSV), Ebstein-Barr virüsü ve human herpes virüs 6'ya ait DNA dizilerinin tespit edilmesi viral etkenlerin etiyolojide rolü olabileceğini göstermiştir. Bununla

birlikte, doku örneklerinde epitelyal bariyerin bozulması ve hastaların iyatrojenik immünsupresyonu nedeniyle viral enfeksiyonların sonradan eklenmiş olma olasılığı dışlanamadığı için kesin bir sebep-sonuç ilişkisi kurmak zordur (69). Kronik hepatit B ve HIV enfeksiyonlarının T hücre yanıtının baskılanmasına neden olarak otoimmüniteyi baskılayabileceği düşünülmektedir (70, 71). Hepatit C virüs enfeksiyonunun IFN-α2a ile tedavisinden sonra pemfigus geliştiğine dair vaka bildirimleri vardır (72, 73). Kronik viral enfeksiyonların reaktivasyonunu önlemek için sistemik kortikosteroid (KS) dozunun azaltılmasının pemfigus relapsına neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (74).

2.1.3.5 Malignite

Pemfigus hastalarında hematolojik malignitelerin prevalansındaki artışın kronik inflamasyon veya immünsupresif tedavinin bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür. Kridin ve arkadaşları tarafından 1985 pemfigus hastası üzerinde yapılan vaka kontrol çalışmasında, kronik lösemi, multipl myelom ve Non-Hodgkin lenfoma gibi hematolojik malignitelerin ve özafagus ve larenks kanseri gibi solid kanserlerin prevelansı pemfigus hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (75, 76). Almanya'da yapılan başka bir çalışmada, PV ile orofaringeal, gastrointestinal ve kolon kanserleri, PF ile melanom dışı deri kanserlerinin prevalansı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (77).

Bildirilen paraneoplastik pemfigus (PNP) vakalarının %84'ü hematolojik malignitelerle ilişkili olup en sık non-Hodgkin lenfoma görülmektedir, bunu kronik lenfositik lösemi ile Castleman hastalığı takip etmektedir (78).

2.1.3.6 Fiziksel ajanlar

Radyoterapi ile ilişkili pemfigus olguları literatürde nadiren bildirilmiştir. Vaka raporlarında lezyonların ilk olarak ışınlanmış bölgelerde ortaya çıktığı ve daha sonrasında ışınlanmamış bölgelere yayıldığı bildirilmiştir (79). Ayrıca lezyonların radyoterapi tedavisini takiben bir hafta ile bir yıl arasında geliştiği ve sıklıkla meme kanseri veya lenfoma gibi altta yatan bir neoplazi ile birlikte olduğu da belirtilmiştir (80).

Ultraviyole radyasyon güneşe duyarlı sağlıklı bireylerde pemfigus benzeri klinik tabloya ve pemfigus hastalarında alevlenmeye neden olduğu için tetikleyici bir faktör olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında sporadik PF hastalarında hastalığın başlangıcının ve nüksünün ilkbahar-yaz döneminde daha sık olduğu bildirilmiştir (81).

2.1.3.7 Gebelik ve Hormonlar

Gebelik dönemindeki alevlenmeler, artan östrojenin etkisiyle Th1/Th2 dengesinin Th2 yönünde değişmesi ve Th2 ilişkili sitokinlerin IgG otoantikor üretimini artırması ile açıklanmaktadır (82). Pemfigus hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla oral kontraseptif ajanları daha sık kullandıkları tespit edilmiştir. Bu durum bazı patojenik sinyal yolaklarının aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir, ancak olası bir neden de hastaların tedavi ile ilişkili riskli gebelikleri önlemek amacıyla bu ajanları daha sık kullanmasıdır (83). Pemfigus hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek serum prolaktin seviyesi ve düşük dehidroepiandrosteron sülfat ve testesteron seviyeleri saptanması hormonların patogenezdeki rolünü desteklemektedir (84, 85).

2.1.3.8 Stres

Emosyonel stres, genetik yatkınlığı olan bireylerde pemfigus başlangıcına veya alevlenmesine neden olabilir. Wei ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, pemfigus hastalarında travma sonrası stres bozukluğu prevalansı kanser hastalarındakine benzer oranda bulunmuş, bu nedenle hastalara psikiyatrik bir değerlendirme yapılması önerilmiştir (86).

2.1.3.9 Diğer

Organoklorin pestisitlerin östrojenik etkiyle, organofosfat pestisitlerin ise derideki muskarinik ve nikotinik reseptörlerin yoğunluğunda azalmaya neden olarak hücreler arası adezyon kaybına yol açtığı ve pemfigusu tetiklediği düşünülmektedir (87). Sigaranın pemfigus patogenezindeki koruyucu etkisi, nikotinik agonist etki ile keratinositler üzerindeki nikotinik asetilkolin reseptörleriyle etkileşime girmesi ve bunun sonucunda hücreler arası adezyonu destekleyerek akantolizi durdurması ile açıklanmaktadır (88, 89).

2.1.4 Patogenez

Pemfigus, intraepidermal keratinositlerin intersellüler adezyonundan sorumlu desmozomal kaderin ailesine ait desmogleinlere karşı otoantikorların oluşumu ile meydana gelir. Kaderin ailesi kalsiyum bağımlı hücreler arası adezyon moleküleridir ve klasik (E-,P-,N-Kaderinler) ve desmozomal olmak üzere iki gruba ayrılır. Desmokolin ve desmogleinler keratinosit adezyonundan sorumlu desmozomal kaderinlerdir (28, 90).

Desmogleinler transmembran glikoproteinlerdir ve dört izoformları vardır. Desmoglein 1 (dsg-1) ve desmoglein 3 (dsg-3) çok katlı skuamöz epitelde, desmoglein 2 tüm dokularda ve desmoglein 4 kıl folliküllerinde eksprese edilir. Desmoglein 1 ve 3 oral mukoza ve deride farklı intraepitelyal dağılım paternlerine sahiptir. Desmoglein 1 deride tüm epidermis boyunca, ancak yüzeysel tabakalarda daha yoğun olarak eksprese edilirken, mukozal yüzeylerde çok az miktarda bulunur. Desmoglein 3 deride sadece bazal ve parabazal tabakada bulunurken, mukozal yüzeylerde tüm epidermis boyunca eksprese edilir (91, 92).

Pemfigus patogenezinde en iyi bilinen teori 1999 yılında Amagai ve Stanley tarafından tanımlanan ‘desmoglein kompansasyon teorisi’dir. Bu teori, anti-dsg 1 ve anti-dsg 3 otoantikorlarının sadece hedef desmogleini inaktive etmesi ve hücre adezyonunun devamı için inaktive olan desmoglein tipinin diğeri tarafından kompanse edilmesine dayanmaktadır (93). Desmoglein 1’e karşı antikor gelişen PF’de dsg-1 kaybı mukozal yüzeylerde dsg-3 ile telafi edilirken, derinin yüzeysel tabakasında dsg-3 bulunmaz ve subkorneal bül oluşur. Mukozal tip PV’de dsg-3’e karşı antikor gelişimi olur, derinin tüm yüzeyinde bulunan dsg-1 dsg-3’ü kompanse eder, ancak mukozal yüzeylerde yeterli dsg-1 olmadığı için ayrışma meydana gelir (94).

Literatürde, dolaşımdaki anti-dsg-3 ve anti-dsg-1 antikorlarının tespit edilmediği, ancak anti-keratinosit antikorlarının direkt veya indirekt immünfloresan ile pozitif saptandığı pemfigus hastaları bildirilmiştir. Bu da desmoglein antikorlarının tek başına hastalık gelişiminden sorumlu olmayabileceğini göstermektedir. Desmokolin ve plakinler, desmoglein dışında antikor gelişen diğer desmozomal antijenlerdir. Pemfigus hastalarından elde edilen otoantikor fraksiyonlarında

desmozomal kaderinlerin yanı sıra muskarinik ve nikotinik asetilkolin reseptörleri, pemfaksin ve mitokondriyal proteinler gibi antijenlerin de hedeflendiği bildirilmiştir (95).

İn vitro ve in vivo çalışmalar keratinositlerin pemfigus IgG otoantikorlarına maruz kalmasının apoptozu indüklediğini ve akantolizi tetiklediğini göstermiştir. Wang ve arkadaşları, PV-IgG antikorlarının doku ve keratinosit kültürlerinde Fas aracılı kaspaz aktivasyonunu ve DNA fragmantasyonunu başlattığını ve lezyon oluşumunun kaspaz inhibitörlerinin uygulanmasıyla engellendiğini göstermiştir (96). Ancak bazı yazarlar apoptozun PV'de bül oluşumu için gerekli bir koşul olmadığını ve akantolize ikincil olarak ortaya çıkabileceğini savunmuşlardır (97).

2.1.5 Klinik

Pemfigus vulgaris, pemfigusun en sık görülen formudur ve oral mukozada ağrılı enantem ve erozyonlarla başlar. Oral mukozadaki gevşek büller kolayca açıldığından, lezyonlar sınırında bül artıkları olan erozyonlar şeklinde görülür. Lezyonlar sıklıkla bukkal mukoza, damak, dil ve dudakların iç tarafında bulunur. Oral mukoza tutulumunda ağrı değişken olabilir, şiddetli tutulum katı gıdaları çiğneyememe ve hızlı kilo kaybına neden olur. Orofaringeal mukoza en sık tutulur, ancak nazal, oküler, laringeal, özofageal ve genital mukoza gibi tüm mukozal yüzeyler tutulabilir. PV'nin kutanöz lezyonları tipik olarak gevşek büller, erozyonlar ve krutlanmalar şeklindedir, lezyonlar sıklıkla saçlı deri, yüz, boyun, aksiller bölge ve üst gövdede dağılır, ancak herhangi bir vücut alanı tutulabilir. Kliniği şiddetli hastalarda tırnak tutulumu eşlik edebilir (27, 98).

Lezyonlu deri çevresine mekanik basınç uygulandığında erozyon oluşması marjinal Nikolsky bulgusu, sağlam deriye basınç uygulandığında erozyon oluşması ise direkt Nikolsky bulgusu olarak tanımlanır. Sağlam büle vertikal basınç uygulanmasıyla bülün çevre deriye doğru genişlemesi Asboe-Hansen veya Nikolsky II bulgusu olarak bilinir. Bu bulgular klinik olarak akantolizi temsil eder ancak pemfigusa özgü değildir (99).

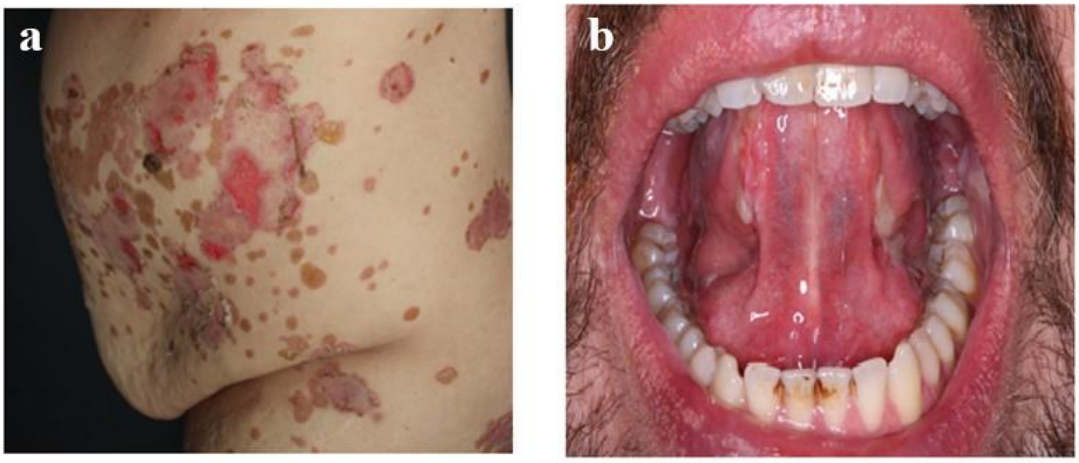
Pemfigus vejetans, aksiller, inguinal, umblikal, mammarian ve perianal gibi intertrijinöz bölgelerde hipertrofik ve fissüre vejetatif plaklar ile karakterize nadir bir PV varyantıdır (100).

Pemfigus foliaseus, mukozal yüzeylerin korunduğu, genellikle saçlı deri, yüz ve üst gövdenin seboreik bölgelerinde yerleşen eritemli yüzeyel erozyonlar ve krutlanmalar ile karakterizedir. PF'de büller yüzeysel ve frajil yapıları nedeniyle kolayca açılır ve sadece erozyon şeklinde görülebilir. Lezyonlar skarsız ve postinflamatuar hiperpigmentasyon ile iyileşir (101).

Pemfigus eritematozus ise genellikle yüz, burun ve yanaklar üzerinde kelebek benzeri bir dağılımla sınırlı ve daha hafif bir klinik tablo ile karakterize PF'nin klinik alt tipidir. Pemfigus herpetiformis, klinik olarak dermatitis herpetiformise benzerlik gösteren kaşıntılı ve ürtikeryal vezikülobüllöz lezyonlarla karakterize nadir bir pemfigus alt tipidir (102).

Paraneoplastik pemfigus, tipik olarak oral mukozada şiddetli stomatit ve dudaklarda vermilyon sınırına kadar uzanan erozyonlar ile karakterize pemfigus alt tipidir. Kliniğinde pemfigusa benzer gevşek büller, büllöz pemfigoide benzer gergin vezikül ve büller, eritema multiforme benzeri hedef şeklinde eritem ve likenoid papüller gibi polimorfik lezyonlar görülür. Hastaların çoğuna lenfoproliferatif hastalıklar eşlik eder, en sık non-Hodgkin lenfoma görülür (103).

IgA pemfigus, desmoglein veya desmokolin antijenlerine karşı IgA tipi antikorların geliştiği, mukozal tutulumun nadir olduğu, klinik olarak anüler veya sirsinat yerleşimli veziküloپüstüler lezyonların görüldüğü pemfigus alt tipidir (104).



Resim 1. PV hastasında normal deri üzerinde gelişmiş gevşek büller ve bül artıklarının izlendiği erode alanlar (a). Oral mukozada erode alanlar (b).

2.1.6 Tanı

Pemfigus vulgaris tanısı klinik, histopatolojik, immünfloresan, serolojik ve sitolojik incelemelerden elde edilen bulgular ile konur.

Histopatolojik incelemede suprabazal akantoliz ve intraepidermal bül görülmesi PV için tipiktir. Bazal membranda bül tabanında kalıntı bazal keratinositlerin varlığı 'mezar taşı' görünümüne neden olur. Kıl folliküllerinde ve sebase bez kanallarında da akantoliz görülür. İntraepidermal büller klasik olarak inflamatuar olmasa da üst dermis ve epidermiste hafif eozinofilik veya nötrofilik infiltrat görülebilir (105).

Direkt immünfloresan inceleme (DİF) ile suprabazal bölgede ağ benzeri intersellüler IgG ve/veya C3 birikimi görülmesi PV tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Dokuya bağlı otoantikorların inflamasyondan etkilenmemesi için biyopsi perilezyonel deriden alınmalıdır. İndirekt immunfloresan inceleme (İİF) hasta serumunda bulunan dolaşımdaki otoantikorların semikantitatif tespitini sağlar. Desmoglein antikorlarının tespiti için kullanılan ana substrat maymun özafagusudur. Sensitivitesi DİF incelemeye göre daha az olsa da hastaların %80-90'ında pozitiftir (98).

Dolaşımdaki anti-dsg 1 ve anti-dsg 3 otoantikorlarının tespiti için kullanılan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi %96-100 oranında sensitive

ve spesifiteye sahiptir (106). Otoantikor seviyelerinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olması, hasta takibi için uygun bir belirteç olduğunu göstermektedir. Anti-desmoglein 1 antikor düzeyi hastalık aktivitesinin seyri ile daha yakından ilişkilidir (107). Ancak, klinik olarak aktif lezyon çıkışına rağmen otoantikorların tespit edilememesi, remisyondaki hastaların %20-40'ında tespit edilebilir düzeyde otoantikor bulunması ve sağlıklı bireylerde otoantikorların nadiren tespit edilmesi yanıltıcı olabilir (28).

Tzank yayma, kolay ve hızlı uygulanabilen, spinöz tabakadaki akantolitik keratinositlerin (bol miktarda eozinofilik sitoplazma ve yuvarlak merkezi nükleus) görüldüğü sitolojik incelemedir (108).

Atipik pemfigus veya paraneoplastik pemfigus vakalarında desmoglein dışı hedef proteinleri tespit etmek için immunoblotting veya immünopresipitasyon yöntemleri kullanılabilir (98).

2.1.7 Ayırıcı Tanı

PV'nin mukozal lezyonları aftöz stomatit, herpetik stomatit, liken planus, sistemik lupus eritematozus, eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu ve diğer otoimmün büllü hastalıklarla karışabilir. Sadece oral lezyonları olan hastalarda büller mukozada uzun süre kalmadığı için direkt immünfloresan inceleme yapılması en doğru yöntemdir. Kutanöz lezyonların ayırıcı tanısında ise pemfigoid grubu hastalıklar, impetigo, varisella, Grover hastalığı ve büllöz ilaç reaksiyonları yer alır (109).

Pemfigus vejetans ise IgA pemfigus ve paraneoplastik pemfigus gibi vejetatif kitleler görülebilen diğer pemfigus tiplerinden ve Hailey-Hailey hastalığından ayırt edilmelidir (110).

2.1.8 Tedavi

Pemfigus, tedavi edilmediği durumda yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip ilerleyici seyir gösteren bir hastalıktır. Tedavinin temel hedefleri bül ve erozyonların iyileştirilip yeni lezyon oluşumunun durdurulması, hastanın yaşam kalitesini ve fonksiyonel durumunun arttırılması ve uzun süreli immunsupresif tedavilere bağlı yan etkilerin sınırlandırılmasıdır (111).

2020 yılında Uluslararası Büllü Hastalıklar Konsensus Grubu tarafından yayınlanan kılavuza göre tedaviler; sistemik kortikosteroidler ve rituksimab birinci basamak tedaviler, azatioprin ve mikofenolat mofetil birinci basamak kortikosteroid koruyucu ajanlar, intravenöz immünglobulin, immünadsorbsiyon ve siklofosfamid diğer kortikosteroid koruyucu ajanlar olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca hastalara destekleyici tedaviler, uzun süreli KS tedavisine bağlı yan etkiler için profilaktik tedaviler ve aşılar önerilmiştir (21).

2.1.8.1 Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler (KS) hızlı etkileri nedeniyle tedavi başlangıcında en sık kullanılan ajanlardır. Güncel kılavuzlarda sistemik KS'ye hastalık şiddetine göre 0,5-1,5 mg/kg/gün dozunda başlanması, hastalık kontrol altına alındıktan sonra doz 20 mg'a ulaşana kadar dozun her iki haftada %25 oranında azaltılması, doz 20 mg'a ulaştığında ise daha az oranda azaltılması önerilmektedir. Doz azaltımı sırasında üçten fazla lezyon çıkması halinde bir önceki doz, nüks gelişir ise iki önceki doza geri dönülür. Tedavinin başlangıcında, uzun süre minimal tedavinin (>10 mg/gün) üzerinde doz kullanımı veya uzun süreli (>4 ay) kullanım beklenen hastalarda immünsupresif bir adjuvanla kombine kullanım önerilir. Ancak kombine kullanımın tek başına KS kullanımına üstünlüğüne dair sınırlı sayıda kanıt vardır. Sınırlı sayıda çalışma intravenöz pulse KS tedavisinin konvansiyonel birinci basamak tedavilere ek bir fayda sağladığını göstermemiş olsa da dirençli vakalar için düşünülmelidir (21).

Sistemik KS tedavisinden önce mortalite oranı tanıdan ortalama 14 ay sonra %95 gibi çok yüksek bir oran iken, tedavi ile bu oran %10'lara gerilemiştir (112). Sistemik kortikosteroidler PV'nin kontrolünde oldukça etkili olmakla birlikte, günümüzde hastalar pemfigustan değil uzun süre KS kullanımına bağlı gelişen yan etkiler nedeniyle kaybedilmektedir. Sistemik KS kullanım süresi ve dozuna bağlı olarak hipertansiyon, glukoz intoleransı, dislipidemi, cushingoid fenotip ve kilo artışı gibi metabolik sorunlara, enfeksiyonlara yatkınlık, gastrik ülserasyon, katarakt, glokom, miyopati, osteoporoz, avasküler nekroz, kardiyovasküler hastalıklar ve nöropsikiyatrik toksisite gibi sistemik hastalıklara neden olmaktadır (113).

2.1.8.2 Rituksimab

Rituksimab, prekürsör pro-B lenfositler ve plazma hücreleri dışındaki B lenfositler tarafından eksprese edilen CD20 antijenini hedef alan kimerik yapıda bir monoklonal IgG antikorudur. Rituksimab, B hücrelerini ve lenfoid hafıza B hücrelerini farklı mekanizmalarla tüketerek otoantikor üretimini azaltması nedeniyle pemfigus tedavisinde kullanılmaktadır (114).

Uluslararası Büllü Hastalıklar Konsensusu'nun yayınladığı kılavuzda Rituksimab, orta-şiddetli kliniği olan yeni tanılı hastalarda veya sistemik KS ve/veya diğer immünsupresif ajanlar ile remisyon sağlanamayan hastalarda birinci basamak olarak önerilmektedir (21). Ancak Avrupa Dermatovenerolojі Derneği'nin 2020 yılında yayınladığı kılavuzda, klinik şiddeti fark etmeksizin tüm yeni tanılı hastalarda rituksimab birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (111).

Rituksimab tedavisi 2 hafta ara ile 2 kez 1000mg/gün uygulanan romatoid artrit protokolü veya 1 hafta ara ile 4 kez 375 mg/m^2 /gün uygulanan lenfoma protokolü şeklinde verilmektedir. Yapılan bir meta analizde, lenfoma protokolü ile daha yüksek tam remisyon oranları, daha uzun remisyon süreleri ve daha kısa hastalık kontrol süresi bildirilmiştir (115).

En sık ve ciddi yan etkilerin infüzyon reaksiyonları ve enfeksiyonların olduğu bildirilmiştir. İnfüzyon sırasında veya birkaç saat içinde flushing, grip benzeri semptomlar, hipotansiyon, bronkospazm ve ürtiker-anjiödem gibi geçici yan etkiler bildirilmiştir. İnfüzyondan sonraki altı ay boyunca pnömoni, sellülit, sepsis, varisella zoster ve herpes virüs enfeksiyonları, gastrointestinal ve parazitik enfeksiyonlar görülebilir. Nadiren nötropeni ve lökopeni gibi hematolojik yan etkiler ortaya çıkar (116).

2.1.8.3 Azatioprin

Azatioprin, 6-merkaptopürinden 6-tiyoguanin nükleotidine metabolize olarak DNA'ya eklenir ve apoptoza neden olur. Hızlı replike olan lenfositlerin DNA sentezini bozarak PV tedavisine katkıda bulunur (117). Azatioprin ilişkili idiyosenkratik reaksiyonların (ani başlayan ateş, oral ülser, yüksek karaciğer enzimleri, DRESS benzeri ilaç reaksiyonları) tespit edilmesi için başlangıç dozu ilk hafta 50mg/gün

olarak ayarlanır, sonrasında doz yükseltilir. Tiyopürin metiltransferaz (TPMT) enzimi azatioprinin metabolize edilmesinde görev alır ve enzim aktivitesine göre ilacın dozajı belirlenir. TPMT enzim aktivitesi yüksek hastalarda azatioprin 2,5 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda verilebilirken, orta veya düşük olması halinde 0,5 ila 1,5 mg/kg/gün doz aralığında verilebilir (21, 111). Hematolojik bozukluklar ve hepatotoksisite başlıca yan etkileri olup uzun süreli immunsupresyon enfeksiyon ve malignite riskini artırabilir (118).

2.1.8.4 Mikofenolat mofetil

İnozin monofosfat dehidrojenaz enziminin inhibisyonu ile B ve T lenfositlerinin pürin sentezini engeller ve bu hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder (119). Pemfigus tedavisinde bölünmüş iki doz şeklinde 2 g/gün veya 30-45 mg/kg/gün dozunda önerilmiştir. En sık bulantı ve ishal gibi gastrointenstinal, nötropeni ve lökopeni gibi hematolojik yan etkiler görülür. Bazı yazarlar, benzer etkinlik ve daha düşük hepatotoksisite riski nedeniyle adjuvan tedavi olarak mikofenolat mofetili azatioprine tercih etmektedir (109).

2.1.8.5 İntravenöz immünglobinler

Sağlıklı insan plazmasından elde edilen intravenöz immunglobinler, dolaşımdaki dsg-1 ve dsg-3 antikorlarını selektif bir şekilde nötralize eder. PV tedavisinde ayda bir kez 5 gün olmak üzere 0,4 g/kg/gün dozunda toplam 3 ila 6 döngü önerilmiştir. Maliyeti yüksek bir tedavi olduğu için diğer tedavilere yanıtsızlık durumunda veya ciddi yan etkiler varlığında kullanılır Diğer tedavilere kıyasla daha güvenli olsa da trombotik komplikasyonlar ve aseptik menenjit görülebilir (28, 109).

2.1.8.6 İmmünadsorbsiyon

İmmünadsorbsiyon tedavisi ile dolaşımdaki IgG antikorları selektif bir şekilde uzaklaştırılır. Mevcut olduğunda acil durumlarda veya ikinci basamak kortikosteroid korucu ajan olarak kullanımı önerilmiştir (21). Bir çalışmada, üç ardışık gün boyunca immünadsorbsiyon uygulaması ile otoantikor düzeylerinin %95 azaltılabileceği iddia edilmiştir. Ancak hipotansiyon, bradikardi, anafilaksi, emboli ve derin ven trombozu gibi yan etkiler bildirilmiştir (120).

2.1.8.7 Siklofosfamid

Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid, DNA'ya bağlanarak ve mitoz bölünmeyi etkileyerek hızlı replike olan hücreleri hedeflemektedir. Uzun dönem kullanımı ile infertilite, hematolojik ve genitoüriner kanser riskinde artış olması nedeniyle sadece diğer tedavilere cevapsız hastalarda kullanılabilir (121).

2.1.8.8 Destekleyici tedaviler

Sistemik tedavilere ek olarak sınırlı deri ve oral mukoza lezyonlarına topikal kortikosteroiler, topikal kalsinörin inhibitörleri veya intralezyoner kortikosteroid enjeksiyonları uygulanabilir. Uygun diş bakımı, antiseptik banyolar, eroziv lezyonlar için düşük yapışkanlı yara örtüleri ve mukozal yüzeylere uygun lokal anestezik jeller önerilebilir (21).

2.2. OKSİDATİF STRES

Aerobik metabolizmada metabolik olayların veya dış faktörlerin etkisi ile sürekli olarak reaktif oksidan metabolitler üretilir. Fizyolojik koşullar altında düşük seviyelerde bulunan oksidan moleküller sinyal iletimi, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, apoptoz ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi birçok hücresel süreçte bir tür moleküler sinyal görevi görür (122). Bununla birlikte, vücudun antioksidan savunma mekanizmalarını aşan serbest radikal üretimi oksidatif modifikasyona yol açarak proteinlerin proteolitik yıkımına, hücre membranlarında bulunan lipitlerin peroksidasyonuna ve DNA modifikasyonuna yol açmaktadır. Oksidatif stres olarak bilinen bu durum, oksidan/antioksidan sistemlerin dengesizliğinden kaynaklanmaktadır (123).

Serbest radikaller, dış yörüngesinde bir veya birden çok çiftlenmemiş elektron bulunduran oldukça reaktif atomlar veya moleküllerdir. Mitokondri, endoplazmik retikulum, peroksizomlar ve fagositik hücreler gibi endojen faktörlerden veya hava kirliliği, sigara dumanı, alkol, ağır metaller, endüstriyel çözücüler, pestisitler, kemoterapötikler başta olmak üzere bazı ilaçlar ve iyonize radyasyon gibi ekzojen faktörlerden kaynaklanmaktadır (124). Biyolojik sistemde oksijen dışında nitrojen, sülfür, selenyum, karbon, elektrofil ve halojen türleri gibi çeşitli reaktif türler tanımlanmış olsa da en önemlileri reaktif oksijen türleridir. Reaktif oksijen türlerini hidroksil radikali, nitrik oksit, süperoksit radikal anyonu ve peroksil radikalleri ile singlet oksijen, hidrojen peroksit, hipokloröz asit ve peroksinitrit gibi radikal olmayan türler oluşturmaktadır (125, 126).

Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarı önlemek amacıyla vücutta serbest radikal temizleme, metal şelasyonu ve enzimatik aktiviteleri içeren birçok antioksidan savunma mekanizması geliştirilmiştir (127). Endojen veya ekzojen kaynaklı olabilen antioksidanlar, bu mekanizmaları enzimatik veya enzimatik olmayan yollarla gerçekleştirirler. Vücudun ilk savunma hattı olarak görev yapan enzimatik antioksidanları glutatyon peroksidaz (GPO), katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) ve tiyoredoksin sistemleri oluşturur. Ürat, indirgenmiş glutatyon (GSH), askorbat ve flavonoidler hidrofilik antioksidanlar iken tokoferoller, karotenoidler ve ubikinol lipofilik endojen antioksidanlardır. Bu maddeler hücreler tarafından

sentezlenebilse de karotenoidler, lipoik asit, polifenoller ve askorbik asit dahil olmak üzere önemli bir kısmı diyetle dışarıdan alınır (128). Mineraller antioksidan enzim aktivitesinin sürdürülmesinde kofaktör görevi görmektedir. Selenyum, çinko, bakır ve manganez bu süreçte en önemli anti-oksidatif işleve sahip minerallerdir (9).

Reaktif oksijen türlerinin oksidatif modifikasyonu ve apoptozu indüklemenin yanı sıra inflamatuar sitokinlerin salınımını düzenleme ve mitojenle aktive protein kinaz (MAPK), aktivatör protein 1 ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) gibi transkripsiyon faktörlerini etkinleştirmesi nedeniyle birçok dermatolojik hastalığın patogenezinde rolleri araştırılmıştır (129). Literatürde PV patogenezi ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda lipit peroksidasyonunun son ürünleri olan serum malondialdehit (MDA) ve lipit hidroperoksit düzeyleri ile serum total oksidan kapasite (TOK) düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir (5, 130). Serum katalaz enzim aktivitesi, GSH, total antioksidan kapasite (TAK), A vitamini, β-karoten, ürik asit ve E vitamini düzeyleri gibi antioksidan parametrelerin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu saptanmıştır (130-132). Tüm bu bulgular PV hastalarında antioksidan sistemin yetersiz çalıştığını ve oksidatif stresin artmış olduğunu göstermektedir.

2.2.1 Tiyol-Disülfit Dengesi

Tiyoller, yapısında bulunan sülfidril grupları ile elektron donörü olarak hareket ederek serbest radikalleri azaltan antioksidan bileşiklerdir. Plazmadaki tiyol havuzu albumin ve glutatyon, sistein, homosistein, sisteinilglisin ve γ-glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller tarafından oluşturulmaktadır (13). Tiyol bileşikleri oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarında reaktif oksijen türleri ile tepkimeye girerek kovalent yapıda disülfit bağlarını oluşturmaktadır. Disülfit bağlarının redüktaz enzimleri tarafından tekrar tiyol gruplarına indirgenmesi ile tiyol-disülfit dengesi korunur. Tiyol-disülfid dengesi, protein yapısının stabilizasyonu ve fonksiyonunun düzenlenmesinde, sistein kalıntılarının neden olduğu geri dönüşümsüz oksidasyona karşı proteinlerin korunmasında ve trankskripsiyon gibi çeşitli metabolik süreçlerde rol oynayan önemli bir parametredir (12).

Tiyol-disülfid dengesinin bozulması oksidatif strese ve inflamasyona neden olarak psoriasis, seboreik dermatit, atopik dermatit, vitiligo, liken planus, akne

vulgaris ve rozase gibi birçok dermatolojik hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15). PV hastalarında serum nativ tiyol düzeylerinin azaldığı ve anti-dsg 1 antikor seviyeleri ile korele olduğu saptanmıştır (4).

2.2.2 Toplam Antioksidan Kapasite, Toplam Oksidan Kapasite, Oksidatif Stres İndeksi

Oksidatif stresin ölçümünde kullanılan biyobelirteçler oksidanlar, antioksidanlar, oksidasyon ürünleri ve hücresel redoks dengesinin ölçümü (prooksidan/antioksidan oranı) olmak üzere dört kategoride sınıflandırılmıştır. Biyolojik bir örnekteki oksidatif stresin varlığını doğrulamak için bu kategorilerden en az ikisi göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte oksidan veya antioksidan aktivite belirteçlerinin tek tek değerlendirilmesi pahalı ve zaman alırken, toplam oksidatif stresi göstermede de yetersiz kalacaktır. Sistemik dolaşımdaki TOK ve TAK ölçümleri vücuttaki toplam oksidan ve antioksidan seviyelerini pratik bir şekilde hesaplamak için kullanılabilirken, TOK değerinin TAK değerine oranlanmasıyla elde edilen oksidatif stres indeksi (OSİ) de oksidatif stres düzeyini göstermede kullanılmaktadır (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu onayı ile kabul edilmiştir **(EK-1).**

Çalışma, SBÜ İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.11.2023 tarihinde İEAH-KAEK-306 sayılı karar ile onaylanmıştır **(EK-2).** Araştırmamız Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Kasım 2023-Mayıs 2024 tarih aralığında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvurarak klinik, histopatolojik ve immunolojik tetkiklerin sonucunda pemfigus vulgaris tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan 27 hasta alınmıştır.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

1. Pemfigus vulgarisin tipik klinik özelliklerine ek olarak histopatoloji, direkt immünfloresan inceleme ve desmoglein 1 ve 3'e karşı gelişen otoantikorların ELİSA ile gösterilmesi yöntemlerinden en az ikisi ile yeni tanı almış hastalar
2. Hastalığın remisyon döneminde relaps gelişen hastalar
3. 18 yaşından büyük olan hastalar

Dışlama kriterleri:

1. Aktif HBV, HCV veya HIV enfeksiyonu olan hastalar
2. Bilinen malignite tanısı veya şüphesi olan hastalar
3. Kontrolsüz diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanılı hastalar
4. Bilinen otoimmün ve başka dermatolojik hastalığı olanlar
5. Gebelik ve emzirme döneminde olanlar

3.3. ÇALIŞMA METODU VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI

Prospektif, non-randomize, kontrollü, gözlemsel, tek merkezli bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı **(EK-4)**. Çalışma katılımcılarının yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), kilo, boy, vücut kitle indeksi (kg/m2), komorbid hastalık varlığı (var/yok) ve komorbid hastalık tipi, hastalık başlangıç yaşı (yıl), hastalık süresi (yıl), pemfigus aile öyküsü (var/yok), PV hastalık şiddeti, PV klinik alt tipi, PV lezyonel tutulum yeri, serum glukoz, LDL-K, HDL-K, Total-K, TG, total tiyol, nativ tiyol, disülfit, TOK, TAK gibi laboratuvar sonuçlarını ve besin tüketim kaydını içeren olgu rapor formu dolduruldu **(EK-3)**. PV şiddetinin belirlenmesi için Pemfigus Hastalık Alan İndeksi (PDAI) kullanıldı. PDAI skorları olgu rapor formuna kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılardan, 8 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan numuneleri 4000 rpm'de 12 dakika santrifüj işleminden geçirildi. Toplanan serum örnekleri ependorf tüplerine aktarılarak analiz gününe kadar -80 °C'de saklandı.

3.3.1. Pemfigus Hastalık Alan İndeksi (PDAI)

Çalışmada PV hastalık aktivitesi skorlaması için Pemfigus Hastalık Alan İndeksi (PDAI) kullanıldı **(EK-5).** PDAI ile saçlı deri, cilt ve mukoza lezyonlarının sayısı ve anatomik dağılımı ayrı ayrı değerlendirilir. PDAI skoru, aktivite ve hasar skorlarının toplanmasıyla elde edilir. Aktivite skoru muayene sırasında görülen bül, erozyon veya yeni eritem sayısıdır. Deri ve mukozada, lezyonların sayısına ve boyutuna bağlı olarak, her anatomik bölge için en fazla 10 puan verilir ve toplamda 120 puan elde edilir. Saçlı deride, etkilenen kadran sayısına göre en fazla 10 puan verilir. Hasar puanı ise postinflamatuar eritem veya hiperpigmentasyon varsa 1 puan, yok ise 0 puan verilir. PDAI'da toplam skor 263 olup, bunun 250'si aktivite skoru, 13'ü ise hasar skorudur. PDAI skoruna göre 15 altı hafif hastalık, 15-45 arası orta şiddette hastalık, 45 ve üstü ise şiddetli hastalık olarak değerlendirilmiştir.

3.3.2 Katılımcıların Besin Tüketim Durumu

Katılımcılardan biri hafta içi diğeri hafta sonu olacak şekilde birbirini takip etmeyen 24 saatlik toplam iki adet besin tüketim kaydı alındı **(EK-3)**. Gıda tüketim kaydının ilk gününde geriye dönük olarak 24 saatlik bir sorgulanma yapıldı. Haftasonu için hastalar telefonla aranarak 24 saat boyunca tükettikleri yiyecek ve içecekler Satia ve arkadaşları (133) tarafından geliştirilen besin tüketim sıklığı anketi kullanılarak tür ve miktar açısından ayrıntılı olarak sorgulandı. Ankette yumurta-et-süt ürünleri, sebzeler, meyveler, tahıllar-kuruyemişler-atıştırmalıklar, karışık yemekler-çorbalar, yağlar-soslar-çeşniler ve içecekler olmak üzere 7 grup altında toplanan besinlerin tüketim miktarı sorgulanmaktadır. Tüketilen besin miktarları " Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu – Ölçü ve Miktarlar" kataloğu ile hesaplandı (134). Kaydedilen veriler ülkemiz için geliştirilen Beslenme Bilgi Sistemi (BeBiS) 9.0 programına kaydedildi ve günlük aldıkları ortalama makro ve mikro besin öğeleri hesaplandı. Diyetle alınan gıdaların antioksidan kapasitesi için besin tüketim kayıtlarından elde edilen besin türlerinin ve miktarlarının BeBiS programına girilmesi ile Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı'na göre tanımlanan besinlerin oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC) değerleri hesaplandı (135).

3.3.3. Serum Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Tüm katılımcılardan en az 8 saatlik açlığın ardından alınan venöz kan numuneleri jelli biyokimya tüplerine aktarıldı. Numuneler 4000 rpm'de 12 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatan kısmı ayrıştırılıp kalan serum örnekleri ependorf tüplerine aktarılıp -80ºC'de saklandı. Hasta ve kontrol grubunun serum örnekleri, analiz günü dış merkez laboratuvarına transfer edildi.

Glukoz, LDL-K, HDL-K ve TG düzeyleri Roche/Hitachi cihazıyla (Cobas c 701; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) enzimatik yöntem ile çalışıldı. Total tiyol ve nativ tiyol testleri ile TAK ve TOK testleri Rel Assay Diagnostics marka kitler ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

TAS düzeyi antioksidanların kararlı ABTS (2,2 ′- Azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)) katyon radikalinin renginin ağartılmasına

dayanarak geliştirilen yeni bir otomatize yöntem ile ölçülmüştür. Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L şeklinde verilmiştir.

TOK düzeyini ölçerken, örnekteki oksidanlar demir iyonu-o-dianisidin bileşiğini ferrik iyona oksitler. Oksidasyon tepkimesi, tepkime ortamında yoğun olarak gliserol molekülleri tarafından güçlendirilir. Ferrik iyon asidik ortam içinde ksilenol turuncusu ile birlikte renkli bir bileşik oluşturur. Spektrofotometrik yöntemle ölçülebilen renk yoğunluğu, örnekteki toplam oksidan miktarıyla bağlantılıdır. Hidrojen peroksit ile kalibre edilen testte sonuçlar litre başına düşen mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri (μol H2O2 eşdeğeri/L) olarak belirtilmiştir. Elde edilen TAK değeri birim olarak μol/L'ye dönüştürüldü. Oksidatif stres indeksi (OSİ), aşağıda verilen formüle göre TOK'un TAK'a oranlanması ile hesaplandı.

OSİ = TOK (μol H2O2 eşdeğeri/L) / TAK (μol Trolox eşdeğeri/L)

Örneklerde bulunan indirgenebilir ve dinamik disülfit bağları, serbest tiyol gruplarına sodyum borohidrit kullanımı ile indirgenmiştir. Kullanılmamış sodyum borhidrürün DTNB'e (ditiyonit-2 nitrobenzoik) indirgenmesini önlemek amacıyla formaldehit ile ortamdan uzaklaştırılır. DTNB ile reaksiyon sonrası total tiyol ile nativ tiyol düzeyleri ölçülmüştür. Disülfit değeri, total tiyol ve nativ tiyol değerleri farkının yarısı ile belirlenir. Total tiyol, nativ tiyol ve disülfit düzeyleri μmol/L olarak verildi.

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler SPSS Windows 29.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikte kategorik değişkenlerde bireylerin dağılımı yüzde ve sayı olarak verildi. Sayısal veriler ise ortalama ± standart sapma, minumum, maksimum ve ortanca şeklinde gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Simirnov testi ve Shapiro Wilks testi kullanılarak ölçüldü. Kategorik bağımsız verilerin analizi için Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Ki-Kare testinin şartları karşılanmadığında Fisher'in kesin sonuçlu Ki-Kare testi uygulandı. Sayısal verilerin bağımsız grup karşılaştırmalarında veriler normal dağılım koşulunu sağladığında Student-t testi; sağlamadığı durumda Mann-Whitney U testi yapıldı. Sayısal veriler arasında normal dağılım koşulu sağladığında Pearson Korelasyon

analizi, sağlamadığı durumda Spearman Korelasyon analizi yapıldı. ROC Curve Analizi kullanılarak kesim değerleri belirlendi. İstatistiksel olarak anlam düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tez yazarı, tez danışmanı ve tez yazım sürecine katkıda bulunan diğer kişiler arasında, isimlerinin ileride bilimsel makalede yer alması durumunda karar verme süreçlerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek herhangi bir maddi veya manevi ilişki bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Kasım 2023-Mayıs 2024 tarihlerinde İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvurmuş, dahil edilme kriterlerini karşılayan, pemfigus vulgaris tanılı 27 hasta dahil edildi.

4.1. Çalışma grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Çalışmaya katılan PV hastalarının 13'ü (%48,1) kadın, 14'ü (%51,9) erkek olup, aynı sayıda kontrol grubu çalışmaya katıldı. PV grubunun ortalama yaşı 55,8±11,5, kontrol grubunun ortalama yaşı 55,1±12,5 idi. PV hastalarının 9'unda (%33,3), kontrol grubunun 7'sinde (%25,9) komorbid hastalık bulunmaktaydı. Grupların yaş, cinsiyet ve komorbid hastalık bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p>0,05). Grupların demografik verileri Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2. PV ve kontrol grubunun demografik verileri

		PV	**Kontrol**	**p**
Cinsiyet, n (%)	Kadın	13 (48,1)	13 (48,1)	
	Erkek	14 (51,9)	14 (51,9)	
Yaş, yıl Ort.±SD Min-Mak (Ortanca)		55,8±11,5 32-76 (57)	55,1±12,1 30-75 (56)	0,414 [t]
Komorbid hastalık, n (%)	Var*	9 (33,3)	7 (25,9)	0,551 [X²]
	Hipertansiyon	8 (29,6)	5 (18,5)	
	Dislipidemi	6 (22,2)	3 (11,1)	
	Diyabet	5 (18,5)	3 (11,1)	
	Koroner arter hastalığı	3 (11,1)	1 (3,7)	
	Astım	0	1 (3,7)	
	Yok	18 (66,6)	20 (74)	

* Aynı hastada birden çok komorbid hastalık olabileceğinden değerler toplamı %100'ü aşmaktadır

Bağımsız örneklerde t testi; [t], Ki-kare testi; [X²]

4.2. Çalışma grubun metabolik özelliklerinin karşılaştırılması

PV grubunun kilo (72,2±11,6 kg vs 77,5±10,7 kg; p=0,045) ve VKİ değerleri (26,3±4,2 vs 28,7±4,2; p=0,024) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. PV grubu ile kontrol grubu glukoz, HDL-K, LDL-K, TG ve total kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. PV ve kontrol grubunun metabolik özellikleri

	PV		Kontrol		
	Ort.±ss	**Ortanca**	**Ort.±ss**	**Ortanca**	**p**
Boy	165,5±6,9	167	164,6±8,5	164	0,319 [t]
Kilo	72,2±11,6	70	77,5±10,7	75	**0,045** [t]
VKİ	26,3±4,2	25,9	28,7±4,2	27,3	**0,024** [t]
Glukoz	110,1±33,6	97	104,8±21,1	101	0,665 [m]
LDL-K	114,7±38,7	121	116,9±24,1	123	0,401 [t]
HDL-K	55,9±14,4	53	54,5±11,6	53	0,344 [t]
Total Kolesterol	197,1±44,8	197	192,7±33,6	189	0,341 [t]
TG	131,9±69,5	114	140,5±67,1	141	0,556 [m]

Mann Whitney U testi; [m], Bağımsız örneklerde t testi; [t]

4.3. Pemfigus vulgaris hastalarının hastalığa ait verileri

PV grubunun 6'sını (%22,2) yeni tanı alan hastalar oluştururken, 21'ini (%77,8) relaps gelişen hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların 17'sinde (%62,9) sadece mukozal tutulum, 7'sinde (%25,9) mukokutanöz tutulum, 3'ünde (%11,1) sadece kutanöz tutulum vardı. Hastaların 1'inde (%3,7) ailede pemfigus öyküsü vardı.

PV başlangıç yaşı ortalaması 49,2±10,9 yaş, hastalık süresi ortalaması 1 ile 312 ay arasında değişirken ortalama 85,8±95,4 ay idi.

Hastaların ortalama PDAI skorları 13,1±13,6 (2-64) idi. PV hastalarının ortalama anti-Dsg 1 değeri ortalama 66,7±90,2 (0,5-312) iken, anti-Dsg 3 değeri ortalama 199,8±116,4 (22,6-512) idi. PV hastalarının klinik özellikleri Tablo 4'te yer almaktadır.

Tablo 4. Pemfigus vulgaris hastalarının klinik özellikleri

	PV grubu			
	Ort. ± ss / n-%		**Ortanca**	**Min-Mak**
Yeni tanı	6	%22,2		
Relaps	21	%77,8		
PV klinik alt tip				
Mukozal	7	%25,9		
Mukokutanöz	20	%74,1		
PV lezyon tutulum yeri				
Mukozal	17	%62,9		
Mukokutanöz veya kutanöz	10	%37,1		
PV aile öyküsü, n (%)	1	%3,7		
PV başlangıç yaşı, yıl	49,2 ± 10,9		51	29-66
PV hastalık süresi, ay	85,8 ± 95,4		51	1-312
PDAI	13,1 ± 13,6		8	2-64
Anti-Dsg-1	66,7 ± 90,2		9	0,5-312
Anti-Dsg-3	199,8 ± 116,4		191	22,6-512

4.4. PV ve kontrol grubunun serum tiyol-disülfit dengesi ve oksidatif durum parametrelerinin karşılaştırılması

PV hastalarının serum nativ tiyol seviyesi (120,6±17,6 vs 149,3±30,4; p<0,001) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. PV hastalarında serum disülfit seviyesi (72,4±34,8 vs 55,6±24,9; p=0,024) kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. İki grup arasında serum total tiyol, TAK, TOK düzeyleri ile OSİ değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 5. PV ve kontrol grubunun serum nativ tiyol, total tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	PV grubu		**Kontrol grubu**		
	Ort.±ss	**Ortanca**	**Ort.±ss**	**Ortanca**	**p**
Nativ Tiyol	120,6±17,6	123	149,3±30,4	146,4	**< 0,001** [m]
Total Tiyol	265,5±73	267,2	260,7±53,1	266	0,392 [t]
Disülfit	72,4±34,8	80,1	55,6±24,9	52,3	**0,024** [t]
TOK	21,1±15,5	13,1	22,8±15,5	22,4	0,917 [m]
TAK	20,8±3,9	20,2	22,1±3,7	21,8	0,101 [t]
OSİ	0,97±0,65	0,70	1,01±0,65	0,92	0,986 [m]

Mann Whitney U testi; [m], Bağımsız örneklerde t testi; [t]

4.5. Hasta grubunun komorbidite varlığına göre serum tiyol-disülfit dengesi ve oksidatif durum parametrelerinin karşılaştırılması

PV hastaları komorbidite bulunmasına göre karşılaştırıldığında, iki grup arasında serum total tiyol, nativ tiyol, disülfit, TAK, TOK düzeyleri ile OSİ değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Pemfigus vulgaris hastalarında komorbidite varlığına göre serum nativ tiyol, total tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	Komorbidite (-)		**Komorbidite (+)**		
	Ort.±ss	**Ortanca**	**Ort.±ss**	**Ortanca**	**p**
Nativ Tiyol	135,5±24,4	136,1	133,6±37,5	125,8	0,413 [t]
Total Tiyol	258,1±62,8	263,9	274,9±64,7	279,7	0,189 [t]
Disülfit	61,3±29,7	53,4	70,6±34,5	62,8	0,160 [t]
TOK	20,2±14,3	15,9	26±17,5	28,2	0,348 [m]
TAK	21,1±3,9	20,9	22,3±3,6	22,3	0,156 [t]
OSİ	0,95±0,63	0,78	1,10±0,69	1,18	0,538 [m]

Mann Whitney U testi; [m], Bağımsız örneklerde t testi; [t]

4.6. PV ve kontrol grubunun diyetle aldıkları makro besin öğelerinin karşılaştırılması

PV grubunun glisemik yük (159,4±109,3 vs 246,9±158,6; p=0,036) ve karbonhidrat alımı (135,8±53,1 vs 171,1±67,3; p=0,044) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. PV grubu ile kontrol grubu arasında günlük ortalama yağ ve protein alım miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05). Oksijen radikal absorbans kapasite (ORAC) değeri PV grubunda (1389,6±1199,2) kontrol grubuna (3234,7±3567,7) kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,046) (Tablo 7).

Tablo 7. Pemfigus vulgaris ve kontrol grubunun ortalama makro besin öğesi alım miktarları

	PV		**Kontrol**		
	Ort ± ss	**Ortanca**	**Ort ± ss**	**Ortanca**	**p**
ORAC	1389,6±1199,2	1132,2	3234,7±3567,7	1531,7	**0,046** [m]
Diyet GY	159,4±109,3	148,7	246,9±158,6	217,1	**0,036** [m]
Karbonhidrat (g)	135,8±53,1	115	171,1±67,3	162	**0,044** [m]
Protein (g)	55,2±19,9	53,2	54,5±20,2	49,1	0,822 [m]
Yağ (g)	57,6±21,4	56,4	53±19	47,8	0,207 [t]
Lif (g)	15,6±10,5	13	16±6,1	15,8	0,166 [m]

ORAC: Oksijen radikal absorbans kapasitesi, GY: Glisemik yük
Bağımsız örneklerde t testi; [t], Mann Whitney U testi; [m]

4.7. PV ve kontrol grubunun diyetle aldıkları mikro besin öğelerinin karşılaştırılması

PV grubunda günlük niasin alımı kontrol grubuna kıyasla istatiksel olarak anlamlı düşük saptandı (9,9±6,4 vs 12,3±5,9 mg; p=0,038). İki grup arasında diğer vitaminlerin ve minerallerin alımı açısından istatiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Pemfigus vulgaris ve kontrol grubunun ortalama mikro besin öğesi alım miktarları

	PV		Kontrol		
	Ort ± ss	**Ortanca**	**Ort ± ss**	**Ortanca**	**p**
A vitamini (mcg)	756,3±310,4	677,3	988,3±739,8	737,1	0,749 [m]
β-karoten (mg)	2,4±1,7	2,2	3,7±3,8	2,2	0,522 [m]
E vitamini (mg)	8,9±5,2	8	8,7±4,7	7,3	0,917 [m]
C vitamini (mg)	74,7±48,4	65,5	90,4±68,6	70,4	0,610 [m]
Riboflavin (mg)	1,1±0,4	1	1,1±0,4	1,1	0,910 [m]
Niasin (mg)	9,9±6,4	7,3	12,3±5,9	9,9	**0,038 [m]**
Pridoksin (mg)	0,9±0,3	0,9	1±0,5	0,9	0,910 [m]
Folat (mcg)	283,3±168,5	224,2	292,3±118,4	258	0,257 [m]
B12 (mcg)	3,2±1,5	3,1	2,8±1,5	3,1	0,181 [t]
D vitamini (mcg)	4,9±6,3	3	2,8±2	2,1	0,257 [m]
Demir (mg)	7,9±3,7	7,3	7,4±2	7,4	0,965 [m]
Çinko (mg)	8,1±3,4	7,5	7,7±2,7	7,5	0,795 [m]
Bakır (mg)	1,1±0,5	1,1	1,2±0,4	1,3	0,111 [m]
Selenyum (mcg)	15,8±13,6	15,8	17,1±18,7	16,1	0,862 [m]
Sülfür (mg)	635,2±226	626,3	626,4±216,7	628,3	0,993 [m]

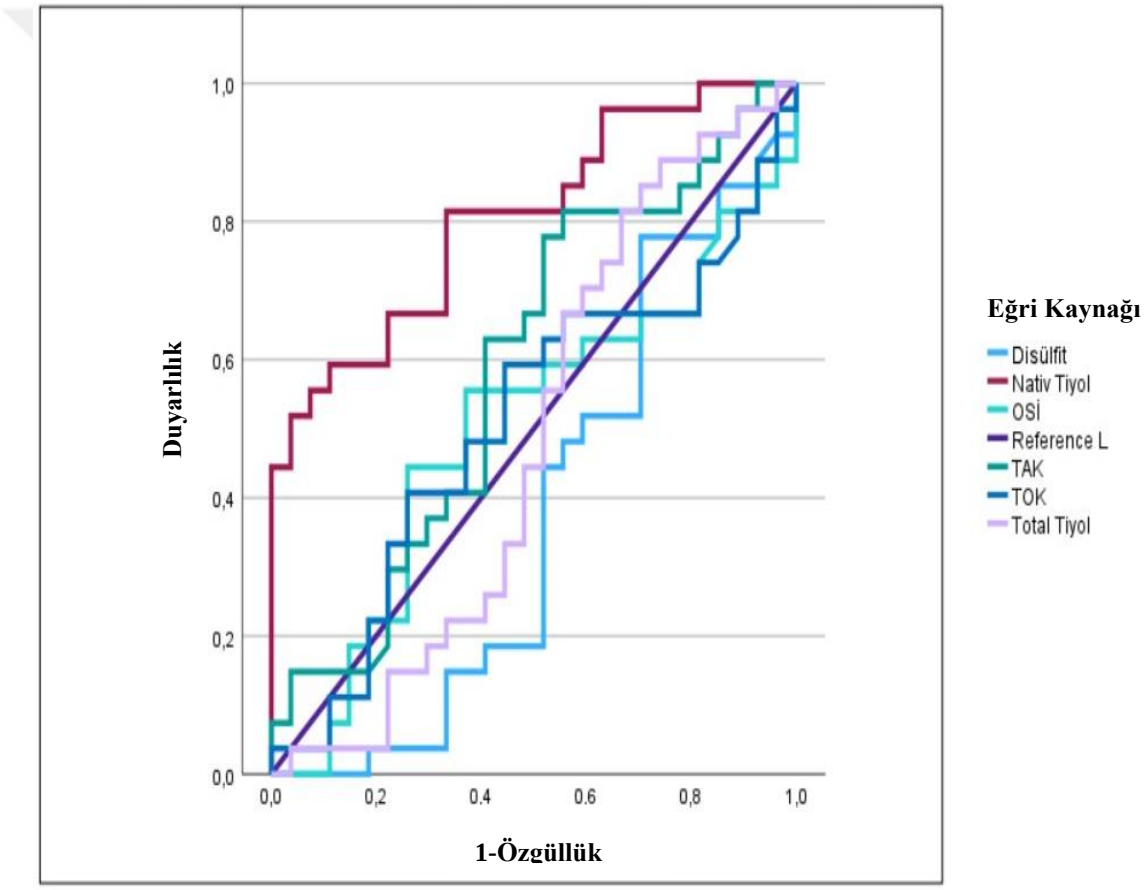
Mann Whitney U testi; [m], Bağımsız örneklerde t testi; [t]

4.8. Çalışılan parametrelerde cut-off değerlerinin incelenmesi

Araştırma kapsamında çalışılan parametrelerin ayrım gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC Analizi ile en yüksek eğri altındaki alan Nativ tiyol için saptandı. PV grubunu saptamada Nativ Tiyol için %81,5 duyarlılık, %66,7 özgüllük ile kesme noktası değeri 146,3 olarak saptandı. ROC eğri analizi Şekil 2 ve Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Pemfigus vulgaris ve kontrol grubu serum total tiyol, nativ tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin ROC eğri analizi

	Total Tiyol	Nativ Tiyol	Disülfit	TOK	TAK	OSİ
Eğri altında kalan alan	0,517	0,805	0,625	0,508	0,588	0,501
Standart hata	0,082	0,059	0,078	0,081	0,079	0,081
95% CI	0,357 ile 0,677 arası	0,690 ile 0,920 arası	0,472 ile 0,777 arası	0,350 ile 0,666 arası	0,433 ile 0,742 arası	0,343 ile 0,660 arası
P değeri	0,834	**<0,0001**	0,109	0,919	0,265	0,986
Youden indeksi	0,185	0,481	0,333	0,148	0,259	0,148
Kesme noktası değeri	287,3	146,3	76,6	29,3	19,7	0,39
Duyarlılık	74,1	81,5	81,5	59,3	81,5	33,3
Özgüllük	44,4	66,7	51,9	55,6	44,4	81,5



Şekil 2. PV hastalarında total tiyol, nativ tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin sensitivite ve spesifite analizleri

4.9. PV grubunda serum tiyol-disülfit dengesi ve oksidatif durum parametrelerinin klinik parametrelerle ilişkisinin incelenmesi

PV grubunda yapılan korelasyon analizi sonucunda Nativ Tiyol düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı (p=0,005), PDAI skoru (p=0,016) ve anti-dsg 1 (p=0,048) değerleri arasında negatif yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. Total tiyol düzeyi ile hastalık süresi (p=0,046) arasında pozitif yönlü, PDAI skoru (p=0,014) ve anti-dsg 1 (p=0,012) değerleri ile negatif yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. Disülfit düzeyi ile PDAI skoru (p=0,046) ve anti-dsg 1 (p=0,026) değerleri arasında negatif yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. TAK değerleri ile anti-dsg 1 (p=0,032) değerleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

Tablo 10. PV grubunda serum total tiyol, nativ tiyol, disülfit, TAK, TOK ve OSİ değerlerinin klinik parametrelerle korelasyonu

		Total Tiyol	Nativ Tiyol	Disülfit	TOK	TAK	OSİ
Yaş	**r**	0,127	-0,358	0,223	-0,014	-0,003	-0,070
	p	0,529	0,066	0,263	0,943	0,990	0,728
PV başlangıç yaşı	**r**	-0,185	-0,524	-0,061	-0,105	-0,140	-0,123
	p	0,356	**0,005**	0,762	0,604	0,487	0,541
PV hastalık süresi	**r**	0,387	0,128	0,376	0,092	0,236	0,009
	p	**0,046**	0,526	0,053	0,647	0,235	0,966
PDAI	**r**	-0,468	-0,457	-0,388	-0,205	-0,166	-0,123
	p	**0,014**	**0,016**	**0,046**	0,305	0,407	0,542
Anti-DSG-1	**r**	-0,475	-0,384	-0,427	-0,026	0,413	-0,121
	p	**0,012**	**0,048**	**0,026**	0,897	**0,032**	0,547
Anti-DSG-3	**r**	-0,039	-0,138	0,042	-0,046	-0,176	0,020
	p	0,849	0,491	0,837	0,818	0,379	0,923

4.10. PV grubunda serum tiyol-disülfit dengesi ve oksidatif durum parametreleri ile diyet parametrelerinin ilişkisinin incelenmesi

PV grubunda Disülfit düzeyi ile Niasin alımı arasında negatif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı (p=0,031). ORAC düzeyi ile TAK düzeyi arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptandı (p=0,042). TOK düzeyi ile yağ alımı arasında pozitif yönlü düşük düzeyde korelasyon saptandı (p=0,048).

Tablo 11. PV grubunda serum total tiyol, nativ tiyol ve disülfit değerlerinin makro ve mikro besin öğeleri ile korelasyonu

	Total Tiyol		**Nativ Tiyol**		**Disülfit**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
ORAC	-0,114	0,412	0,091	0,512	-0,204	0,139
Diyet GY	0,091	0,512	0,136	0,328	0,052	0,711
Karbonhidrat	-0,007	0,962	0,082	0,558	-0,044	0,752
Yağ	-0,097	0,485	-0,010	0,943	-0,094	0,499
Protein	0,053	0,702	-0,022	0,876	0,083	0,551
Lif	-0,065	0,642	0,041	0,771	-0,107	0,441
A vitamini	-0,097	0,483	0,119	0,392	-0,153	0,268
β-karoten	-0,089	0,524	0,149	0,283	-0,158	0,254
E vitamini	-0,205	0,138	-0,044	0,751	-0,187	0,175
C vitamini	-0,068	0,625	0,095	0,494	-0,113	0,418
Riboflavin	-0,109	0,431	0,027	0,845	-0,137	0,323
Niasin	-0,255	0,062	0,035	0,802	-0,293	**0,031**
Pridoksin	0,073	0,600	0,020	0,888	0,029	0,837
Folat	-0,104	0,454	0,032	0,819	-0,137	0,322
B12	-0,118	0,394	-0,139	0,315	-0,056	0,687
D vitamini	-0,193	0,161	-0,111	0,423	-0,150	0,278
Demir	-0,089	0,523	0,019	0,892	-0,108	0,436
Çinko	-0,086	0,535	-0,066	0,637	-0,009	0,948
Bakır	-0,007	0,962	0,114	0,411	-0,037	0,790
Selenyum	-0,166	0,231	0,125	0,367	-0,196	0,156
Sülfür	-0,117	0,560	-0,181	0,365	-0,076	0,707

Tablo 12. PV grubunda serum TAK, TOK ve OSİ değerlerinin makro ve mikro besin öğeleri ile korelasyonu

	TOK		**TAK**		**OSİ**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
ORAC	0,048	0,729	0,278	**0,042**	-0,059	0,672
Diyet GY	-0,153	0,269	-0,022	0,876	-0,144	0,299
Karbonhidrat	-0,128	0,357	-0,56	0,688	-0,99	0,476
Yağ	0,270	**0,048**	0,137	0,323	0,209	0,130
Protein	-0,172	0,215	0,047	0,735	-0,211	0,125
Lif	-0,170	0,219	0,003	0,982	-0,189	0,170
A vitamini	0,099	0,478	0,183	0,186	-0,001	0,995
β-karoten	-0,101	0,468	0,143	0,303	-0,176	0,204
E vitamini	-0,039	0,781	0,143	0,304	-0,126	0,365
C vitamini	-0,079	0,569	0,069	0,621	-0,156	0,260
Riboflavin	0,023	0,868	0,135	0,332	-0,039	0,780
Niasin	-0,152	0,273	0,107	0,443	-0,184	0,184
Pridoksin	-0,109	0,431	0,131	0,343	-0,182	0,187
Folat	-0,143	0,302	0,087	0,534	-0,211	0,125
B12	0,015	0,914	0,050	0,719	-0,018	0,899
D vitamini	0,195	0,157	0,239	0,081	0,118	0,395
Demir	-0,068	0,623	0,060	0,668	-0,114	0,413
Çinko	-0,076	0,584	0,035	0,800	-0,114	0,411
Bakır	-0,150	0,278	-0,049	0,725	-0,154	0,267
Selenyum	0,156	0,261	0,204	0,139	0,085	0,543
Sülfür	-0,077	0,580	0,143	0,303	-0,137	0,324

4.11. Hastalık şiddetine göre klinik parametrelerin ve serum tiyol-disülfit dengesi ve oksidatif durum parametrelerinin karşılaştırılması

PDAI değerleri 15'in altı ve 15 ve üstü olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Hastalık şiddeti ile klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 13, Tablo 14).

PDAI skoru 15'in altında olan grupta total tiyol, nativ tiyol ve disülfit değerleri PDAI skoru 15 ve üstü olan gruba kıyasla istatistiksel olarak daha yüksekti (sırası ile; p=0,013, p=0,016, p=0,039). TOK, TAK ve OSİ değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 13. Hastalık şiddetine göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

	PDAI<15		**PDAI>15**		
	Ort.±ss/n-%	**Ortanca**	**Ort.±ss/n-%**	**Ortanca**	**p**
Yeni tanı	3 %11,1		3 %11,1		0,159 $^{X^2}$
Relaps	17 %62,9		4 %14,8		
Mukozal	14 %51,8		3 %11,1		0,201 $^{X^2}$
Mukokutanöz	6 %22,2		4 %14,8		
PV yaş, yıl	56,7 ± 11,7	57,5	53,4 ± 1,6	53	
PV başlangıç yaşı, yıl	49 ± 11,6	52,1	49,8 ± 9,4	51	0,435 ^{t}
PV hastalık süresi, ay	101,6 ± 104,8	51	43,7 ± 43,4	48	0,175 ^{m}
Anti-DSG-1	44,5 ± 67,8	6,7	130,4 ± 119,9	128	0,097 ^{m}
Anti-DSG-3	205,2 ± 126,5	192	184,5 ± 87,6	152	0,825 ^{m}

Ki kare testi; $^{X^2}$, Mann Whitney U testi; ^{m}, Bağımsız örneklerde t testi; ^{t}

Tablo 14. Hastalık şiddetine göre serum nativ tiyol, total tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	PDAI<15		**PDAI>15**		
	Ort.±ss	**Ortanca**	**Ort.±ss**	**Ortanca**	**p**
Nativ Tiyol	124,8±17,4	127,7	108,5±12,6	111,4	**0,016** ^{t}
Total Tiyol	283,7±70,7	289,2	213,4±54,7	189	**0,013** ^{t}
Disülfit	79,4±34,1	82,3	52,4±30,8	38,5	**0,039** ^{t}
TOK	23,6±16,5	18,9	13,9±10	9,6	0,184 ^{m}
TAK	21,2±4	21,8	19,6±3,6	19,4	0,183 ^{t}
OSİ	1,06±0,67	0,88	0,72±0,56	0,58	0,265 ^{m}

Mann Whitney U testi; ^{m}, Bağımsız örneklerde t testi; ^{t}

4.12. Lezyonel tutulum yerine göre klinik parametrelerin ve serum tiyol-disülfit dengesi ve oksidatif durum parametrelerinin karşılaştırılması

Hastalar aktivasyon dönemindeki tutulum alanlarına göre mukozal ve mukokutanöz olarak ikiye ayrıldı. Mukokutanöz tutulumu olan grupta anti-dsg 1 düzeyleri mukozal tutulumu olan gruba kıyasla daha yüksek saptandı (p<0,001). Mukozal tutulumu olan hastalarda total tiyol, nativ tiyol ve disülfit düzeyleri mukokutanöz tutulumu olan hastalara kıyasla daha yüksek saptandı (sırası ile; p<0,001, p=0,018, p<0,001). TOK, TAK ve OSİ değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 15. Lezyonel tutulum yerine göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Mukozal		**Mukokutanöz**		
	Ort.±ss/n-%	**Ortanca**	**Ort.±ss/n-%**	**Ortanca**	**p**
Yeni tanı	3 %11,1		3 %11,1		0,387 [X²]
Relaps	14 %51,8		7 %25,9		
PV yaş, yıl	55,9 ± 11,6	56	55,8 ± 12	57,5	0,488 [t]
PV başlangıç yaşı, yıl	47,9 ± 12	47	51,5 ± 8,8	55	0,213 [t]
PV hastalık süresi, ay	97,5 ± 101,1	51	66 ± 86,1	46,5	0,407 [m]
PDAI	9,7 ± 8,3	6	18,9 ± 18,8	10	0,284 [m]
Anti-DSG-1	19,6 ± 31,3	3,7	146,8 ± 102,4	125	**<0,001 [m]**
Anti-DSG-3	169,5 ± 105,1	191	251,4 ± 121,7	232	0,209 [m]

Ki kare testi; [X²], Mann Whitney U testi; [m], Bağımsız örneklerde t testi; [t]

Tablo 16. Lezyonel tutulum yerine göre serum nativ tiyol, total tiyol, disülfit, TOK, TAK ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	Mukozal		**Mukokutanöz**		
	Ort.±ss	**Ortanca**	**Ort.±ss**	**Ortanca**	**p**
Nativ Tiyol	126±16,9	128,1	111,4±15,6	110,9	**0,018 [t]**
Total Tiyol	302,6±61,1	312	202,3±41,4	188,6	**<0,001 [t]**
Disülfit	88,3±31,5	99,2	45,4±21,6	39,2	**<0,001 [t]**
TOK	21,9±15,7	15,3	19,6±15,8	10,5	0,725 [m]
TAK	20,3±3,7	19,2	21,6±4,1	21,9	0,193 [t]
OSİ	1,04±0,68	0,88	0,87±0,62	0,64	0,514 [m]

Mann Whitney U testi; [m], Bağımsız örneklerde t testi; [t]

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, PV hastalarında kontrollere göre anlamlı düzeyde serum nativ tiyol düzeylerinin düşük olduğu saptanırken, serum disülfit düzeylerinin yüksek olduğu saptandı. İki grup arasında serum total tiyol, TAK ve TOK düzeyleri ile OSİ değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. PV gelişimi için yapılan sensitivite ve spesifite analizinde, nativ tiyol ≤146,3 değerlerinin %81,5 sensitivite ve %66,7 spesifite gösterdiği izlendi. Hastalık şiddetine göre hastalar karşılaştırıldığında, PDAI skoru 15 ve üzeri olan hastalarda total tiyol, nativ tiyol ve disülfit düzeyleri, PDAI skoru 15'in altında olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptandı. Hastalar aktivasyon dönemindeki tutulum alanlarına göre karşılaştırıldığında, mukozal tutulumu olan hastalarda total tiyol, nativ tiyol ve disülfit düzeyleri mukokutanöz tutulumu olan hastalara göre daha yüksek bulundu. Mukokutanöz tutulumu olan hastalarda mukozal tutulumlu hastalara kıyasla anti-dsg 1 düzeyleri daha yüksek saptanırken, anti-dsg 3 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Gruplar makro ve mikro besin alımı açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda ortalama karbonhidrat ve niasin alım değerleri ile diyet glisemik yük seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı. Hasta grubunda diyet oksijen radikal absorbans kapasite düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu.

Pemfigus vulgaris, deri ve mukozal yüzeylerde intraepidermal bül gelişimi ve erozyonlar ile ortaya çıkan, tedavi edilmediğinde yüksek morbidite ve mortaliteye sahip otoimmün büllöz hastalıktır. Keratinositler arasında adezyonu sağlayan desmozomal glikoproteinler olan desmoglein 1 ve 3'e karşı otoantikor gelişiminin akantolize neden olması, hastalığın temel mekanizmasını oluşturur (27). PV etiyopatogenezinde genetik faktörler, ilaçlar, enfeksiyöz ajanlar, alerjenler, nutrisyonel faktörler, ultraviyole iyonizan radyasyon ve hormonlar gibi birçok faktörden bahsedilmiştir (52). PV'li hastaların birinci derece sağlıklı akrabalarının serum örneklerinde immünblotting ve İİF incelemeleri ile akrabaların %71'inde, DİF inceleme ile immünpozitif bireylerin %33'ünde PV-IgG antikorları tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu bireylerde PV kliniğinin gelişmemesi, hastalığın ortaya çıkışı için çevresel faktörlerin varlığının gerekli olduğunu düşündürmektedir (136).

Son zamanlarda pemfigus da dahil olmak üzere birçok deri hastalığının etiyopatogenezinde oksidatif stresin rolü araştırılmıştır. PV'de antioksidan aktivitenin azaldığı ve oksidatif stresin oluştuğu gösterilmiştir, buna bağlı akantolizin hızlandığı düşünülmektedir (3-5). Ancak PV ile antioksidan aktivite ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca, pemfigus ve diyet ilişkisini inceleyen araştırmalar genellikle epidemiyolojik düzeyde veya vaka çalışmaları ile sınırlı kalmış olup, diyet ve antioksidan ilişkisini kapsamlı olarak inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde az sayıda çalışma PV hastalarında redoks dengesini, oksidatif stres düzeyini veya diyet özelliklerini incelemiş olsa da bu parametrelerin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, yaş ve cinsiyet uyumlu benzer komorbiditelere sahip PV hastaları ile kontrol grubunda; tiyol-disülfit dengesi için total tiyol, nativ tiyol ve disülfit düzeyleri, oksidatif durum için TOK, TAK ve OSİ değerleri ile diyetle alınan temel besin öğeleri ve diyetin antioksidan kapasitesi incelendi. Bu parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı, hastalık özellikleriyle ve birbirleriyle olan ilişkileri değerlendirildi.

Pemfigus vulgaris genellikle 45-65 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. PV'de genellikle kadın predominansı görülmekle birlikte kadın/erkek oranı 1-7:1 arasında değişmektedir (27) Ülkemizde Yaylı ve arkadaşlarının 220 pemfigus hastası ile yapmış oldukları çok merkezli prospektif çalışmada, ortalama yaş 49,5±15,2 ve K/E oranı 1.41:1 olarak bulunmuştur (32). Aşkın ve arkadaşlarının 2020 yılında 320 PV hastasını dahil ettikleri retrospektif çalışmada, tanı anındaki yaş ortalaması 50,4±13,7, kadın/erkek oranı 1.39 olarak bulunmuştur (42). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 55,8±11,5 olup tanı anındaki yaş ortalaması 49,2±10,9 ve erkek/kadın oranı 1.07:1 saptandı. Çalışmamızda yaş ortalaması literatürle uyumlu olup cinsiyet dağılımı birbirine yakın bulunmuştur.

Literatürde PV hastalarında en sık bildirilen komorbidite genellikle HT olup DM, osteoporoz, dislipidemi ve otoimmün tiroid hastalıklarının görülme sıklığı değişkenlik göstermiştir (32, 42, 137). Çalışmamızda hastaların %33,3'ünde en az bir komorbidite tespit edilmiş olup, en sık görülen komorbidite hipertansiyondur. Bunu sırasıyla dislipidemi, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalıkları izlemiştir.

Polat ve arkadaşlarının oral mukoza tutulumlu PV hastalarını dahil ettikleri çalışmada, hastaların %78,3'ünü mukokutanöz tip, %21,7'sini mukozal tip PV oluşturmaktaydı (138). Çalışmamızda hastaların klinik alt tipleri incelendiğinde; 17 (%62,9) hasta mukokutanöz tip, 10 (%37) hasta mukozal tip PV'ydi. Literatüre benzer özellik göstermekteydi.

Aşkın ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık süresi 1 ile 423 ay arasında değişirken, ortalama süre 99.0±74.4 aydır (42). Çalışmamızda ise hastalık süresi ortalama 85,8±95,4 ay olmak üzere 1 ile 312 ay arasında değişmekteydi.

Oksidatif stres, antioksidan savunma mekanizmalarının yeterince çalışmaması ve reaktif oksijen türlerinin fazla miktarda üretilmesi sonucu ortaya çıkar. Derinin kimyasal irritanlara, alerjenlere ve ultraviyole gibi inflamatuar uyaranlara maruziyeti, inflamasyon alanına infiltre olan nötrofillerde oksidatif patlama aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açar (139).

PV patogenezinde oksidatif stresin rolüne ilişkin günümüze kadar çeşitli çalışmalar yapılmış, ancak bazı çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yeşilova ve arkadaşlarının çalışmasında, PV hastalarının lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan lipit hidroperoksit ve serum TOK düzeylerinin ve OSİ değerlerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu, ancak serum TAK düzeylerinin benzer olduğu bulunmuştur (5). Shah ve arkadaşları, PV hastalarında serum TAK düzeylerinin kontrollere ve BP hastalarına kıyasla daha düşük olduğunu bulmuşlardur. Ayrıca aktif dönemdeki hastalarda remisyon dönemindeki hastalara göre, remisyondaki hastalarda ise sağlıklı kontrollere göre serum TAK düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur. Yazarlar remisyon dönemi ile kontroller arasındaki farkı, remisyonda klinik olarak lezyon görülmese bile dolaşımda otoantikorların bulunmaya devam etmesinin ROT üretimini artırarak TAK seviyelerinde düşüşe ve subklinik doku hasarına neden olabileceği ile ilişkilendirmiştir. Aynı çalışmada, HLA tipine göre oksidatif durumun ve gen ekspresyonun değişebileceği gösterilmiştir. PV ilişkili HLA DRB1*0402 ve DQB1*0503 alellerine sahip PV hastaları ve sağlıklı kontrollerde serum TAK düzeyleri düşük bulunmuş ve mikro dizileme gen analizi ile PV hastalarında redoks ilişkili yolakların yukarı doğru düzenlendiği gösterilmiştir (3).

Çalışmamızda serum TAK ve TOK düzeyleri ile OSİ değerleri hasta ve kontrol grubunda benzer saptandı. Bu parametreler ile hastalık şiddeti, lezyonel tutulum yeri ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte, anti-dsg 1 seviyeleri ile serum TAK seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bu durum hastalık aktivitesi arttıkça immün sistemin antioksidan savunmayı desteklemek için total antioksidan kapasitesini artırdığını düşündürmektedir.

Literatürü incelediğimizde pemfigus patogenezi ile protein oksidasyonu ilişkisi az sayıda çalışmada incelenmiştir. Abida ve arkadaşlarının PF hastalarında doku protein tiyol ekspresyonunu araştırdıkları çalışmada, lezyonel, perilezyonel ve sağlam deride protein tiyol gruplarının seviyeleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur (4). Abida ve arkadaşlarının PV ve PF'nin oksidatif stres ile ilişkisini araştırdıkları başka bir çalışmada, serum örneklerinde lipit peroksidasyonu için MDA, protein oksidasyonu için nativ tiyol grupları ve antioksidan enzim aktivitesi için katalaz enzimi incelenmiştir. Her iki grupta da MDA düzeyleri ve katalaz aktivitesi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş, ancak nativ tiyol düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalma saptanmış. PV hastalarında anti-dsg 3 ve anti-dsg 1 antikorları ile MDA düzeyi arasında ve anti-dsg 1 antikoru ile nativ tiyol düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuş. Çalışmadaki yüksek katalaz aktivitesinin, oksidan radikallerin aşırı üretimine yanıt olarak arttığı düşünülmüştür. Yazarlar pemfigusta oksidatif stres kaynaklı protein oksidasyonunun ve nativ tiyol gruplarındaki azalmanın dsg-1 ve dsg-3 proteinlerinin oksidatif modifikasyonuna neden olarak yeni epitopların oluşmasına ve antijen-antikor etkileşimine yol açtığı sonucuna varmışlardır (132). Çalışmamızda PV hastalarında serum nativ tiyol düzeylerinin düşük, disülfit düzeylerinin ise yüksek olduğu ve dengenin disülfit yönünde değiştiği bulundu. Bu bulgular PV'de oksidatif stresin protein oksidasyonuna neden olarak hastalığın patogenezinde rol oynadığını desteklemektedir.

Literatüre baktığımızda dermatolojik hastalıklarda tiyol-disülfit dengesinin hangi yöne kaydığı konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Th2 ağırlıklı inflamasyonla karakterize atopik dermatitte (AD), derideki lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri ve makrofajlardan oluşan inflamatuar infiltrat tarafından tetiklenen pro-inflamatuar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimi hidrojen peroksit,

peroksinitrit, süperoksit radikali ve hiperkloröz asit gibi serbest radikallerin oluşumunu teşvik eder (140, 141). Uysal ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada, AD hastalarında serum disülfit seviyesini sağlıklı kontrollere göre düşük, total ve nativ tiyol düzeylerini ise benzer bulmuşlar (142). Karacan ve arkadaşları ise atopik dermatitli infantlarda sağlıklı kontrollere kıyasla total ve nativ tiyol düzeylerini düşük, disülfit düzeylerini ise yüksek bulmuşlardır. Bununla birlikte, aynı çalışmada hastaların TAK ve TOK düzeyleri de incelenmiş ve TOK düzeyi hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur (143). İki çalışmada da hastalık şiddeti ile tiyol ve disülfit seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, inflamatuar bağırsak hastalıkları, ankilozan spondilit ve multipl skleroz gibi birçok sistemik ve otoimmün hastalıkta tiyol disülfit dengesinin bozulduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızda redoks ve oksidatif stres parametrelerini komorbidite varlığına göre değerlendirdiğimizde gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı. Bu nedenle hastalarda tiyol disülfit dengesinin bozulmasının komorbiditelerden bağımsız olarak PV ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, komorbiditeleri olmayan ve geniş örneklemli kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hem anti-dsg 1 seviyeleri hem de PDAI skorları ile nativ tiyol, total tiyol ve disülfit değerleri arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edildi. Hastalık aktivitesi arttıkça oksidasyona bağlı olarak nativ tiyol seviyelerinin azalması beklenen bir durumken, total tiyol ve disülfit seviyelerinin de azalması ileri düzeyde oksidasyona işaret etmektedir. Tiyol disülfit dengesi çift yönlü bir reaksiyonla düzenlendiği için düşük oksidasyon durumunda disülfitlerin nativ tiyollere indirgenmesi beklenir. Ancak yüksek oksidasyon durumunda, plazmadaki tiyol içeren bileşikler azalacağı ve oluşan disülfitlerin ileri oksidasyona uğrayıp sülfenik asit, sülfonik asit ve sülfinik asit gibi geri dönüşümsüz türler oluşturacağı için disülfit seviyelerinin düşük saptanması beklenen bir durumdur (13, 144). Sonuç olarak PV'de hastalık aktivitesi ve otoantikor düzeyi arttıkça ileri düzeyde protein oksidasyonun oluşması oksidatif stresin patogenezde rol oynadığını göstermektedir.

Son yıllarda, otoimmün hastalıkların patogenezinde beslenmenin ve belirli besin maddelerinin aşırı veya yetersiz alımının immün yanıtı değiştirdiği ve epitop

oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (25). Diyet ve PV etiyopatogenezi arasındaki ilişki, Allium cinsine ait bitkilerin içerdikleri sülfidril grupları ile akantolizi tetiklediği gösterilen in vitro deneylere ve PV insidansının yüksek olduğu ülkelerde tiyol, fenol, tanen ve izotiyosiyanat içeren gıdaların aşırı tüketimini gösteren epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır (2, 18, 19). Bununla birlikte PV hastalarının serumlarında çinko, selenyum ve bakır gibi antioksidan özellikleri olan elementlerin ve D vitamin eksikliğinin gösterilmesi PV hastalarında diyetle makro ve mikro besin alımlarının araştırılmasına yol açmıştır (22, 145).

Literatürde, PV hastalarının beslenme alışkanlıklarına göre günlük ortalama makro ve mikro besin alım düzeylerini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Fallah ve arkadaşları 138 PV hastasında sağlıklı beslenme düzenini gösteren Alternatif Sağlıklı Beslenme İndeksi (AHEI) skorunu, son 1 yıldaki gıda alımına göre hesaplanan semikantitatif bir gıda sıklığı anketi uygulayarak değerlendirmiştir. PDAI skoru yüksek olan grupta total kolesterol ve selenyum alımının daha yüksek olduğu, lif ve C vitamini alımının ise daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmada yüksek AHEI skoru ile PV şiddeti arasında anlamlı ters bir ilişki bulunmuştur (146).

Çalışmamızda ise makro besin olarak karbonhidrat alımının ve diyet glisemik yük değerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu bulundu. Glisemik yük, diyetle alınan karbonhidratların miktarını ve kalitesini ölçmek için kullanılan bir tanımlamadır. Uzun süreli prospektif kohort çalışmalarında toplam karbonhidrat alımındaki ve diyet glisemik yükündeki artışlar, kilo ve vücut kitle indeksindeki artışlarla ilişkilendirilmiştir (147). Çalışmamızda, bu parametrelerin kontrol grubuna göre daha düşük olması, kontrol grubunun kilo ve vücut kitle indeksi değerlerinin hasta grubuna kıyasla daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Batı tipi diyet, yüksek düzeyde ileri glikasyon son ürünleri ve omega-6 yağ asitleri gibi pro-oksidan moleküller ile antioksidan içeriği yüksek gıdaların yetersiz alımı ile karakterizedir. Batı tipi diyet ile beslenme, dokularda NF-κB sinyalini tetikleyen intrasellüler model tanıma reseptörü olan nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı 2'nin (NOD2) ekspresyonunu artırarak düşük düzeyde inflamasyona neden olmaktadır (148-150). Çalışmamızda serum TOK düzeyi ile

diyetle alınan yağ miktarı arasında pozitif bir ilişki saptandı. Bu bulgu, PV hastalarında diyetle yağ alımının oksidatif stresi indüklemesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, hasta grubunda diyetle niasin alım düzeyinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu bulundu. Buna ek olarak diyetle niasin alımının serum disülfit düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini saptandı. Niasin (B3 vitamini veya nikotinik asit), diyetsel kaynaklardan veya esansiyel bir aminoasit olan triptofandan endojen olarak sentezlenir ve vücutta amid türevi olan nikotinamide (niasinamid) dönüşür. Nikotinamid, redoks sistemlerini düzenleyen nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP) havuzu için gerekli olan bir mikro besindir (151, 152). Glutatyon redüktaz enzimi, koenzim olarak NADP'yi kullanarak glutatyon disülfiti (GSSG) indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüştürür. GSH ise hidrojen peroksiti deaktive etmesi için GPO enzimi tarafından yardımcı substrat olarak kullanılır (153, 154). PV'de GPO enzim aktivitesinin ve GSH düzeyinin azaldığı gösterilmekle birlikte nikotinamid öncüllerinin ve GR enzim aktivitesinin PV'deki etkisini belirlemek için deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (130).

Bununla birlikte, nikotinamidin aktinik keratoz ve non-melanom deri kanserlerinin kemoprofilaksisinde, otoimmün büllü hastalıklarda, atopik dermatit, akne vulgaris ve dispigmentasyon tedavilerinde oral ve topikal olarak çeşitli kullanım alanları bulunmaktadır (155, 156). Literatürde, PV hastalarında oral nikotinamid genellikle tetrasiklin ile kombine olarak kullanılmış ve bu kombinasyonun etkili olduğunu gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır (157). Iraji ve arkadaşlarının çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmasında, toplam 60 kutanöz lezyonu bulunan sekiz PV hastasına 30 gün boyunca %4 nikotinamid jel veya plasebo jel uygulanmış. Nikotinamid jel uygulanan kutanöz lezyonların ortalama epitelizasyon indeksinin plasebo jel uygulanan lezyonlara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuş (158). PV hastalarında diyetle niasin alımının azalması ve dengenin disülfit yönüne doğru kayması, yetersiz niasin alımının nikotinamid öncüllerinde ve dolaylı olarak glutatyon redüktaz enziminin aktivitesinde azalmaya ve glutatyon disülfitte artışa yol açtığını düşündürmektedir. Bu nedenle, nikotinamidin birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanıldığı gibi pemfigus tedavisinde de kullanılması ve diyetle eksik alımının gösterilmesi, ilerleyen dönemlerde bu ajanın yeniden gündeme alınmasını

sağlayabilir. Bu hipotezimiz hasta sayısının fazla olduğu ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

PV'de artan oksidatif stresi önlemek amacıyla antioksidan bileşiklerin kullanımı son yıllarda araştırma konusu olmuştur. Huang ve arkadaşları hücre proliferasyonu ve antioksidan gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan transkripsiyon faktörü yes-associated proteininin (YAP) disregülasyonunun pemfigus patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Bu çalışmada, lezyonel ve perilezyonel deri örneklerinde PV serumu ve anti-dsg 3 antikoru kullanarak oluşturulan in vitro PV modellerinde, keratinositlerde aşırı ROT üretimininin indüklendiği, bunun da dsg 3 ve α-katenin'de azalmaya neden olarak akantoliz ve YAP proteini birikimine yol açtığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, keratinositlere GSH ve NAC uygulanması ile PV serumunun indüklediği YAP birikiminin baskılandığı izlenmiştir (159).

Diyetin toplam antioksidan kapasitesi, gıda ile alınan tüm antioksidanların toplam değerini yansıtan bir değerdir. Oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC) testi, besinlerdeki antioksidanları ölçmek için peroksil radikaline karşı antioksidan aktiviteyi değerlendirir (160). Çalışmamızda, PV hastalarının ortalama ORAC değerlerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu tespit ettik. Bu bulgu, PV hastalarının yetersiz diyet antioksidan alımının, düşük endojen antioksidan kapasiteye yol açabileceğini düşündürmektedir. İlginç bir şekilde, çalışmamızda serum TAK değerlerinin kontrol grubuyla benzer olmasına rağmen serum TAK değerleri ile ORAC değerleri arasında pozitif bir ilişki saptamamız bu hipotezimizi desteklemektedir. PV hastalarının diyetlerinde antioksidan alımını artırmanın, endojen antioksidan savunma sistemini güçlendirebileceğini ve tedavide destek amaçlı kullanılabileceğini göstermek amacıyla ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde PV hastalarında antioksidanların etkisine dair az sayıda çalışma yapılmıştır. Liang ve ark. keratinositler üzerinde in vitro PV modeli oluşturarak yaptıkları bir çalışmada, yüksek antioksidan etkiye sahip bir flavonoid olan Naringenin'in NOD2 aracılı NF-κB yolağını inhibe ederek SOD, GPO ve TAK gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini artırdığını ve keratinositleri oksidatif hasara karşı koruduğunu göstermiştir (161).

L-karnitin, lizin ve metiyoninden endojen sentezlenebilen veya hayvansal gıdalardan alınabilen, antioksidan savunmanın iyileştirilmesinde önemli bir rol oynayan suda çözünebilen bir bileşiktir (162). Mohammadi ve ark. 2018 yılında yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 26 PV hastasında 8 hafta boyunca L-karnitin takviyesinin oksidatif stres, antioksidan kapasite ve lipid profili üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Plasebo grubuna kıyasla OSİ ve LDL-K, VLDL-K, TG ile Total kolesterol değerlerinde anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 8 haftanın sonunda L-karnitin alan hastalarda serum TOK değerinde başlangıça kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir. Bu çalışmanın limitasyonu L-karnitinin hastalık şiddeti üzerindeki etkisinin rapor edilmemiş olmasıdır (163).

Literatürde benzer kimyasal yapıları nedeniyle sülfidril grubu içeren ilaçların ve gıdaların akantolizi tetiklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İlaçta veya gıdada bulunan sülfidril grubunun keratinosit membranında sistin disülfit bağları ile reaksiyona girip ilaç-sistein disülfit bağlarını oluşturduğu belirtilmiştir. Yeni oluşan anormal disülfitlerin hücreler arası adezyonu sağlayamayıp immün aracılı olmayan akantolize yol açtığı veya hücre yüzey antijenlerinde konformosyonel değişikliğe neden olarak epitop gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (164). Çalışmamızda gıdalarla alınan sülfidril gruplarının patogeneze ve redoks dengesine olan etkisini analiz etmek amacıyla ölçülen sülfür alım düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında farklılık göstermedi. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve hastaların çoğunun relaps döneminde olup diyetlerinden sülfür içeren gıdaları çıkarmış olabileceği ile ilişkili olabilir. Örneklem grubunun büyük olduğu ve yeni tanı konmuş pemfigus hastalarının dahil edildiği çalışmalar, diyetle alınan sülfürün hastalık patogenezine olan etkisini daha iyi bir şekilde anlamamıza yardımcı olacaktır.

Çalışmamızın limitasyonları ise örneklem grubumuzun küçük olması, çalışma grubumuzun ileri yaş nedeniyle eşlik eden komorbiditelerinin bulunması, diyet kayıtlarının kısa bir zaman diliminde toplanması ve hasta popülasyonumuzun çoğunluğunu relaps görülen hastaların oluşturması nedeniyle bu hastaların hem hastalık hem tedavi sürecinde belirli gıdaları diyetlerinden çıkarmış olmaları yer almaktadır.

Çalışmamız, literatürde hücresel redoks dengesinin bozulduğunu gösteren ve oksidasyonu hastalık şiddeti ve diyet özellikleriyle ilişkilendiren ilk çalışma olması açısından önemlidir. Plazmadaki antioksidan kapasitenin diyetle alınan antioksidan miktarından büyük ölçüde etkilendiği gözlenmiştir. Sonuç olarak PV hastalarında oksidatif stresin arttığını ve antioksidan beslenmenin yetersiz olduğunu gösteren bulgularımız, antioksidan beslenmenin antioksidan kapasiteyi artırarak PV'de destekleyici tedavi olarak kullanabileceğini düşündürmektedir. Antioksidan takviyelerin klinik yarar sağlayıp sağlamadığını ve hangi antioksidanların etkili olduğunu belirlemek amacıyla randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

- Hasta grubunun serum nativ tiyol ($p<0,001$) düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşük; serum disülfit ($p=0,024$) düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksekti.

- Gruplar arasında serum total tiyol, TAK ve TOK düzeyleri ile OSİ değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

- Sensitivite ve spesifite analizinde, nativ tiyol ≤146,3 değerleri %81,5 sensitivite ve %66,7 spesifite gösterdi.

- PDAI skoru 15 ve üzeri olan hastalarda serum total tiyol ($p=0,013$), nativ tiyol ($p=0,016$) ve disülfit ($p=0,039$) seviyeleri, PDAI skoru 15'in altında olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptandı.

- Mukozal tutulumu olan hastalarda total tiyol ($p<0,001$), nativ tiyol ($p=0,018$) ve disülfit ($p<0,001$) seviyeleri mukokutanöz tutulumu olan hastalara göre daha yüksek bulundu.

- Makro ve mikro besin alımı karşılaştırıldığında, hasta grubunda ortalama karbonhidrat ($p=0,044$) ve niasin ($p=0,038$) alımı değerleri ile diyet glisemik yük ($p=0,036$) değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu.

- Hasta grubunda diyet antioksidan kapasitesini gösteren ORAC ($p=0,046$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı.

- Nativ tiyol düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı ($p=0,005$), PDAI skoru ($p=0,016$) ve anti-dsg 1 ($p=0,048$) değerleri arasında negatif yönde ilişki saptandı.

- Total tiyol düzeyi ile hastalık süresi ($p=0,046$) arasında pozitif yönde, PDAI skoru ($p=0,014$) ve anti-dsg 1 ($p=0,012$) değerleri ile negatif yönde ilişki saptandı.

- Disülfit düzeyi ile PDAI ($p=0,046$) ve anti-dsg 1 ($p=0,026$) seviyeleri ve niasin ($p=0,031$) alım düzeyleri arasında negatif yönde ilişki saptandı.

- TAK değerleri ile anti-dsg 1 ($p=0,032$) ve ORAC ($p=0,042$) değerleri arasında pozitif yönde ilişki bulundu.

- TOK düzeyi ile yağ ($p=0,048$) alım düzeyi arasında pozitif yönde ilişki izlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(12):1478-96.

2. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Arch Dermatol Res. 2018;310(2):95-106.

3. Shah AA, Dey-Rao R, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Increased oxidative stress in pemphigus vulgaris is related to disease activity and HLA-association. Autoimmunity. 2016;49(4):248-57.

4. Abida O, Gargouri B, Ben Mansour R, Mseddi-Djemal M, Masmoudi A, Ben Ayed M, et al. Biomarkers of oxidative stress in epidermis of Tunisian pemphigus foliaceus patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2013;27(3):e271-5.

5. Yesilova Y, Ucmak D, Selek S, Dertlioğlu SB, Sula B, Bozkus F, et al. Oxidative stress index may play a key role in patients with pemphigus vulgaris. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2013;27(4):465-7.

6. Sies H. Role of reactive oxygen species in biological processes. Klinische Wochenschrift. 1991;69(21-23):965-8.

7. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology. 2007;39(1):44-84.

8. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. Nature reviews Molecular cell biology. 2020;21(7):363-83.

9. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology. 2017;44(2):532-53.

10. Kurien BT, Hensley K, Bachmann M, Scofield RH. Oxidatively modified autoantigens in autoimmune diseases. Free radical biology & medicine. 2006;41(4):549-56.

11. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. Oxidative medicine and cellular longevity. 2017;2017:6501046.

12. Erel Ö, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(Si-2):1728-38.

13. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. Free radical biology & medicine. 2013;65:244-53.

14. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. The Journal of biological chemistry. 2013;288(37):26489-96.

15. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Matei C, Popa GL, Erel O, et al. Thiol-Disulfide Homeostasis in Skin Diseases. Journal of clinical medicine. 2022;11(6).

16. Fedeles F, Murphy M, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and bullous skin diseases. Clinics in dermatology. 2010;28(6):627-43.

17. Patel F, Wilken R, Patel FB, Sultani H, Bustos I, Duong C, et al. Pathophysiology of Autoimmune Bullous Diseases: Nature Versus Nurture. Indian journal of dermatology. 2017;62(3):262-7.

18. Ruocco V, Brenner S, Ruocco E. Pemphigus and diet: does a link exist? International journal of dermatology. 2001;40(3):161-3.

19. Brenner S, Ruocco V, Wolf R, de Angelis E, Lombardi ML. Pemphigus and dietary factors. In vitro acantholysis by allyl compounds of the genus Allium. Dermatology. 1995;190(3):197-202.

20. Feliciani C, Ruocco E, Zampetti A, Toto P, Amerio P, Tulli A, et al. Tannic acid induces in vitro acantholysis of keratinocytes via IL-1alpha and TNF-alpha. International journal of immunopathology and pharmacology. 2007;20(2):289-99.

21. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020;82(3):575-85.e1.

22. Javanbakht M, Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Eshraghian M, Zarei M, Chamari M, et al. Serum selenium, zinc, and copper in early diagnosed patients with pemphigus vulgaris. Iranian journal of public health. 2012;41(5):105-9.

23. Yazdanpanah MJ, Ghayour-Mobarhan M, Taji A, Javidi Z, Pezeshkpoor F, Tavallaie S, et al. Serum zinc and copper status in Iranian patients with pemphigus vulgaris. International journal of dermatology. 2011;50(11):1343-6.

24. La Serra L, Salathiel AM, Trevilato TMB, Alves RIS, Segura-Muñoz SI, de Oliveira Souza VC, et al. Trace element profile in pemphigus foliaceus and in pemphigus vulgaris patients from Southeastern Brazil. Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS). 2019;51:31-5.

25. Mannucci C, Casciaro M, Sorbara EE, Calapai F, Di Salvo E, Pioggia G, et al. Nutraceuticals against Oxidative Stress in Autoimmune Disorders. Antioxidants (Basel, Switzerland). 2021;10(2).

26. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. Free radical biology & medicine. 2000;29(11):1106-14.

27. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. Lancet (London, England). 2019;394(10201):882-94.

28. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, et al. Pemphigus. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17026.

29. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. Immunologic Research. 2018;66(2):255-70.

30. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. Advances in therapy. 2016;33(6):910-58.

31. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. Acta dermato-venereologica. 2017;97(9):1095-9.

32. Yayli S, Harman M, Baskan EB, Karakas AA, Genc Y, Turk BG, et al. Epidemiology of Pemphigus in Turkey: One-year Prospective Study of 220 Cases. Acta dermatovenerologica Croatica : ADC. 2017;25(3):181-8.

33. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, Mourad M, Ibrahim K. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. International journal of dermatology. 2001;40(9):570-2.

34. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. International journal of dermatology. 2004;43(12):876-81.

35. Amin MN, Islam AZ. Clinical, histologic and immunologic features of pemphigus in Bangladesh. International journal of dermatology. 2006;45(11):1317-8.

36. Jin P, Shao C, Ye G. Chronic bullous dermatoses in China. International journal of dermatology. 1993;32(2):89-92.

37. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. International journal of dermatology. 2006;45(5):523-8.

38. Lee YB, Lee JH, Lee SY, Kim JW, Yu DS, Han KD, et al. Incidence and death rate of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Korea: A nationwide, population-based study (2006-2015). The Journal of dermatology. 2018;45(12):1396-402.

39. Warren SJ, Lin MS, Giudice GJ, Hoffmann RG, Hans-Filho G, Aoki V, et al. The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. The New England journal of medicine. 2000;343(1):23-30.

40. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. Archives of dermatological research. 2015;307(4):291-8.

41. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2008;337(7662):a180.

42. Askin O, Ozkoca D, Kutlubay Z, Mat MC. A retrospective analysis of pemphigus vulgaris patients: Demographics, diagnosis, co-morbid diseases and treatment modalities used. Northern clinics of Istanbul. 2020;7(6):597-602.

43. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. The Journal of investigative dermatology. 1989;92(1):4-12.

44. Torzecka JD, Woźniak K, Kowalewski C, Waszczykowska E, Sysa-Jedrzejowska A, Pas HH, et al. Circulating pemphigus autoantibodies in healthy relatives of pemphigus patients: coincidental phenomenon with a risk of disease development? Archives of dermatological research. 2007;299(5-6):239-43.

45. Sinha AA. The genetics of pemphigus. Dermatologic clinics. 2011;29(3):381-91, vii.

46. Yan L, Wang JM, Zeng K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. The British journal of dermatology. 2012;167(4):768-77.

47. Sarig O, Bercovici S, Zoller L, Goldberg I, Indelman M, Nahum S, et al. Population-specific association between a polymorphic variant in ST18, encoding a pro-apoptotic molecule, and pemphigus vulgaris. The Journal of investigative dermatology. 2012;132(7):1798-805.

48. Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, Filho GH, Friedman H, et al. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. Tissue antigens. 1997;49(1):35-40.

49. Ruocco V, De Angelis E, Lombardi ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. Clinics in dermatology. 1993;11(4):507-13.

50. Brenner S, Bialy-Golan A, Anhalt GJ. Recognition of pemphigus antigens in drug-induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Journal of the American Academy of Dermatology. 1997;36(6 Pt 1):919-23.

51. Ghaedi F, Etesami I, Aryanian Z, Kalantari Y, Goodarzi A, Teymourpour A, et al. Drug-induced pemphigus: A systematic review of 170 patients. International immunopharmacology. 2021;92:107299.

52. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. Clinics in dermatology. 2013;31(4):374-81.

53. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. Clinics in dermatology. 2011;29(4):455-7.

54. Mazzucca CB, Raineri D, Cappellano G, Chiocchetti A. How to Tackle the Relationship between Autoimmune Diseases and Diet: Well Begun Is Half-Done. Nutrients. 2021;13(11).

55. Moro F, Sinagra JLM, Salemme A, Fania L, Mariotti F, Pira A, et al. Pemphigus: trigger and predisposing factors. Frontiers in medicine. 2023;10:1326359.

56. Ruocco V, Brenner S, Lombardi ML. A case of diet-related pemphigus. Dermatology (Basel, Switzerland). 1996;192(4):373-4.

57. Chorzelski TP, Hashimoto T, Jablonska S, Amagai M, Ishii K, Olszewska M, et al. Can pemphigus vulgaris be induced by nutritional factors? 1996;6(4):284-6.

58. Goldberg I, Sasson O, Brenner S. A case of phenol-related contact pemphigus. Dermatology (Basel, Switzerland). 2001;203(4):355-6.

59. Kaplan RP, Detwiler SP, Saperstein HW. Physically induced pemphigus after cosmetic procedures. International journal of dermatology. 1993;32(2):100-3.

60. Kanwar AJ, De D. Pemphigus in India. Indian journal of dermatology, venereology and leprology. 2011;77(4):439-49.

61. Tur E, Brenner S. The role of the water system as an exogenous factor in pemphigus. International journal of dermatology. 1997;36(11):810-6.

62. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. Archives of dermatology. 1998;134(11):1406-10.

63. Stoj V, Lu J. Nutrition and bullous diseases. Clinics in dermatology. 2022;40(2):156-65.

64. Gaul LE. CONTACT DERMATITIS FROM SYNTHETIC OIL OF MUSTARD. Archives of dermatology. 1964;90:158-9.

65. Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JW, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. Autoimmunity reviews. 2011;10(12):733-43.

66. El-Komy MH, Samir N, Shaker OG. Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2014;28(7):859-63.

67. Zarei M, Javanbakht MH, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M, Eshraghian MR, H DE-R, et al. Evaluation of Vitamin D Status in Newly Diagnosed Pemphigus Vulgaris Patients. Iranian journal of public health. 2014;43(11):1544-9.

68. Ruocco V, Ruocco E. Pemphigus and environmental factors. 2003.

69. Tufano MA, Baroni A, Buommino E, Ruocco E, Lombardi ML, Ruocco V. Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction. The British journal of dermatology. 1999;141(6):1033-9.

70. Ye B, Liu X, Li X, Kong H, Tian L, Chen Y. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: current knowledge and clinical significance. Cell death & disease. 2015;6(3):e1694.

71. El-Far M, Halwani R, Said E, Trautmann L, Doroudchi M, Janbazian L, et al. T-cell exhaustion in HIV infection. Current HIV/AIDS reports. 2008;5(1):13-9.

72. Marinho RT, Johnson NW, Fatela NM, Serejo FS, Glória H, Raimundo MO, et al. Oropharyngeal pemphigus in a patient with chronic hepatitis C during interferon alpha-2a therapy. European journal of gastroenterology & hepatology. 2001;13(7):869-72.

73. Niizeki H, Inamoto N, Nakamura K, Tsuchimoto K, Hashimoto T, Nishikawa T. A case of pemphigus foliaceus after interferon alpha-2a therapy. Dermatology (Basel, Switzerland). 1994;189 Suppl 1:129-30.

74. Tavakolpour S, Alavian SM, Sali S. Hepatitis B Reactivation During Immunosuppressive Therapy or Cancer Chemotherapy, Management, and Prevention: A Comprehensive Review-Screened. Hepatitis monthly. 2016;16(4):e35810.

75. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Batat E, Cohen AD. Pemphigus and hematologic malignancies: A population-based study of 11,859 patients. Journal of the American Academy of Dermatology. 2018;78(6):1084-9.e1.

76. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Coexistent Solid Malignancies in Pemphigus: A Population-Based Study. JAMA dermatology. 2018;154(4):435-40.

77. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. The Journal of investigative dermatology. 2015;135(5):1445-7.

78. Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, et al. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. International journal of molecular sciences. 2017;18(12).

79. Schauer F, Ishii N, Mockenhaupt M, Bruckner-Tuderman L, Hashimoto T, Kiritsi D. Radiation-Associated Pemphigus Vulgaris in a Patient With Preceding Malignancy: Treatment With Rituximab as a Valuable Option. Frontiers in immunology. 2019;10:3116.

80. Adebiyi OT, Galloway DF, Augustin MS, Sinha AA. The multifactorial complexities of autoimmune development in Pemphigus vulgaris: Critical evaluation of the role of environmental and lifestyle "exposome" factors. Frontiers in immunology. 2022;13:1058759.

81. Kılıç Sayar S, Küçükoğlu R. Evaluation of non-endemic pemphigus foliaceus in a large series of patients: a single-center retrospective study from Turkey focuses on the relapses. Anais brasileiros de dermatologia. 2021;96(4):422-8.

82. Tavakolpour S, Mirsafaei HS, Delshad S. Management of pemphigus disease in pregnancy. American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989). 2017;77(1).

83. Valikhani M, Kavusi S, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M, Barzegari M, Ghiasi M, et al. Pemphigus and associated environmental factors: a case-control study. Clinical and experimental dermatology. 2007;32(3):256-60.

84. Yousefi M, Mozafari N, Hosseini MS, Gholamin S, Razavi SM, Namazi MR, et al. Evaluating serum prolactin and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in patients with pemphigus. International journal of dermatology. 2016;55(6):e332-7.

85. Lavaee F, Rezazadeh F, Saki N, Tavazo Z, Baghaei S. Evaluation of Sex Hormone Levels in Patients with Pemphigus Vulgaris in Comparison to the Healthy Population. BioMed research international. 2021;2021:9947706.

86. Wei E, Li S, Mostaghimi AJBJoD. Post-traumatic stress disorder in patients with autoimmune blistering diseases. 2020;182(4):1044-5.

87. Brenner S, Tur E, Shapiro J, Ruocco V, D'Avino M, Ruocco E, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. International journal of dermatology. 2001;40(9):562-9.

88. Lai O, Recke A, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Influence of cigarette smoking on pemphigus - a systematic review and pooled analysis of the literature. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2018;32(8):1256-62.

89. Grando SA, Dahl MV. Nicotine and pemphigus. Archives of dermatology. 2000;136(10):1269.

90. Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003;48(2):244-52.

91. Garrod DR, Merritt AJ, Nie Z. Desmosomal cadherins. Current opinion in cell biology. 2002;14(5):537-45.

92. Kljuic A, Bazzi H, Sundberg JP, Martinez-Mir A, O'Shaughnessy R, Mahoney MG, et al. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris. Cell. 2003;113(2):249-60.

93. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. The New England journal of medicine. 2006;355(17):1800-10.

94. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. The Journal of clinical investigation. 1999;103(4):461-8.

95. Spindler V, Eming R, Schmidt E, Amagai M, Grando S, Jonkman MF, et al. Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. The Journal of investigative dermatology. 2018;138(1):32-7.

96. Wang X, Brégégère F, Frusić-Zlotkin M, Feinmesser M, Michel B, Milner Y. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. Apoptosis : an international journal on programmed cell death. 2004;9(2):131-43.

97. Schmidt E, Gutberlet J, Siegmund D, Berg D, Wajant H, Waschke J. Apoptosis is not required for acantholysis in pemphigus vulgaris. American journal of physiology Cell physiology. 2009;296(1):C162-72.

98. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. Clinical reviews in allergy & immunology. 2018;54(1):1-25.

99. Ganapati S. Eponymous dermatological signs in bullous dermatoses. Indian journal of dermatology. 2014;59(1):21-3.

100. Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. Dermatologic clinics. 1993;11(3):429-52.

101. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. Immunologic research. 2018;66(2):255-70.

102. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). Clinics in dermatology. 2011;29(4):432-6.

103. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Paraneoplastic Pemphigus. A Life-Threatening Autoimmune Blistering Disease. Actas dermo-sifiliograficas. 2017;108(10):902-10.

104. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Ohyama B, Fukuda S, Koga H, et al. IgA pemphigus. Clinics in dermatology. 2011;29(4):437-42.

105. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2011;9(11):927-47.

106. Amagai M, Komai A, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, Yamada T, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. The British journal of dermatology. 1999;140(2):351-7.

107. Schmidt E, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. Experimental dermatology. 2010;19(5):458-63.

108. Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology e-book: Elsevier Health Sciences; 2012.

109. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara M. Pemphigus vulgaris. Anais brasileiros de dermatologia. 2019;94(3):264-78.

110. Ruocco V, Ruocco E, Caccavale S, Gambardella A, Lo Schiavo A. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas). Clinics in dermatology. 2015;33(4):471-6.

111. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2020;34(9):1900-13.

112. Kar PK. RECENT TRENDS IN THE MANAGEMENT OF PEMPHIGUS VULGARIS. Medical journal, Armed Forces India. 1998;54(3):243-6.

113. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. Expert opinion on drug safety. 2016;15(4):457-65.

114. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. Frontiers in immunology. 2019;10:1418.

115. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. Acta dermato-venereologica. 2015;95(8):928-32.

116. Mahmoudi H, Tavakolpour S, Balighi K, Farid AS, Nili A, Jan D, et al. Rituximab in practice: Clinical evaluation of patients with pemphigus after rituximab administration. Dermatologic therapy. 2021;34(1):e14633.

117. Yanovsky RL, McLeod M, Ahmed AR. Treatment of pemphigus vulgaris: part 1 - current therapies. Expert review of clinical immunology. 2019;15(10):1047-60.

118. Tavakolpour S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments? International immunopharmacology. 2017;53:133-42.

119. Olejarz W, Bryk D, Zapolska-Downar D. Mycophenolate mofetil--a new atheropreventive drug? Acta poloniae pharmaceutica. 2014;71(3):353-61.

120. Schmidt E, Zillikens D. Immunoadsorption in dermatology. Archives of dermatological research. 2010;302(4):241-53.

121. Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003;49(2):276-80.

122. Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP, Germolec DRJA, Signaling R. Oxidative stress and its role in skin disease. 2002;4(4):665-73.

123. Turcov D, Zbranca-Toporas A, Suteu D. Bioactive Compounds for Combating Oxidative Stress in Dermatology. International journal of molecular sciences. 2023;24(24).

124. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. Indian journal of clinical biochemistry : IJCB. 2015;30(1):11-26.

125. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress : relationship with exercise and training. Sports medicine (Auckland, NZ). 2006;36(4):327-58.

126. Sies H, Belousov VV, Chandel NS, Davies MJ, Jones DP, Mann GE, et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. Nature reviews Molecular cell biology. 2022;23(7):499-515.

127. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, Modu B, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. Frontiers in chemistry. 2023;11:1158198.

128. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MN. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society. 2006;113(3):189-207.

129. Nakai K, Tsuruta D. What Are Reactive Oxygen Species, Free Radicals, and Oxidative Stress in Skin Diseases? International journal of molecular sciences. 2021;22(19).

130. Naziroğlu M, Kökçam I, Simşek H, Karakilçik AZ. Lipid peroxidation and antioxidants in plasma and red blood cells from patients with pemphigus vulgaris. Journal of basic and clinical physiology and pharmacology. 2003;14(1):31-42.

131. Yousefi M, Rahimi H, Barikbin B, Toossi P, Lotfi S, Hedayati M, et al. Uric Acid: a new antioxidant in patients with pemphigus vulgaris. Indian journal of dermatology. 2011;56(3):278-81.

132. Abida O, Ben Mansour R, Gargouri B, Ben Ayed M, Masmoudi A, Turki H, et al. Catalase and lipid peroxidation values in serum of Tunisian patients with pemphigus vulgaris and foliaceus. Biological trace element research. 2012;150(1-3):74-80.

133. Satia JA, Watters JL, Galanko JA. Validation of an antioxidant nutrient questionnaire in whites and African Americans. Journal of the American Dietetic Association. 2009;109(3):502-8, 8.e1-6.

134. RAKICIOĞLU N, TEK N, AYAZ A, PEKCAN A. Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar. 2012.

135. Haytowitz DB, Bhagwat SJUDoA. USDA database for the oxygen radical absorbance capacity (ORAC) of selected foods, Release 2. 2010;3(1):10-48.

136. Brenner S, Srebrnik A, Goldberg I. Pemphigus can be induced by topical phenol as well as by foods and drugs that contain phenols or thiols. Journal of cosmetic dermatology. 2003;2(3-4):161-5.

137. Heelan K, Mahar AL, Walsh S, Shear NH. Pemphigus and associated comorbidities: a cross-sectional study. Clinical and experimental dermatology. 2015;40(6):593-9.

138. Polat AK, Mülayim MK, Gür TF, Acar A, Bozca BC, Ceylan C, et al. Evaluation of the Quality of Life and the Demographic and Clinical Characteristics of Patients With Pemphigus With Oral Mucosal İnvolvement: A Multicenter Observational Study. Dermatology practical & conceptual. 2024;14(2).

139. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. The Journal of investigative dermatology. 2006;126(12):2565-75.

140. Bertino L, Guarneri F, Cannavò SP, Casciaro M, Pioggia G, Gangemi S. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis. Antioxidants (Basel, Switzerland). 2020;9(3).

141. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2003;17(6):663-9.

142. Uysal P, Avcil S, Neşelioğlu S, Biçer C, Çatal F. Association of oxidative stress and dynamic thiol-disulphide homeostasis with atopic dermatitis severity and chronicity in children: a prospective study. Clinical and experimental dermatology. 2018;43(2):124-30.

143. Karacan G, Ercan N, Bostanci I, Alisik M, Erel O. A novel oxidative stress marker of atopic dermatitis in infants: thiol-disulfide balance. Archives of dermatological research. 2020;312(10):697-703.

144. Oliveira PVS, Laurindo FRM. Implications of plasma thiol redox in disease. Clinical science (London, England : 1979). 2018;132(12):1257-80.

145. Yang M, Wu H, Zhao M, Long H, Lu Q. Vitamin D status in patients with autoimmune bullous dermatoses: a meta-analysis. The Journal of dermatological treatment. 2022;33(3):1356-67.

146. Fallah M, Najafi A, Balighi K, Daneshpazhooh M, Ebrahimpour-Koujan S. Association of alternative healthy eating index and severity of pemphigus vulgaris: A cross-sectional study. PloS one. 2023;18(12):e0295026.

147. Wan Y, Tobias DK, Dennis KK, Guasch-Ferré M, Sun Q, Rimm EB, et al. Association between changes in carbohydrate intake and long term weight changes: prospective cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2023;382:e073939.

148. Kim MS, Choi MS, Han SN. High fat diet-induced obesity leads to proinflammatory response associated with higher expression of NOD2 protein. Nutrition research and practice. 2011;5(3):219-23.

149. Garcia C, Andersen CJ, Blesso CN. The Role of Lipids in the Regulation of Immune Responses. Nutrients. 2023;15(18).

150. Clemente-Suárez VJ, Beltrán-Velasco AI, Redondo-Flórez L, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review. Nutrients. 2023;15(12).

151. Moriarty-Craige SE, Jones DP. Extracellular thiols and thiol/disulfide redox in metabolism. Annual review of nutrition. 2004;24:481-509.

152. MacKay D, Hathcock J, Guarneri E. Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. Nutrition reviews. 2012;70(6):357-66.

153. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homoeostasis network. Free radical biology & medicine. 2016;95:27-42.

154. Ilkhani F, Hosseini B, Saedisomeolia A. Niacin and oxidative stress: a mini-review. Journal of Nutritional Medicine and Diet Care. 2016;2(1):014.

155. Elgharably N, Al Abadie M, Al Abadie M, Ball PA, Morrissey H. Vitamin B group levels and supplementations in dermatology. Dermatology reports. 2023;15(1):9511.

156. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. Clinical and experimental dermatology. 2017;42(2):137-44.

157. Chaffins ML, Collison D, Fivenson DP. Treatment of pemphigus and linear IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline: a review of 13 cases. Journal of the American Academy of Dermatology. 1993;28(6):998-1000.

158. Iraji F, Banan L. The efficacy of nicotinamide gel 4% as an adjuvant therapy in the treatment of cutaneous erosions of pemphigus vulgaris. Dermatologic therapy. 2010;23(3):308-11.

159. Huang Y, Jedličková H, Cai Y, Rehman A, Gammon L, Ahmad US, et al. Oxidative Stress-Mediated YAP Dysregulation Contributes to the Pathogenesis of Pemphigus Vulgaris. Frontiers in immunology. 2021;12:649502.

160. Nascimento-Souza MA, Paiva PG, Martino HSD, Ribeiro AQ. Dietary total antioxidant capacity as a tool in health outcomes in middle-aged and older adults: A systematic review. Critical reviews in food science and nutrition. 2018;58(6):905-12.

161. Liang J, Halipu Y, Hu F, Yakeya B, Chen W, Zhang H, et al. Naringenin protects keratinocytes from oxidative stress injury via inhibition of the NOD2-mediated NF-κB pathway in pemphigus vulgaris. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2017;92:796-801.

162. Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial. Nutrition journal. 2014;13:79.

163. Mohammadi H, Djalali M, Daneshpazhooh M, Honarvar NM, Chams-Davatchi C, Sepandar F, et al. Effects of L-carnitine supplementation on biomarkers of oxidative stress, antioxidant capacity and lipid profile, in patients with pemphigus vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European journal of clinical nutrition. 2017.

164. Wolf R, Ruocco V. Gaining more insight into the pathomechanisms of thiol-induced acantholysis. Medical hypotheses. 1997;48(2):107-10.